

## II

(Comunicações)

COMUNICAÇÕES ORIUNDAS DAS INSTITUIÇÕES E DOS ÓRGÃOS DA  
UNIÃO EUROPEIA

## COMISSÃO

**Comunicação da Comissão — Linhas directrizes sobre o formato e o conteúdo dos pedidos de aprovação ou alteração de um plano de investigação pediátrica e dos pedidos de isenção ou de diferimento, bem como sobre as modalidades de verificação da conformidade e os critérios de avaliação de estudos significativos**

(2008/C 243/01)

## 1. INTRODUÇÃO

O Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.º 1768/92, as Directivas 2001/20/CE e 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 <sup>(1)</sup> (a seguir denominado «regulamento pediátrico») entrou em vigor em 26 de Janeiro de 2007. O regulamento pediátrico tem por objectivo facilitar o desenvolvimento e o acesso a medicamentos para uso pediátrico, garantir que os medicamentos utilizados no tratamento da população pediátrica sejam objecto de uma investigação de elevada qualidade e estejam adequadamente autorizados para uso pediátrico, e melhorar a informação disponível sobre o uso de medicamentos nos diferentes grupos da população pediátrica. Esses objectivos deverão ser alcançados sem que se submetam crianças a ensaios clínicos desnecessários e sem atrasar a autorização de medicamentos para outras faixas etárias da população.

Para realizar estes objectivos, o regulamento pediátrico cria uma série de requisitos a observar pela indústria farmacêutica no desenvolvimento de medicamentos pediátricos e cria recompensas a atribuir à indústria farmacêutica em caso de plena observância dos requisitos aplicáveis aos estudos em crianças. O regulamento pediátrico cria um novo tipo de autorização de introdução no mercado, a autorização de introdução no mercado para uso pediátrico (PUMA), como incentivo ao desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico não protegidos por patente. O regulamento pediátrico define ainda o enquadramento para a gestão da respectiva aplicação, incluindo um Comité Pediátrico que funciona no seio da Agência Europeia de Medicamentos, a seguir denominada «Agência».

Nos termos do artigo 10.º do regulamento pediátrico, as presentes linhas directrizes fixam as modalidades relativas ao formato e ao conteúdo a que os pedidos de aprovação ou

alteração de um plano de investigação pediátrica e os pedidos de isenção ou de diferimento devem obedecer. As presentes linhas directrizes estabelecem igualmente as modalidades da verificação da conformidade referida no artigo 23.º e no n.º 3 do artigo 28.º do regulamento pediátrico <sup>(2)</sup>. Por último, nos termos do n.º 4 do artigo 45.º do regulamento pediátrico, as linhas directrizes definem ainda os critérios de avaliação da relevância dos estudos iniciados antes e concluídos após a entrada em vigor do regulamento pediátrico <sup>(3)</sup>.

As definições pertinentes para as presentes linhas directrizes constam da Directiva 2001/83/CE, da Directiva 2001/20/CE, do Regulamento (CE) n.º 141/2000, bem como do regulamento pediátrico. Nas presentes linhas directrizes, são ainda utilizados os seguintes termos e definições:

- a) **patologia**: qualquer desvio à estrutura ou função normal do corpo, manifestado através de um conjunto característico de sinais e sintomas (em regra geral, uma doença distintamente reconhecida ou uma síndrome);
- b) **indicação do plano de investigação pediátrica**: a(s) indicação(ões) proposta(s) para a população pediátrica para efeitos de um plano de investigação pediátrica e por ocasião da apresentação desse plano. A indicação deve especificar se o medicamento se destina a diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma patologia;

<sup>(2)</sup> O artigo 10.º do regulamento pediátrico estipula: «A Comissão, em consulta com os Estados-Membros, a Agência e outras partes interessadas, fixa as modalidades relativas ao formato e ao conteúdo a que os pedidos de aprovação ou alteração de um plano de investigação pediátrica e os pedidos de isenção ou de diferimento devem obedecer para poderem ser considerados válidos, bem como as modalidades da verificação da conformidade referida no artigo 23.º e no n.º 3 do artigo 28.º.»

<sup>(3)</sup> O n.º 4 do artigo 45.º do regulamento pediátrico estipula: «A Comissão, em consulta com a Agência, elabora as linhas directrizes a fim de estabelecer critérios de avaliação sobre a relevância dos estudos desenvolvidos para a aplicação do n.º 3.»

<sup>(1)</sup> JOL 378 de 27.12.2006, p. 1.

- c) **indicação terapêutica proposta:** a indicação terapêutica para a população adulta e/ou pediátrica proposta no plano de investigação pediátrica por ocasião da apresentação desse plano;
- d) **indicação terapêutica concedida:** a indicação terapêutica para a população adulta e/ou pediátrica associada à autorização de introdução no mercado. Esta indicação é o resultado da avaliação dos dados sobre a qualidade, a segurança e a eficácia apresentados conjuntamente com o pedido de autorização de introdução no mercado;
- e) **medidas:** na acepção do n.º 2 do artigo 15.º do regulamento pediátrico, incluem estudos, ensaios, dados e desenvolvimento farmacêutico propostos para produzir novas informações científicas destinadas a garantir a produção dos dados necessários para determinar os termos em que um medicamento pode ser autorizado para tratamento da população pediátrica, nomeadamente o desenvolvimento de formulações adaptadas à idade para todos os subgrupos da população pediátrica afectada pela patologia, conforme especificado num plano de investigação pediátrica.

## 2. SECÇÃO 1: FORMATO E CONTEÚDO DOS PEDIDOS DE APROVAÇÃO OU ALTERAÇÃO DE UM PLANO DE INVESTIGAÇÃO PEDIÁTRICA E DOS PEDIDOS DE ISENÇÃO E DE DIFERIMENTO

### 2.1. Princípios gerais e formato

É consensual que a quantidade de informação disponível pertinente para pedidos de aprovação ou alteração de um plano de investigação pediátrica e para pedidos de isenção e de diferimento diferirá substancialmente em função do facto de o medicamento se encontrar nas primeiras fases de desenvolvimento clínico ou de já lhe ter sido concedida uma autorização de introdução no mercado e estarem a ser estudadas utilizações novas ou alargadas. Devido ao facto de dever ser utilizado o mesmo formato para os pedidos relativos a planos de investigação pediátrica, isenções e diferimentos, independentemente da fase do desenvolvimento do medicamento, nem sempre será possível fornecer informações exaustivas em algumas secções do pedido. Nesta situação, a ausência de dados ou de informações deve ser indicada na secção pertinente. Contudo, sempre que disponíveis, devem constar dos pedidos todas as informações pertinentes para a avaliação do plano de investigação pediátrica, bem como dos pedidos de isenção ou de diferimento, independentemente de serem ou não favoráveis ao medicamento. Essas informações incluem elementos sobre qualquer teste fármaco-toxicológico ou estudo ou ensaio clínico incompleto ou interrompido do medicamento, e/ou sobre ensaios concluídos relativos a indicações não abrangidas pelo pedido.

O formato utilizado para um pedido de aprovação de um plano de investigação pediátrica, uma isenção ou um diferimento, ou uma combinação dos mesmos, deve ser o mesmo. O pedido compreende diferentes partes, a fim de corresponder aos diferentes tipos de pedido, do seguinte modo:

- parte A: Informações administrativas e sobre o medicamento,
- parte B: Desenvolvimento geral do medicamento, incluindo informações sobre as patologias,
- parte C: Pedidos de isenções específicas para o medicamento,
- parte D: Plano de investigação pediátrica,

- parte E: Pedidos de diferimento,
- parte F: Anexos.

Devido ao facto de ser utilizado o mesmo formato, algumas secções do pedido não serão utilizadas em determinados tipos de pedido.

Um único pedido deve cobrir todos os subgrupos da população pediátrica, conforme previsto no n.º 2 do artigo 7.º do regulamento pediátrico, quer se trate de uma isenção ou de um plano de investigação pediátrica (com ou sem diferimento). Os pedidos relativos a medicamentos que se inscrevam no âmbito do artigo 8.º do regulamento pediátrico devem abranger tanto as existentes como as novas indicações, formas farmacêuticas e vias de administração. Neste caso, deve ser incluído no pedido um plano de investigação pediátrica abrangente. Do mesmo modo, quando se pretende desenvolver, em simultâneo, diversas indicações, o pedido deve incluir um único plano de investigação pediátrica abrangente.

A população pediátrica está definida no artigo 2.º do regulamento pediátrico como «os indivíduos com idade compreendida entre o nascimento e os 18 anos». Esta definição deve ser entendida como excluindo os indivíduos que já completaram 18 anos. A população pediátrica abrange diversos subgrupos definidos, por exemplo, em orientações internacionais<sup>(1)</sup>: os recém-nascidos prematuros e de termo de 0 a 27 dias, os bebés de 1 mês a 23 meses, as crianças de 2 anos a 11 anos e os adolescentes de 12 a 18 anos. No entanto, a utilização de subgrupos diferentes poderá ser aceite se tal for considerado mais adequado, desde que a escolha dos subgrupos seja devidamente explicada e justificada.

Na elaboração de planos de investigação pediátrica com vista à concessão de autorizações de introdução no mercado para uso pediátrico deve ser considerado se o medicamento é necessário em todos os subgrupos pediátricos.

A fim de facilitar a apresentação de pedidos, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) disponibilizou formulários em linha que obedecem à estrutura das presentes linhas directrizes (disponíveis em: <http://www.emea.europa.eu/htmls/human/paediatrics/pips.htm>).

### 2.2. Parte A: Informações administrativas e sobre o medicamento

É consensual que nas primeiras fases do desenvolvimento de um medicamento pode não ser possível fornecer respostas completas em todas as secções da parte A do pedido. Não obstante, devem ser completadas todas as secções da parte A e no caso de não existirem informações disponíveis tal deve ser indicado.

#### 2.2.1. A.1: Nome ou firma e domicílio ou sede social do requerente e da pessoa de contacto

Devem ser fornecidos o nome e o endereço do requerente do plano de investigação pediátrica, isenção ou diferimento. O requerente pode ser uma pessoa singular ou colectiva ou uma empresa estabelecida no Espaço Económico Europeu. Se não se tratar da mesma pessoa, deve ser indicada a pessoa autorizada a comunicar com a Agência em nome do requerente durante o processo e após a decisão da Agência.

<sup>(1)</sup> Orientação E11 da Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH), disponível em: [www.ich.org](http://www.ich.org)

Tendo em conta que as decisões da Agência serão tornadas públicas, os requerentes são convidados a fornecer um contacto (telefone/fax/e-mail) para perguntas das partes interessadas, que a Agência divulgará juntamente com as suas decisões.

Deve ser indicado se o requerente se apresenta, nos termos do Regulamento (CE) n.º 2049/2005 da Comissão <sup>(1)</sup>, como uma micro, pequena ou média empresa.

#### 2.2.2. A.2: Denominação da substância activa

A substância activa deve ser referida pela sua denominação comum internacional (DCI) recomendada, acompanhada, se pertinente, da sua formulação como sal ou hidrato. Se a DCI «recomendada» ainda não se encontrar disponível, deve ser indicada a DCI «proposta». Se não existir uma DCI, deve ser utilizada a denominação da Farmacopeia Europeia ou, no caso de a substância não constar da Farmacopeia Europeia, a denominação comum habitual. Na ausência de uma denominação comum, deve ser fornecida a designação científica exacta. As substâncias que não tenham uma designação científica exacta devem ser descritas através de uma declaração sobre a forma como são preparadas e a partir de quê, complementada, se for caso disso, por informações pertinentes. O código de uma empresa ou laboratório não pode ser utilizado como única identificação da substância activa.

Considerando o calendário da apresentação dos pedidos, poderão ser fornecidas apenas denominações preliminares da substância activa. Nesta situação, e no caso de o pedido voltar a ser apresentado (por exemplo, para alteração de um plano de investigação pediátrica), sugere-se que constem do documento todas as sucessivas alterações da denominação.

#### 2.2.3. A.3: Tipo de medicamento

Deve ser especificado o tipo de medicamento a que respeita o pedido (por exemplo, uma entidade química, um medicamento biológico, uma vacina, um medicamento destinado a terapia genética, um medicamento destinado a terapia celular somática, etc.). Além disso, sempre que possível, devem ser especificados a meta farmacológica e o mecanismo de acção. Se tiverem sido atribuídos um grupo farmacoterapêutico e um código de classificação Anatómica Terapêutica Química (ATC), estes devem ser indicados. Relativamente aos produtos ainda não autorizados na Comunidade ou aos produtos autorizados para os quais seja proposto o desenvolvimento de uma nova indicação, devem ser indicadas a(s) patologia(s), bem como se estas afectam adultos ou crianças, que o medicamento se destina a diagnosticar, prevenir ou tratar, de acordo com o previsto aquando da apresentação do pedido, segundo um sistema de classificação aprovado, como a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) da Organização Mundial de Saúde.

#### 2.2.4. A.4: Informações sobre o medicamento

As informações precisas a fornecer variam consoante o pedido diga respeito:

1. ao artigo 7.º do regulamento pediátrico, um medicamento ainda não autorizado na Comunidade (EEE);
2. ao artigo 8.º do regulamento pediátrico, um medicamento autorizado na Comunidade (EEE) e protegido por um certifi-

cado complementar de protecção ou por uma patente que confira direito a um certificado complementar de protecção; ou

3. ao artigo 30.º do regulamento pediátrico, um medicamento que está a ser desenvolvido com vista à obtenção de uma autorização de introdução no mercado para uso pediátrico.

Relativamente aos medicamentos abrangidos pelo artigo 7.º ou 8.º do regulamento pediátrico, devem ser fornecidas informações sobre todas as diferentes formulações em desenvolvimento, independentemente da futura utilização na população pediátrica. Além disso, relativamente aos medicamentos abrangidos pelo artigo 8.º, devem ser fornecidas, na secção A.6, informações sobre a(s) dosagem(ns) autorizada(s) e a forma farmacêutica/via(s) de administração. Relativamente a medicamentos em desenvolvimento com vista à obtenção de autorização de introdução no mercado para uso pediátrico, devem ser fornecidas informações sobre a(s) dosagem(ns), a(s) forma(s) farmacêutica(s) e a(s) via(s) de administração.

#### 2.2.5. A.5: Informações regulamentares sobre ensaios clínicos relacionados com a patologia e com o desenvolvimento na população pediátrica

Nesta secção, devem ser fornecidas, em tabelas, informações regulamentares sobre ensaios clínicos relacionados com a patologia e com o desenvolvimento na população pediátrica. Relativamente aos ensaios clínicos realizados no EEE, deverá ser apresentado um quadro com ensaios clínicos pertinentes para a patologia realizados em crianças, bem como em adultos, se tal for pertinente para o desenvolvimento para a população pediátrica. Relativamente aos ensaios clínicos realizados fora do EEE, deverá ser apresentado um quadro com ensaios clínicos realizados unicamente em crianças e pertinentes para a patologia.

As informações fornecidas respeitantes a estudos realizados tanto no interior como no exterior do EEE devem indicar se cada um dos ensaios clínicos observou boas práticas clínicas (BPC).

#### 2.2.6. A.6: Situação do medicamento relativamente à autorização de introdução no mercado

Devem ser fornecidas, numa tabela, informações sobre a situação do medicamento no que respeita à autorização de introdução no mercado.

Relativamente a medicamentos ainda não autorizados que posteriormente respondam aos requisitos do artigo 7.º do regulamento pediátrico, deve ser indicada a situação de autorização de introdução no mercado fora do EEE.

Relativamente a medicamentos que se encontrem no mercado protegidos por um certificado complementar de protecção ou por uma patente que confira direito a um certificado complementar de protecção e que posteriormente venham a ser abrangidos pelo artigo 8.º do regulamento pediátrico, deve ser indicada a situação de autorização de introdução no mercado no EEE e, no que respeita à situação em matéria de autorização no exterior do EEE, apenas devem ser fornecidas informações relativas a autorizações para uso pediátrico.

<sup>(1)</sup> JOL 329 de 16.12.2005, p. 4.

Relativamente a medicamentos em desenvolvimento com vista à obtenção de autorizações de introdução no mercado para uso pediátrico, devem ser fornecidas informações sobre os medicamentos autorizados no EEE que contenham a mesma substância activa.

Devem ser fornecidas informações sobre eventuais acções reguladoras tendentes a restringir, por razões de segurança, a utilização do medicamento fora do EEE, nomeadamente a retirada do medicamento do mercado, a restrição das indicações ou uma nova contra-indicação para o medicamento.

#### 2.2.7. A.7: *Aconselhamento de autoridades reguladoras pertinente para o desenvolvimento para a população pediátrica*

Devem ser facultadas ao Comité Pediátrico quaisquer decisões, pareceres ou conselhos (incluindo aconselhamento científico) emitidos por autoridades competentes, nomeadamente de países terceiros, sobre o desenvolvimento pediátrico do medicamento, incluindo pedidos escritos de informações sobre questões pediátricas formulados por órgãos reguladores. Na parte A.10 dos pedidos deve ser incluída uma cópia de quaisquer documentos pertinentes.

#### 2.2.8. A.8: *Estatuto de medicamento órfão no EEE*

Deve ficar claro se o medicamento foi designado medicamento órfão por decisão da Comissão. Para os medicamentos órfãos deve ser indicado o número de inscrição no Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos. Se o medicamento for candidato à designação de medicamento órfão, tal facto deve ser indicado e, se existir um pedido pendente, deve ser indicado o número de processo de designação de medicamento órfão da EMEA.

#### 2.2.9. A.9: *Pedido de autorização de introdução no mercado/ /extensão/alteração previsto*

Deve ser fornecida a data prevista para a apresentação do pedido de autorização de introdução no mercado ou de alteração, conforme o caso, bem como a indicação de que o pedido será apresentado ao abrigo do procedimento centralizado ou de reconhecimento mútuo/do procedimento descentralizado. Relativamente a medicamentos ainda não autorizados que posteriormente respondam aos requisitos do artigo 7.º do regulamento pediátrico, deve ser indicada a data de conclusão dos estudos farmacocinéticos em adultos.

#### 2.2.10. A.10: *Documentação pertinente anexa*

Nesta secção devem ser anexados, se disponíveis, os seguintes documentos:

- uma carta de autorização para a pessoa autorizada a comunicar em nome do requerente,
- uma cópia de eventual aconselhamento científico prestado pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMEA,
- uma cópia de eventual aconselhamento científico prestado por autoridades nacionais competentes do EEE,

- uma cópia do pedido escrito e/ou de eventual aconselhamento/parecer/decisão da *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos relacionados com informações pediátricas fornecidas por um órgão regulador fora do EEE,
- uma cópia de uma eventual decisão da Comissão relativa à designação de medicamento órfão,
- uma cópia de qualquer decisão anterior da EMEA relativa a planos de investigação pediátrica ou um parecer negativo do Comité pediátrico relativo a esses planos,
- uma cópia de um resumo das características do medicamento recentemente aprovado no EEE.

#### 2.2.11. A.11: *Quadro de traduções da decisão da EMEA*

Se a decisão da EMEA for solicitada numa língua oficial da União Europeia que não o inglês, o nome da substância activa, a patologia, a forma farmacéutica e a via de administração devem ser fornecidos nessa língua.

### 2.3. **Parte B: Desenvolvimento geral do medicamento, incluindo informações sobre as patologias**

Relativamente a medicamentos em desenvolvimento para pedidos que serão abrangidos pelos artigos 7.º e 8.º do regulamento pediátrico, na Parte B devem enumeradas, para cada indicação e para cada subgrupo da população pediátrica, a forma como serão satisfeitos os requisitos dos artigos 7.º e 8.º. Desta parte deverão constar igualmente informações sobre as doenças/ /patologias da população pediátrica, incluindo a sua similaridade entre as populações adulta e pediátrica e no interior dos diferentes subgrupos pediátricos, prevalência, incidência, diagnóstico e métodos de tratamento, bem como tratamentos alternativos.

No caso de o medicamento ser desenvolvido para ser utilizado unicamente em crianças, podem não se encontrar disponíveis algumas das informações solicitadas na parte B, facto que deve ser claramente indicado.

#### 2.3.1. B.1: *Debate sobre as semelhanças e diferenças da doença/ /patologia nas várias populações*

Para cada doença ou patologia que já seja objecto de uma indicação autorizada, bem como para cada doença ou patologia que seja objecto de um novo desenvolvimento (para novos medicamentos ou novas indicações para medicamentos autorizados) o pedido deve indicar se estas ocorrem na população pediátrica. Deve ser fornecida uma descrição das doenças ou patologias, com vista a permitir a discussão de eventuais diferenças ou semelhanças potenciais:

- entre as populações adulta e pediátrica,
- entre os diferentes subgrupos pediátricos.

A tónica deve ser colocada na gravidade da doença, na etiologia, na epidemiologia, nas manifestações e prognósticos clínicos e na patofisiologia nos subgrupos pediátricos, eventualmente com base em referência publicadas ou em livros.

Devem ser fornecidas informações sobre a idade mais precoce em que as doenças/patologias ocorrem ou sobre o grupo etário em causa, bem como, se possível, a respectiva incidência e/ou prevalência na Comunidade, especialmente se for pedida uma isenção específica para o medicamento que cubra subgrupos pediátricos específicos. Estas informações poderão basear-se em referências publicadas, se disponíveis.

Deve ser fornecida uma descrição sucinta das propriedades farmacológicas e do mecanismo de acção. Quaisquer diferenças e semelhanças previsíveis do perfil de segurança e de eficácia (conhecidas ou previstas) do medicamento devem ser descritas com base numa comparação:

- entre as populações adulta e pediátrica,
- entre os diferentes subgrupos pediátricos.

### 2.3.2. B.2: Métodos actuais de diagnóstico, prevenção ou tratamento da população pediátrica

Para cada doença ou patologia que já seja objecto de uma indicação autorizada, bem como para cada doença ou patologia que seja objecto de um novo desenvolvimento (para novos medicamentos ou novas indicações para medicamentos autorizados) devem ser identificadas as intervenções de diagnóstico, prevenção e tratamento disponíveis na Comunidade, referindo publicações científicas e médicas ou outras informações pertinentes, nomeadamente métodos de tratamento não autorizados, desde que estes representem o padrão de cuidados, por exemplo, se forem mencionados em orientações de tratamento internacionalmente reconhecidas. Devem ser apresentados em formato de tabela para facilidade de referência.

Dos tratamentos disponíveis identificados, no caso de medicamentos autorizados, quando as informações são acessíveis, a lista deve incluir os autorizados pelas autoridades nacionais, pelo menos, num Estado-Membro e os autorizados no âmbito do procedimento centralizado, em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 726/2004. Estes elementos podem ser apresentados num quadro geral. Para que o Comité Pediátrico tenha uma panorâmica dos métodos de diagnóstico, prevenção ou tratamento da patologia existentes, devem ser indicados, na medida do possível, outros métodos de diagnóstico, prevenção ou tratamento da doença ou patologia em causa, como intervenções cirúrgicas, técnicas de radiologia, regimes alimentares e meios físicos utilizados na Comunidade. Neste contexto, devem ser indicados o(s) nome(s) de fantasia e a(s) utilização(ões) aprovada(s) dos dispositivos médicos. Relativamente aos dispositivos médicos que se inscrevem no âmbito da Directiva 93/42/CEE, a lista deve incluir todos os dispositivos colocados no mercado nos termos dessa directiva; no caso de dispositivos implantáveis activos abrangidos pela Directiva 90/385/CEE, a lista deve incluir os dispositivos colocados no mercado ou em serviço nos termos dessa directiva.

Se tiverem sido incluídos no inventário das necessidades terapêuticas elaborado em conformidade com o artigo 43.º do regulamento pediátrico métodos de diagnóstico, prevenção ou tratamento da patologia em causa, essa informação deve ser destacada.

### 2.3.3. B.3: Benefícios terapêuticos significativos e/ou satisfação de necessidades terapêuticas

Nos termos do n.º 2 do artigo 6.º <sup>(1)</sup>, do n.º 1, alínea c), do artigo 11.º <sup>(2)</sup> e do n.º 1 do artigo 17.º <sup>(3)</sup> do regulamento pediátrico, o Comité Pediátrico avaliará se a utilização do medicamento, quer enquanto medicamento autorizado, quer no âmbito de ensaios clínicos realizados em crianças, proporciona benefícios terapêuticos significativos para as crianças e/ou preenche uma necessidade terapêutica das crianças, sendo essa avaliação essencial para determinar se um plano de investigação pediátrica recebe parecer positivo ou se é concedida uma isenção.

Para permitir que o Comité Pediátrico proceda à sua avaliação, o pedido deve incluir uma comparação do medicamento objecto do pedido com os métodos actuais de diagnóstico, prevenção ou tratamento das doenças/patologias objecto das indicações pediátricas previstas, referidas na secção B.2.

Na apreciação dos benefícios terapêuticos significativos, o Comité Pediátrico terá em conta a natureza da patologia a tratar (após diagnóstico ou preventivamente) e os dados disponíveis sobre o medicamento em causa.

Nesta base, os benefícios terapêuticos significativos podem apoiar-se num ou diversos dos aspectos seguintes:

- a) expectativa razoável, em termos de segurança e eficácia, relativamente a um medicamento comercializado ou novo para o tratamento de uma patologia pediátrica, no caso de não existir no mercado qualquer medicamento pediátrico autorizado;
- b) reforço previsível da eficácia numa população pediátrica comparativamente com o padrão de cuidados actual para o tratamento, diagnóstico ou prevenção da patologia em causa;
- c) reforço previsível da segurança, no que respeita a reacções adversas ou a potenciais erros de medicação, numa população pediátrica comparativamente com o padrão de cuidados actual para o tratamento, diagnóstico ou prevenção da patologia em causa;
- d) melhoria do sistema de dosagem ou do método de administração (número de doses diárias, administração oral *versus* administração intravenosa, redução da duração do tratamento) que conduz ao reforço da segurança, da eficácia ou da conformidade;
- e) disponibilidade de uma nova formulação adaptada à idade clinicamente relevante;

<sup>(1)</sup> O n.º 2 do artigo 6.º do regulamento pediátrico estatui: «No exercício das suas competências, o Comité Pediátrico deve analisar se os estudos propostos são susceptíveis de proporcionar benefícios terapêuticos significativos para a população pediátrica e/ou preenchem uma necessidade terapêutica dessa população».

<sup>(2)</sup> O n.º 1, alínea c), do artigo 11.º estabelece como motivo para a concessão de uma isenção que «o medicamento em questão não apresenta um benefício terapêutico significativo em relação aos tratamentos pediátricos existentes».

<sup>(3)</sup> O n.º 1 do artigo 17.º estabelece que o parecer sobre um plano de investigação pediátrica aprecia «(...) se os benefícios terapêuticos previstos justificam ou não a realização dos estudos propostos».

- f) disponibilidade de novos conhecimentos terapêuticos clinicamente relevantes para a utilização do medicamento na população pediátrica e conducentes ao reforço da eficácia ou da segurança do medicamento na população pediátrica;
- g) diferente mecanismo de acção, com vantagens potenciais para a(s) população(ões) pediátrica(s) em termos de reforço da eficácia ou da segurança;
- h) os tratamentos existentes não são satisfatórios, sendo necessários métodos alternativos com uma melhor relação benefício-risco;
- i) melhoria previsível na qualidade de vida da criança.

Dado que a experiência de utilização do medicamento na população pediátrica pode ser inexistente ou muito limitada nas primeiras fases de desenvolvimento de um medicamento, a existência de benefícios terapêuticos significativos poderá basear-se em pressupostos bem fundamentados e plausíveis. Para permitir que o Comité Pediátrico proceda à sua avaliação, o pedido deve explorar esses pressupostos com base em argumentos razoáveis e em publicações pertinentes. Se na fase inicial em causa do desenvolvimento do medicamento não for possível justificar benefícios terapêuticos significativos, o Comité Pediátrico considerará a possibilidade de conceder uma isenção ou um diferimento, conforme o caso.

Se as necessidades terapêuticas constarem do inventário de necessidades terapêuticas elaborado em conformidade com o artigo 43.º do regulamento pediátrico, o pedido deve fazer referência a esse inventário<sup>(1)</sup>. Se o requerente considerar que o desenvolvimento pediátrico proposto responde a necessidades terapêuticas ainda não incluídas no inventário elaborado pelo Comité Pediátrico, devem ser fornecidas informações suficientes para explicar esta posição.

#### 2.4. Parte C: Pedidos de isenções específicas para um medicamento

Uma isenção pode ser concedida relativamente a um ou mais subgrupos específicos da população pediátrica, a uma ou mais indicações terapêuticas específicas ou a uma combinação de ambas as situações (n.º 2 do artigo 11.º do regulamento pediátrico). Os pedidos de isenções específicas para um medicamento devem definir claramente o seu âmbito em termos de subgrupo pediátrico e indicação.

Na medida em que as isenções podem, subsequentemente, ser utilizadas para satisfazer total ou parcialmente os requisitos do segundo parágrafo do artigo 8.º do regulamento pediátrico, deve ser indicada a via de administração e a forma farmacêutica.

##### 2.4.1. C.1: Isenção por classe

Pode não ser necessária qualquer isenção relativa a um medicamento específico para satisfazer os requisitos dos artigos 7.º e 8.º do regulamento pediátrico, se a indicação terapêutica e o subgrupo da população pediátrica já estiverem abrangidos por

uma isenção por classe<sup>(2)</sup>. No caso de os requisitos dos artigos 7.º e 8.º do regulamento pediátrico estarem parcialmente cobertos por uma isenção por classe, mas de ser necessária uma isenção relativa a um medicamento específico para satisfazer os requisitos, a isenção por classe deve ser referida quando for especificado o âmbito da isenção relativa ao medicamento específico.

As empresas são encorajadas a informar o Comité Pediátrico sempre que forem disponibilizadas novas informações que sugiram que uma isenção por classe ou uma isenção relativa a um produto específico deve ser revista em conformidade com o n.º 2 do artigo 14.º do regulamento pediátrico.

##### 2.4.2. C.2: Fundamentos para a concessão de isenções relativas a um medicamento específico

O artigo 11.º do regulamento pediátrico define os fundamentos para a concessão de isenções.

##### 2.4.2.1. C.2.1: A provável ineficácia ou ausência de segurança do medicamento ou da classe de medicamentos em questão para parte ou para toda a população pediátrica

O n.º 1, alínea a), do artigo 11.º do regulamento pediátrico estabelece como fundamento específico para isenção «a provável ineficácia ou ausência de segurança do medicamento ou da classe de medicamentos em questão para parte ou para toda a população pediátrica». Nesta base, um pedido de isenção pode ter como fundamento a existência de provas da ineficácia do medicamento na população pediátrica. O pedido deve ter em conta, para os diferentes subgrupos pediátricos, a gravidade da patologia/doença e a disponibilidade de outros métodos, conforme referido na parte B. Devem ser apresentados todos os elementos disponíveis (remetendo para as informações da parte B) que descrevam a ineficácia em toda a população pediátrica ou em subgrupos desta população, consoante o caso. A justificação deve basear-se em efeitos observados em modelos, estudos e ensaios não clínicos, sempre que disponíveis.

A justificação para uma isenção baseada em provas de que o medicamento não é seguro pode variar em função da experiência adquirida com o medicamento, uma vez que, normalmente, o perfil de segurança de um medicamento apenas fica completo depois de o medicamento ter sido introduzido no mercado. As justificações de isenções com este fundamento podem incluir as propriedades farmacológicas do medicamento ou classe de medicamentos, resultados de estudos não clínicos, ensaios clínicos ou dados pós-comercialização. O requerente deve especificar se existe ou há suspeitas da existência de um problema de segurança concreto.

Nas primeiras fases de desenvolvimento, a ausência de dados disponíveis sobre a segurança ou a eficácia do medicamento na população pediátrica não será aceite como única justificação para uma isenção.

<sup>(1)</sup> O artigo 43.º do regulamento pediátrico estabelece que a EMEA deve publicar o inventário até 26 de Janeiro de 2010.

<sup>(2)</sup> As isenções por classe serão divulgadas no sítio Web da EMEA, em conformidade com o artigo 12.º e o n.º 7 do artigo 25.º do regulamento pediátrico.

2.4.2.2. C.2.2: A doença ou patologia a que o medicamento ou classe de medicamentos em questão se destina ocorre apenas na população adulta

O n.º 1, alínea b), do artigo 11.º do regulamento pediátrico estabelece como fundamento específico para a concessão de uma isenção o facto de «a doença ou patologia a que o medicamento ou classe de medicamentos em questão se destina ocorre(r) apenas na população adulta». Nesta base, a fundamentação pode apoiar-se numa justificação exaustiva da incidência ou da prevalência da doença nas diferentes populações. No caso das isenções que abrangem a totalidade da população pediátrica, a justificação deve focar, principalmente, a idade mais precoce em que a patologia/doença ocorre. No caso das isenções relativas a subgrupos específicos, a justificação deve centrar-se na incidência ou prevalência nos diferentes subgrupos pediátricos referidos na Parte B.

2.4.2.3. C.2.3: O medicamento em questão não apresenta um benefício terapêutico significativo em relação aos tratamentos pediátricos existentes

O n.º 1, alínea c), do artigo 11.º estabelece como motivo para a concessão de uma isenção o facto de «o medicamento em questão não apresenta[r] um benefício terapêutico significativo em relação aos tratamentos pediátricos existentes». Nesta base, a fundamentação de uma isenção pode assentar na ausência de benefícios terapêuticos significativos.

Sempre que for requerida uma isenção com base na ausência de benefícios terapêuticos significativos, nomeadamente no caso de pedidos apresentados antes de os dados relativos aos ensaios clínicos se encontrarem disponíveis, a justificação da isenção pode assentar numa discussão exaustiva dos métodos de tratamento existentes, bem como em extrapolações a partir de dados não clínicos ou de dados clínicos relativos a adultos, se disponíveis.

## 2.5. Parte D: Plano de investigação pediátrica

2.5.1. D.1: *Estratégia global proposta para o desenvolvimento pediátrico*

Enquanto a parte B diz respeito ao desenvolvimento global do medicamento pediátrico, incluindo o trabalho de desenvolvimento relacionado com a população adulta, bem como informações sobre as patologias, a parte D concentrar-se-á especificamente no desenvolvimento do medicamento para a população pediátrica.

2.5.1.1. D.1.1: Indicação do plano de investigação pediátrica

Para efeitos de um plano de investigação pediátrica que inclua a totalidade ou parte dos subgrupos, consoante o caso, deve(m) ser especificada(s) a(s) indicação(ões) proposta(s) para a população pediátrica. Esta parte deve indicar se o medicamento se destina a diagnóstico, prevenção ou tratamento das doenças/patologias em causa.

2.5.1.2. D.1.2: Grupo(s) etário(s) seleccionado(s)

O plano de investigação pediátrica deve cobrir todos os subgrupos da população pediátrica não abrangidos por uma isenção. Os escalões etários a estudar devem ser justificados e podem variar em função da farmacologia do medicamento, da manifestação da patologia em diversos grupos etários e de outros factores. A menos que seja justificada outra opção, o pedido deve reportar-se à classificação etária da linha directriz E11 da CIH/CHMP. Contudo, estas classes etárias são vastas e podem abranger diferentes níveis de maturidade. Para além da idade, a classificação da população pediátrica pode basear-se noutras variáveis, como a idade gestacional, fase pubertal e função renal.

2.5.1.3. D.1.3: Informações sobre a qualidade, dados não clínicos e dados clínicos

O pedido deve delinear o desenvolvimento do medicamento, incluindo o desenvolvimento farmacêutico pertinente para o desenvolvimento pediátrico e os respectivos resultados, se disponíveis. Deve igualmente ser fornecida uma descrição dos estudos previstos em adultos, eventualmente sob a forma de resumo do tipo «brochura do investigador». Não é necessário fornecer os relatórios integrais dos estudos não clínicos e clínicos realizados, que deverão, contudo, ser disponibilizados mediante pedido. O pedido deve ter em conta eventuais linhas directrizes/aconselhamento científico e justificar qualquer desvio no desenvolvimento.

Além disso, o pedido deve incluir uma análise de todas as informações sobre o medicamento na população pediátrica, referindo publicações científicas e médicas ou outras informações pertinentes, como relatórios sobre utilização não conforme ou não autorizada, ou sobre exposição accidental, bem como efeitos de classe conhecidos.

2.5.2. D.2: *Estratégia relacionada com aspectos de qualidade*

Nesta secção devem ser abordados os aspectos químicos, farmacêuticos, biológicos e biofarmacêuticos relacionados com a administração do medicamento aos subgrupos pediátricos pertinentes. A exposição terá em conta o desenvolvimento farmacêutico do medicamento e, para além dos requisitos normais para o desenvolvimento farmacêutico, deve abordar questões críticas como:

- necessidade de formulações ou apresentações específicas para o(s) grupo(s) etário(s) escolhidos, explicando as vantagens da formulação ou apresentação escolhida,
- composição qualitativa e quantitativa, se disponível,
- disponibilidade/prazo para o desenvolvimento de uma apresentação adequada para um grupo etário,
- problemas potenciais relacionados com a formulação (por exemplo, adequação dos excipientes à população pediátrica),
- administração do medicamento a subgrupos pediátricos (por exemplo, recurso a dispositivos de administração específicos, possibilidade de mistura com alimentos, sistemas de fecho previstos para a embalagem, etc.),

— a aceitabilidade da formulação (incluindo palatabilidade) — ou seja, a sua «adequação ao objectivo», justificada de um ponto de vista físico-químico, biológico e fisiológico. No caso de não ser possível desenvolver uma formulação pertinente e aceitável para uso pediátrico à escala industrial, o pedido deve indicar de que forma se pretende facilitar a preparação magistral extemporânea de uma formulação pediátrica individual pronta a utilizar.

Da adição de uma indicação pediátrica pode resultar a necessidade de uma nova forma farmacêutica ou nova dosagem, por exemplo, um líquido em vez de um comprimido, ou um comprimido de nova dosagem, devido ao facto de a forma farmacêutica ou dosagem existente poder não ser adequada para utilização na totalidade ou em parte das populações pediátricas pertinentes. Isto significa que a adequação das formas farmacêuticas/dosagens existentes deve ser sistematicamente abordada no plano de investigação pediátrica. A via de administração, as apresentações aceitáveis e os excipientes devem ter em conta eventuais diferenças étnicas ou culturais.

#### 2.5.3. D.3: Estratégia relacionada com aspectos não clínicos

Esta secção aborda a estratégia de desenvolvimento não clínico, necessária complementarmente ao desenvolvimento não clínico clássico ou a dados já existentes. Se os dados relativos à segurança humana e os estudos anteriores em animais forem considerados insuficientes para dar garantias sobre o perfil de segurança provável no grupo etário pediátrico visado, devem ser considerados, numa base casuística, estudos em animais juvenis. Devem ser considerados os elementos seguintes, tendo em conta as orientações científicas existentes:

— farmacologia:

- a necessidade de comprovar o conceito para utilização em populações pediátricas, por exemplo, através de modelos não clínicos *in vitro* e/ou *in vivo*,
- a necessidade de estudos farmacodinâmicos (por exemplo, para estabelecer uma relação dose-efeito para um limite farmacodinâmico, no caso de existir um modelo animal fiável que justifique a escolha da espécie mais pertinente para potenciais estudos em animais juvenis),
- a necessidade de segurança farmacológica (estudos com modelos não clínicos *in vitro* e/ou *in vivo* para investigar funções específicas do sistema fisiológico),

— farmacocinética:

- a necessidade de estudos específicos que justifiquem a espécie mais pertinente para potenciais estudos em animais juvenis,

— toxicologia:

- a necessidade de estudos de toxicidade específicos, nomeadamente em matéria de toxicocinética em animais juvenis,
- a necessidade de estudos de toxicidade para definir limites específicos, nomeadamente neurotoxicidade, imunotoxicidade ou nefrotoxicidade, numa determinada fase do desenvolvimento,

— a necessidade de estudos de tolerância local complementares, por exemplo, para as apresentações de aplicação tópica.

#### 2.5.4. D.4: Estratégia relacionada com aspectos clínicos

Nesta secção deve ser abordada e justificada a estratégia de desenvolvimento clínico pediátrico, em relação com o desenvolvimento normal (nomeadamente para adultos e em relação com dados existentes).

Nesta secção deve ser apresentada a abordagem clínica global para apoiar o desenvolvimento do medicamento de acordo com as indicações do plano de investigação pediátrica e para o(s) subgrupo(s) etário(s). Deve incluir aspectos críticos da concepção do estudo e apresentar os pontos fortes e os pontos fracos do desenvolvimento clínico proposto. Deve igualmente abordar a adequação dos limites em função da idade (a concepção de cada estudo individual deve ser descrita na secção D.5). Devem ser fornecidas informações sobre a formulação a utilizar e expostos os planos para aproximar as diferentes formulações.

Na sua estratégia, o pedido deve abordar eventuais extrapolações de dados relativos a adultos para doentes pediátricos, bem como de dados relativos a grupos etários superiores para grupos etários mais jovens. Deve ser explicada a inter-relação (em termos de estudos, dados e prazos comuns) entre o desenvolvimento para as populações adulta e pediátrica.

O pedido deve apresentar o raciocínio subjacente à definição da(s) dosagem(ns), formulação(ões) e via(s) de administração. Da exposição devem transparecer os dados necessários para realizar os estudos, de modo a ser possível deduzir do plano de desenvolvimento geral o calendário dos estudos.

O pedido deve apresentar as razões por que os indivíduos que participarão nos ensaios são representativos da população em que o medicamento será utilizado. Sempre que possível, os ensaios deverão incidir nos grupos menos vulneráveis (ou seja, em adultos, de preferência a crianças, ou em crianças mais velhas, de preferência a crianças mais novas). Se os resultados não puderem ser extrapolados para grupos mais jovens, tal deve ser justificado.

Sempre que pertinente, devem ser tidos em conta os seguintes aspectos:

— estudos farmacodinâmicos:

- diferenças farmacodinâmicas entre as populações adulta e pediátrica (por exemplo, influência da maturidade dos receptores e/ou dos sistemas),
- extrapolações a partir de diferentes populações (adulta e/ou grupo(s) etário(s) pediátrico(s) mais velhos), incluindo, se for caso disso, o recurso a modelos farmacodinâmicos,
- a necessidade de estudos específicos em determinados grupos etários,
- referência a eventuais marcadores farmacocinéticos/farmacodinâmicos,
- recurso à abordagem farmacodinâmica, nomeadamente quando não é possível medir a farmacocinética,



- estudos farmacocinéticos:
  - a possibilidade de extrapolar a eficácia e a segurança a partir da população adulta ou de um grupo etário mais velho com base na farmacocinética,
  - a possibilidade de utilizar poucas amostras farmacocinéticas,
  - o recurso a estudos farmacocinéticos/farmacodinâmicos para aproximar a eficácia e a segurança a partir da população adulta ou de um grupo etário mais velho,
  - a possibilidade de, em determinados grupos etários, apoiar a farmacocinética com informações ou de extrapolar dados farmacocinéticos a partir de outras populações,
  - referência aos grupos etários, no caso de serem necessários estudos mais aprofundados, por exemplo, devido a uma previsível elevada variabilidade cinética,
  - recurso a farmacocinética da população,
  - a possibilidade de extrapolar interacções, perturbações da função de órgãos e efeitos de farmacogenética, e a necessidade de estudos específicos,
- estudo de eficácia e de segurança:
  - referência à necessidade de estudos específicos para determinar a posologia,
  - referência a questões relevantes nos estudos propostos, como o recurso a placebos ou a meios de controlo activo, a adequação dos limites à idade, a utilização de marcadores de substituição, o recurso a concepções e análises alternativas dos estudos, a necessidade potencial de segurança a curto e a longo prazo e os riscos potenciais para cada grupo etário,
  - caso exista um plano de gestão de risco comunitário aprovado para um medicamento cuja utilização já está autorizada para a população adulta, no plano de investigação pediátrica devem ser tidas em conta todas as actividades de minimização dos riscos adequadas à população pediátrica. Caso o plano de gestão de risco comunitário comporte estudos de farmacovigilância que incluam uma população pediátrica, estes estudos devem ser objecto de referência cruzada no plano de investigação pediátrica.

A necessidade de estudos de segurança a longo prazo na população pediátrica deve ser sistematicamente referida no plano de investigação pediátrica. Se estes estudos forem considerados necessários, as informações correspondentes devem igualmente ser fornecidas no plano de gestão de risco comunitário apresentado por ocasião do pedido de autorização de introdução no mercado, ou na sua actualização, mas, em princípio, não devem fazer parte do plano de investigação pediátrica aprovado.

Por último, devem ser referidas as medidas propostas para proteger a população pediátrica durante o desenvolvimento (por exemplo, o recurso a métodos menos invasivos, a utilização de um comité de acompanhamento dos dados e da segurança em alguns estudos), bem como questões relacionadas com a exequibilidade dos estudos propostos (por exemplo, recrutamento ou quantidade de sangue colhido comparativamente com o volume de sangue).

#### 2.5.5. D.5: Medidas para o desenvolvimento na população pediátrica

Importa notar que esta secção, a par da secção D.5.1 e da parte E, é crucial para a formação do parecer do Comité Pediátrico e para a subsequente decisão da EMEA sobre o plano de investigação pediátrica.

##### 2.5.5.1. D.5.1: Quadro sinóptico geral de todos os estudos não clínicos e clínicos previstos e/ou em curso

Embora seja claro que o calendário proposto para as medidas de um plano de investigação pediátrica é estimativo, nomeadamente no que respeita a medicamentos nas primeiras fases de desenvolvimento, importa notar que esta secção é crucial para a formação do parecer do Comité Pediátrico e para a subsequente decisão da EMEA sobre o plano de investigação pediátrica.

Deve ser incluído um quadro que forneça uma visão de conjunto das medidas previstas e/ou em curso no âmbito do pedido que envolvam a população pediátrica.

O quadro deve apresentar um calendário das medidas previstas no plano de investigação pediátrica. Deve ser prestada especial atenção ao momento em que as medidas constantes do plano de investigação pediátrica são concretizadas comparativamente com o desenvolvimento para adultos, conforme expresso, por exemplo, na linha directriz da CIH/CHMP (E11). Deve ser indicado o momento previsto para a apresentação de pedidos de autorização de introdução no mercado ao abrigo dos artigos 7.º, 8.º e 30.º do regulamento pediátrico, devendo o calendário das medidas previstas no plano de investigação pediátrica reportar-se a esses pedidos. O pedido deve propor prazos para o início e a conclusão de cada medida, com a indicação de datas. O pedido deve incluir na sua proposta um período de tempo razoável para circunstâncias imprevistas, destinado a realizar, analisar e elaborar relatórios sobre os estudos a incluir no pedido.

##### 2.5.5.2. D.5.2: Síntese dos estudos previstos e/ou em curso e etapas do desenvolvimento farmacêutico

Os estudos a sintetizar na presente secção dependem, em grande medida, da estratégia proposta na secção D.2, pelo que os exemplos *infra* não são exaustivos.

Se o medicamento pediátrico for obtido a partir de um medicamento para adultos autorizado, mediante a simples redução do teor da substância activa ou da quantidade administrada, os estudos de desenvolvimento farmacêutico no contexto de um plano de investigação pediátrica podem ser mínimos. Pelo contrário, se a estratégia consistir em criar uma nova forma farmacêutica (por exemplo, uma nova apresentação ou via de administração), os estudos de desenvolvimento farmacêutico necessários poderão ter de ser mais aprofundados. De qualquer forma, todos os estudos de desenvolvimento farmacêutico destinados a confirmar o processo e a uniformidade e estabilidade do medicamento serão requeridos na fase de pedido de autorização de introdução no mercado. Encontram-se disponíveis orientações da Agência sobre esta matéria, que devem ser consultadas para decidir que estudos podem ser pertinentes no âmbito da estratégia proposta na secção D.2.

Os estudos de especial relevância para o desenvolvimento de medicamentos pediátricos propostos podem incluir:

- compatibilidade e estabilidade na presença de alimentos e bebidas comuns pertinentes, especialmente no caso de serem utilizados alimentos para facilitar a administração da apresentação em causa,
- compatibilidade com sistemas de administração, por exemplo, dispositivos médicos,
- ocultação do sabor ou palatabilidade.

#### 2.5.5.3. D.5.3: Sinopse/descrição do protocolo de todos os estudos não clínicos previstos e/ou em curso

Devem ser fornecidas informações suficientes para descrever convenientemente o estudo, por exemplo:

- tipo de estudo,
- objectivo(s),
- sistema de ensaio/espécie-alvo,
- modo de administração,
- duração do tratamento.

#### 2.5.5.4. D.5.4: Sinopse/descrição do protocolo de todos os estudos ou ensaios clínicos previstos e/ou em curso

Devem ser fornecidas as seguintes informações, desde que sejam pertinentes para o estudo em causa e para a fase de desenvolvimento do medicamento:

- tipo de estudo,
- concepção do estudo,
- tipo de controlo (placebo ou controlo activo com a dosagem a utilizar) e justificação,
- localização (regiões),
- medicamento(s) objecto do ensaio; posologia; via de administração,
- objectivo(s) do estudo,
- número de indivíduos (M/F), idades, número por grupo etário CIH ou outro grupo etário pertinente,
- duração do tratamento, incluindo a duração da observação pós-tratamento,
- principais critérios de inclusão/exclusão,
- parâmetros ou limites (primários, secundários),
- dimensão da amostra (mais ou menos pormenorizada, conforme o caso),
- cálculo do valor estatístico: descrição de efeitos secundários previstos,
- opções em matéria de recrutamento, análises intercalares e regras para a interrupção do estudo,
- métodos estatísticos (métodos estatísticos utilizados para comparar grupos no que respeita ao resultado principal e para análises complementares, se pertinentes).

## 2.6. Parte E: Diferimento de pedidos

Nos termos do n.º 1 do artigo 20.º do regulamento pediátrico, em simultâneo com a apresentação do plano de investigação pediátrica, pode ser apresentado um pedido de diferimento do início ou da conclusão de algumas ou de todas as medidas constantes desse plano.

Relativamente ao calendário indicado na secção D.5.1, qualquer pedido de diferimento da data de início ou de conclusão de medidas deve referir a indicação, via de administração e forma farmacêutica a que o calendário diferido diz respeito. O pedido de diferimento deve especificar o grupo etário a que o mesmo respeita. Nos calendários, deve especificar-se o mês e o ano, podendo ser igualmente expressos prazos relativos ao desenvolvimento para adultos.

Os pedidos de diferimento devem ser justificados com base em fundamentos científicos e técnicos ou em fundamentos relacionados com a saúde pública, prevenindo o regulamento pediátrico a concessão do diferimento no caso de:

- ser adequado realizar estudos com adultos antes de iniciar estudos com a população pediátrica,
- os estudos com a população pediátrica se prolongarem por mais tempo do que os estudos com adultos.

Outros exemplos de justificações científicas e técnicas de diferimento podem incluir a necessidade de dados não clínicos complementares ou a existência de problemas graves de qualidade que impeçam o desenvolvimento da(s) formulação(ões) pertinente(s).

## 2.7. Parte F: Anexos

Os anexos do pedido devem incluir os seguintes documentos, se disponíveis:

- referências (ou seja, literatura publicada),
- brochura do investigador,
- o plano de gestão de risco comunitário mais recentemente aprovado, no caso de um medicamento já autorizado.

## 2.8. Alteração de um plano de investigação pediátrica aprovado

Os planos de investigação pediátrica deverão ser apresentados numa fase precoce do desenvolvimento do medicamento, a fim de que os estudos com a população pediátrica possam ser realizados, se for caso disso, antes da apresentação dos pedidos de autorização de introdução no mercado. A apresentação precoce do plano de investigação pediátrica garantirá o diálogo entre o requerente e o Comité Pediátrico numa fase precoce. Dado que o desenvolvimento de medicamentos é um processo dinâmico, dependente dos resultados de estudos em curso, o artigo 22.º do regulamento pediátrico prevê a possibilidade de alterar um plano já aprovado, sempre que necessário <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> O artigo 22.º do regulamento pediátrico estipula: «Se, na sequência da decisão de aprovação do plano de investigação pediátrica, o requerente se deparar com dificuldades de aplicação que inviabilizem a realização do plano ou o tornem inadequado, pode propor alterações ou solicitar um diferimento ou uma isenção ao Comité Pediátrico, fundamentando pormenorizadamente o seu pedido. [...]»

Será especialmente importante apresentar um pedido de alteração do plano de investigação pediátrica, ou um pedido de diferimento ou de isenção, no caso de existirem novas informações susceptíveis de ter impacto na natureza ou no momento de uma das principais medidas explicitamente destacadas na decisão da EMEA sobre o plano de investigação pediátrica.

Em caso de pedido de alteração de um plano de investigação pediátrica, o conteúdo do pedido deve observar a estrutura de um plano de investigação pediátrica inicial submetido a aprovação, mas apenas as secções relevantes para a alteração devem ser completadas. O pedido deve indicar a referência da decisão anterior relativa ao plano de investigação pediátrica.

### 3. SECÇÃO 2: MODALIDADES DA VERIFICAÇÃO DA CONFORMIDADE

Os requisitos dos artigos 7.º e 8.º do regulamento pediátrico, bem como os pedidos de autorização de introdução no mercado para uso pediátrico (previstos no artigo 30.º do regulamento pediátrico) são objecto de verificações da conformidade, asseguradas pelas autoridades competentes. As modalidades da verificação da conformidade estão descritas nos artigos 23.º e 24.º do regulamento pediátrico. O artigo 23.º prevê o prazo para a verificação da conformidade e a possibilidade de o Comité Pediátrico emitir parecer sobre a conformidade, indicando em que circunstâncias e por quem pode esse parecer ser solicitado. Nos termos do n.º 3, segundo parágrafo, do artigo 23.º, os Estados-Membros terão em conta os pareceres do Comité Pediátrico. O artigo 23.º não prevê o reexame do parecer do Comité Pediátrico sobre a conformidade.

A verificação da conformidade de um parâmetro é verificada pelas autoridades competentes em duas etapas:

- na primeira etapa, e nos termos do artigo 23.º, a conformidade é verificada por ocasião da validação de pedidos apresentados ao abrigo dos artigos 7.º, 8.º e 30.º do regulamento pediátrico. A não conformidade destes pedidos implica a não validação dos mesmos,
- na segunda etapa, nos termos do artigo 24.º do regulamento pediátrico, a detecção de não conformidade durante a avaliação científica de um pedido válido resultará na não inclusão na autorização de introdução no mercado da certificação de conformidade referida no n.º 3 do artigo 28.º, e o medicamento não será elegível para as recompensas e incentivos previstos nos artigos 36.º, 37.º e 38.º do regulamento pediátrico.

A determinação da conformidade nas duas etapas descritas *supra* incluirá:

- se os documentos apresentados nos termos do n.º 1 do artigo 7.º do regulamento pediátrico cobrem ou não todos os subgrupos da população pediátrica,
- relativamente aos pedidos que se inscrevem no âmbito do artigo 8.º do regulamento pediátrico, se os documentos apresentados nos termos do n.º 1 do artigo 7.º abrangem ou não as indicações, as formas farmacêuticas e as vias de administração existentes e novas, e
- relativamente aos medicamentos com um plano de investigação pediátrica aprovado, se todas as medidas propostas nesse plano (estudos, ensaios e prazos) para avaliar a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento em todos os

subgrupos destinatários da população pediátrica, incluindo eventuais medidas de adaptação da formulação do medicamento para que a sua utilização seja mais aceitável, fácil, segura ou eficaz para os diversos subgrupos da população pediátrica, foram levadas a cabo em conformidade com a decisão relativa ao plano de investigação pediátrica.

No caso de o desenvolvimento pediátrico ter de ser interrompido, por exemplo, por razões de segurança, deve ser apresentada uma alteração do plano de investigação pediátrica ou um pedido de isenção. As alterações do plano de investigação pediátrica devem ter sido efectuadas antes da apresentação do pedido de autorização de introdução no mercado.

Se, no momento da avaliação dos dados gerados em resultado de um plano de investigação pediátrica aprovado, se verificar que os estudos não foram realizados em conformidade com a decisão relativa ao plano de investigação pediátrica, a conformidade não será confirmada e a certificação de conformidade não incluída na autorização de introdução no mercado, de acordo com o previsto no n.º 3 do artigo 28.º.

A conformidade apenas poderá ser avaliada se forem fornecidos relatórios completos dos estudos. A fim de facilitar o trabalho das autoridades competentes e, se for caso disso, a adopção de um parecer sobre a conformidade pelo Comité Pediátrico, é encorajada a apresentação de um relatório de conformidade em simultâneo com o pedido. Se, antes da apresentação do pedido, o requerente solicitar o parecer do Comité Pediátrico em relação a uma autorização de introdução no mercado ou a uma alteração, nos termos do n.º 2, alínea a), do artigo 23.º, deve ser anexa ao pedido uma cópia desse parecer, conforme disposto no n.º 2, último parágrafo, do artigo 23.º.

Relativamente a medicamentos abrangidos pelo artigo 7.º ou 8.º, o relatório de conformidade deve indicar, num quadro, de que forma cada subgrupo da população pediátrica foi abrangido pelos documentos referidos no n.º 1 do artigo 7.º do regulamento pediátrico, enquanto no caso dos pedidos abrangidos pelo artigo 8.º do regulamento pediátrico, deve indicar de que forma as indicações, formas farmacêuticas e vias de administração existentes e novas foram abrangidas pelos mesmos documentos. Deve ser incluído um quadro distinto que cubra a decisão sobre o plano de investigação pediátrica, a posição do requerente da autorização de introdução no mercado ou da alteração em relação à conformidade com os elementos-chave e, quanto apresentado em simultâneo com o pedido de autorização de introdução no mercado, uma referência cruzada para cada elemento-chave do plano de investigação pediátrica que remeta para o módulo pertinente do pedido de autorização de introdução no mercado. Em caso de alteração de um plano de investigação pediátrica, o quadro deverá basear-se na mais recente decisão da Agência.

Importa notar que:

- a autoridade competente pertinente ou a Agência procederão à verificação rigorosa de todos os elementos-chave da decisão da EMEA sobre o plano de investigação pediátrica em relação ao que foi apresentado,
- dado que a decisão sobre o plano de investigação pediátrica incluirá os elementos críticos mínimos para cada medida, o requerente da autorização de introdução no mercado ou da alteração terá de se conformar a todos os pontos,

- se a decisão da EMEA sobre o plano de investigação pediátrica incluir medidas que utilizam, numa linguagem condicional, termos e expressões como «poderia» ou «tais como», a conformidade pode ser confirmada mesmo que as medidas em causa não tenham observado as sugestões,
- no caso de o Comité Pediátrico emitir parecer ao abrigo do artigo 23.º do regulamento pediátrico, a fundamentação da aceitação ou da recusa da conformidade deve ser claramente enunciada no parecer.

No caso de um plano de investigação pediátrica não incluir qualquer estudo concluído antes da entrada em vigor do Regulamento (CE) n.º 1901/2006, a certificação de conformidade referida no n.º 3 do artigo 28.º do regulamento pediátrico terá a seguinte redacção: «O desenvolvimento deste medicamento cumpriu todas as medidas do plano de investigação pediátrica aprovado [número de referência]. Para efeitos da aplicação do n.º 3 do artigo 45.º do Regulamento (CE) n.º 1901/2006, todos os estudos contidos no plano de investigação pediátrica aprovado [número de referência] foram completados após a entrada em vigor desse regulamento.»

No caso de um plano de investigação pediátrica incluir alguns estudos concluídos antes da entrada em vigor do Regulamento (CE) n.º 1901/2006, a certificação de conformidade referida no n.º 3 do artigo 28.º do regulamento pediátrico terá a seguinte redacção: «O desenvolvimento deste medicamento cumpriu todas as medidas do plano de investigação pediátrica aprovado [número de referência]. Para efeitos da aplicação do n.º 3 do artigo 45.º do Regulamento (CE) n.º 1901/2006, estudos significativos contidos no plano de investigação pediátrica aprovado foram completados após a entrada em vigor desse regulamento.»

#### 4. SECÇÃO 3: CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DO SIGNIFICADO DE ESTUDOS INICIADOS ANTES E COMPLETADOS APÓS A ENTRADA EM VIGOR DO REGULAMENTO PEDIÁTRICO

##### 4.1. Contexto

Para que estudos iniciados antes da entrada em vigor do regulamento pediátrico <sup>(1)</sup> possam constituir a base para a concessão das recompensas e incentivos previstos nos artigos 36.º, 37.º e 38.º do regulamento pediátrico, esses estudos devem ter sido completados após a sua entrada em vigor e ser considerados significativos (n.º 3 do artigo 45.º do regulamento pediátrico).

A certificação de conformidade referida no n.º 3 do artigo 28.º do regulamento pediátrico indicará se os estudos incluídos no plano de investigação pediátrica iniciados antes da entrada em vigor do regulamento e completados após a sua entrada em vigor são considerados significativos, na acepção do n.º 3 do artigo 45.º do regulamento pediátrico.

##### 4.2. Critérios de avaliação

Regra geral, o significado dos estudos é determinado pela relevância clínica dos dados gerados para a população pediátrica, e não pelo número de estudos. Em casos excepcionais, um conjunto de estudos não significativos pode ser considerado

significativo se, conjuntamente, os resultados forem susceptíveis de fornecer informações importantes e clinicamente relevantes.

Para serem elegíveis para as recompensas e incentivos previstos nos artigos 36.º, 37.º e 38.º, os estudos significativos devem ter sido completados após a entrada em vigor do regulamento pediátrico. Um estudo é considerado completado após a última visita ao último paciente, conforme previsto na mais recente versão do protocolo (apresentada às autoridades competentes), ocorrida após a data de entrada em vigor do regulamento pediátrico. O prolongamento de estudos que consista na manutenção do tratamento de doentes incluídos no estudo não será considerado como continuação após a entrada em vigor do regulamento, a menos que tal esteja previsto no protocolo apresentado às autoridades competentes.

A Agência ou autoridades competentes avaliarão o significado de cada estudo proposto num plano de investigação pediátrica numa base casuística. Não obstante, a título de orientação para a avaliação do significado dos estudos são fornecidos os exemplos *infra*.

Regra geral, serão considerados significativos os tipos de estudos seguintes:

1. estudos de eficácia comparativos (aleatórios/controlado activo ou placebo);
2. estudo de determinação da dose;
3. estudos prospectivos de segurança clínica, se se prever que os resultados constituam um contributo importante para a utilização segura do medicamento na população pediátrica (incluindo estudos sobre o crescimento e o desenvolvimento);
4. estudos destinados a obter uma nova formulação adequada à idade, no caso de se prever que a formulação tenha relevância clínica para a utilização segura e eficaz do medicamento na população pediátrica;
5. estudos de farmacocinética/farmacodinâmica: estudos clínicos de farmacocinética/farmacodinâmica bem fundamentados, se forem susceptíveis de fornecer dados significativos que eliminem a necessidade de um estudo de eficácia clínica e, por conseguinte, dispensem a exposição de crianças a um ensaio em maior escala.

Para serem considerados significativos, os estudos devem, em princípio, cobrir todos os subgrupos pediátricos afectados pela patologia, no caso de não existirem dados suficientes, a menos que tenha sido concedida uma isenção. Contudo, numa base casuística, estudos que incidam num único subgrupo da população pediátrica poderão ser considerados significativos se forem suficientemente exaustivos, se constituírem um contributo importante para o tratamento de crianças ou se incidirem num subgrupo cujo estudo seja considerado especialmente difícil, como é o caso dos neonatos. Quando, relativamente a um ou mais subgrupos pediátricos, já existirem dados suficientes, deve ser evitada a duplicação de estudos, pelo que estudos desnecessários não serão considerados significativos.

<sup>(1)</sup> Em 26 de Janeiro de 2007.