

**INÊS DELGADO PEREIRA**

**Medicamentos Órfãos e Medicamentos Pediátricos:  
Biológicos *versus* Convencionais**

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Doutora Ana Fernandes

Co-orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr.<sup>a</sup> Dinah Duarte

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa**

**2020**

**INÊS DELGADO PEREIRA**

**Medicamentos Órfãos e Medicamentos Pediátricos:  
Biológicos *versus* Convencionais**

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia no dia 2 de outubro de 2020, perante o júri nomeado pelo Despacho de Nomeação nº 226/2020 de 17 de setembro de 2020, com a seguinte composição:

**Presidente:** Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

**Arguente:** Prof. Doutor João Guilherme Costa

**Orientador:** Prof<sup>a</sup> Doutora Ana Sofia Fernandes

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa**

**2020**

*“O único lugar onde o sucesso vem antes do trabalho é no  
dicionário”*

*Albert Einsten*

## Resumo

Tendo em conta as particularidades da farmacologia pediátrica e a existência de doenças raras com elevada prevalência nesta população, é importante caracterizar os medicamentos órfãos aprovados na população pediátrica, nomeadamente quanto à sua origem biológica ou não-biológica.

Foi desenvolvido um estudo observacional, retrospectivo, de investigação transversal da informação regulamentar, com o objetivo da caracterização dos medicamentos órfãos com indicação terapêutica em pediatria, autorizados na União Europeia e atualmente no mercado.

Foi efetuada uma análise crítica da informação científica e regulamentar relativa aos medicamentos órfãos pediátricos aprovados (1995-2019), para permitir a sua caracterização e evidenciar potenciais diferenças em termos de tipo de autorização de introdução no mercado (AIM), origem do medicamento (biológicos *versus* convencionais), faixas etárias da população pediátrica e áreas terapêuticas.

Foram identificados 1130 medicamentos de uso humano autorizado por procedimento centralizado de AIM no período em análise, que incluem 129 medicamentos órfãos (14,7%), dos quais 65 são indicados na população pediátrica.

Aproximadamente metade destes 65 medicamentos órfãos pediátricos são medicamentos convencionais ou não biológicos (50,7%), 43,1 % são medicamentos biológicos e apenas 6,2% são medicamentos de terapia avançada (ATMP), nomeadamente de terapia génica ou terapia celular somática.

A AIM convencional é a mais prevalente neste grupo de medicamentos órfãos pediátricos, no entanto cerca de um terço destes medicamentos (36%) foram aprovados em circunstâncias excecionais devido ao número reduzido de doentes estudados no caso de doenças raras ou à dificuldade na realização de estudos, para se obter dados suficientes que comprovem eficácia e segurança.

A maioria dos medicamentos órfãos pediátricos pertence à área terapêutica de disfunções do metabolismo (41,5%), seguida pelas áreas da oncologia (20%) e alterações hematológicas (10,8%). A distribuição dos medicamentos órfãos pediátricos por faixa etária de indicação terapêutica revela que a generalidade se encontra aprovada em todas as subpopulações pediátricas, do nascimento até aos 18 anos.

Os resultados obtidos permitiram caracterizar os medicamentos órfãos pediátricos aprovados na EU, que possibilitam às crianças com doenças raras um acesso

mais facilitado às inovações terapêuticas, para que sejam tratadas com medicamentos eficazes, na dose adequada e isentos de riscos.

Palavras-chave: Medicamentos Órfãos, Indicação Pediátrica, Medicamentos Biológicos, Medicamentos Pediátricos, Autorização de Introdução no Mercado.

## Abstract

Given the particularities of paediatric pharmacology and the existence of rare diseases with high prevalence in this population, it is important to characterise orphan medicinal products approved in the paediatric population, in particular as regards their biological or non-biological origin.

An observational, retrospective, cross-sectional study of regulatory information was developed with the objective of characterizing orphan medicinal products with therapeutic indication in pediatrics, authorised in the European Union and currently on the market.

A critical analysis of scientific and regulatory information on approved paediatric orphan medicinal products (1995-2019) was carried out to enable them to be characterised and to show potential differences in terms of type marketing authorisation (MA), origin of the medicinal product (biological versus conventional), age groups of the paediatric population and therapeutic areas.

A total of 1,130 medicinal products authorised by centralised MA procedure were identified during the period under review, which include 129 orphan drugs (14.7%), of which 65 are indicated in the paediatric population.

Approximately half of these 65 paediatric orphan drugs are conventional or non-biological medicinal products (50.7%), 43.1% are biological medicines and only 6.2% are advanced therapy (MPA) drugs, including gene therapy or somatic cell therapy.

Conventional MA is the most prevalent in this sample of paediatric orphan drugs, however about one third of these medicines (36%) have been approved in exceptional circumstances due to the small number of patients studied in the case of rare diseases or the difficulty in carrying out studies to obtain sufficient data to prove efficacy and safety.

Most pediatric orphan drugs belong to the therapeutic area of metabolism dysfunctions (41.5%), followed by oncology (20%) and hematological changes (10.8%). The distribution of paediatric orphan drugs by age group of therapeutic indication reveals that the majority is approved in all pediatric subpopulations, from birth to 18 years.

The results obtained made it possible to characterize the pediatric orphan drugs approved in the EU, which allow children with rare diseases easier access to therapeutic innovations, so that they can be treated with effective drugs, at an appropriate dose and free of risks.

**Keywords:** Orphan Drugs, Paediatric Indication, Biological Medicines, Paediatric Medicines, Marketing Authorisation.

## Lista de abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado.
AIMUP	Autorização de Introdução no Mercado para Uso Pediátrico.
CAT	Comité Terapias Avançadas.
CCP	Certificado Complementar de Proteção.
CHMP	Comité de Medicamentos de Uso Humano.
CI	<i>Clearance.</i>
COMP	Comité dos Medicamentos Órfãos.
CYP	Citocromo P450.
EMA	Agência Europeia do Medicamento.
EPAR	Relatório Público Europeu de Avaliação.
EudraCT	<i>European Union Clinical Trials Register.</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration.</i>
FI	Folheto Informativo.
GCP	<i>Good Clinical Practice.</i>
GMPs	<i>Good Manufacturing Practices.</i>
I&D	Investigação e Desenvolvimento.
ICH	<i>International Conference on Harmonisation.</i>
INR	<i>International Normalized Ratio.</i>
IP	Indicação Pediátrica.
IV	Administração Intravenosa.
JIA	Artrite idiopática Juvenil.
LPP	Ligação às Proteínas Plasmáticas.
MB	Medicamentos Biológicos.
PDCO	Comité Pediátrico.
PEG	<i>Paediatric Expert Group</i>
PIP	Plano de Investigação Pediátrica.
PD	Farmacodinâmia.
PK	Farmacocinética.
PP	Proteínas Plasmáticas
PRAC	Comissão de Avaliação Riscos e Farmacovigilância.
PUMA	<i>Paediatric Use Marketing Authorisation.</i>

PUP	Possível Utilização em Pediatria.
RA	Reação Adversa.
RAC	Relatório de Avaliação Científica.
RCM	Resumo das Características do Medicamento.
REMUP	Regulamento Europeu de Medicamentos para Uso Pediátrico.
SNC	Sistema Nervoso Central.
SC	Via de administração Subcutânea.
TFG	Taxa de Filtração Glomerular.
TGI	Trato Gastrointestinal.
EU	União Europeia.
Vd	Volume de Distribuição.
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana.
US	Estados Unidos.

## Índice Geral

Resumo .....	ii
Abstract.....	iv
Lista de abreviaturas .....	vi
Índice Geral .....	viii
Índice de Figuras .....	ix
Índice de Tabelas.....	x
Introdução.....	1
Capítulo I - Medicamentos Pediátricos .....	2
Farmacologia pediátrica – os desafios .....	2
Ensaio e dados clínicos em pediatria.....	17
Uso de medicamentos em pediatria .....	19
Uso off-label e indicação pediátrica .....	22
Regulamentação Europeia de medicamentos para uso pediátrico .....	23
Capítulo II – Medicamentos órfãos .....	28
Definição e enquadramento científico .....	29
Regulamentação Europeia de medicamentos órfãos.....	30
Capítulo III – Medicamentos Biológicos vs Convencionais .....	33
Conceito, produção, variabilidade .....	34
Diferenças fundamentais entre medicamentos biológicos e não biológicos.....	36
Capítulo IV – Metodologia.....	39
Campo de análise .....	40
Recolha de dados .....	41
Parâmetros analisados .....	41
A – Caracterização do grupo de medicamentos.....	41
Parâmetros analisados nos documentos recolhidos, foram: .....	43
A – Medicamento:.....	43
B – Aprovação Pediátrica:.....	43
Capítulo V - Apresentação de Resultados .....	45
Discussão .....	59
Conclusão .....	62
Bibliografia.....	63

## Índice de Figuras

Figura 1 - Particularidades do metabolismo hepático no recém-nascido em comparação com o adulto (Elaborado a partir de informação disponível em: Ruggiero et al., 2019) .	8
Figura 2 - Fases de metabolização hepática de fármacos (Adaptado de Ruggiero et al., 2019).....	8
Figura 3 - Características da excreção renal em recém-nascidos (adaptado de Ruggiero et al., 2019).....	11
Figura 4 - Processo de produção de Medicamentos Biológicos (Adaptado de Wei Wang Pfizer, Chesterfield, Missouri & Manmohan Singh Novartis Vaccines, Holly Springs, North Carolina, 2014 e Li et al., 2013).....	35
Figura 5 - Algoritmo e critérios de obtenção do grupo de medicamentos órfãos, aprovados entre 1995-2019 por procedimento centralizado.....	47
Figura 6 - Prevalências para tipo de AIM e de substância ativa, em medicamentos órfãos pediátricos aprovados (1995-2019) .....	50
Figura 7 - Distribuição dos Medicamentos Órfãos Pediátricos (n=65) em função do tipo de AIM concedida pela Agência Europeia do Medicamento .....	56
Figura 8 - Distribuição dos Medicamentos Órfãos Pediátricos (n=65) em função do código ATC. ....	57
Figura 9 - Distribuição dos Medicamentos Órfãos Pediátricos (n=65) por faixa etária de indicação terapêutica. ....	58

## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Classificação das faixas etárias na população pediátrica (Elaborado a partir de informação disponível em: “European Medicines Agency,” ; “U.S Food & Drug Administration).....	3
Tabela 2 -Alterações na composição corporal, em função do crescimento e idade (adaptado de Merck Sharp & Dohme Corp, n.d.).....	6
Tabela 3 - Alteração no tempo de semivida em função do CYP e classe farmacológica (Adaptado de Ruggiero et al. e Tedesco & França, 2015). ....	9
Tabela 4 - Valores de Taxa filtração gomerular em função da idade (Adaptado de Merck Sharp & Dohme Corp, n.d.).....	12
Tabela 5 – Comparação dos fatores que influenciam a farmacocinética entre medicamentos biológicos e não biológicos (Adaptado de: Declerck, 2012).....	37
Tabela 6 - Caraterização segundo a natureza da substância ativa dos Medicamentos Órfãos Pediátricos estudados.....	48
Tabela 7 - Distribuição dos Medicamentos Órfãos Pediátricos (n=65), por faixa etária, indicação terapêutica e código ATC.....	51
Tabela 8 - Distribuição dos Medicamentos Órfãos Pediátricos (n=65) em função do tipo de medicamento.....	57

## Introdução

A necessidade global de melhorar o acesso a medicamentos seguros e eficazes para a população pediátrica é reconhecida como uma parte importante para melhorar a prestação de cuidados de saúde e reduzir a mortalidade infantil, bem como os custos relacionados com a saúde.

O desenvolvimento de medicamentos, quer biológicos e não-biológicos, é um processo complexo onde se entrecruzam as áreas científica, de investigação e regulamentar.

Considerando as particularidades da farmacologia pediátrica e a necessidade real de desenvolver medicamentos específicos para doenças raras na população pediátrica, é essencial explorar retrospectivamente quais os fatores-chave na avaliação de segurança e eficácia, que influenciaram o seu processo de aprovação regulamentar.

O objetivo desta dissertação é o de investigar e avaliar as potenciais diferenças entre os medicamentos biológicos e não-biológicos, aprovados em Pediatria, especificamente para doenças raras. Serão exploradas aspetos relevantes para permitir a investigação comparativa entre os dois tipos de medicamentos, tais como: requisitos para avaliação (tipos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM)), aspetos de eficácia e segurança e condições pós-AIM.

Foi realizada uma análise crítica, abrangente e atual dos dados regulamentares relativos a todos os medicamentos biológicos e convencionais, aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), através do Procedimento Centralizado de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) na área da Pediatria e doenças raras.

A abordagem metodológica consistiu na revisão narrativa da informação bibliográfica, combinada com a pesquisa, recolha de informação e avaliação crítica de dados regulamentares, nomeadamente os publicados nos Relatórios Públicos de Avaliação Europeus (EPAR) e Resumo das características do medicamento (RCMs) de todos os medicamentos aprovados pela EMA nos últimos 24 anos (1995-2019).

Esta investigação, ao realizar uma análise das particularidades dos novos medicamentos aprovados na União Europeia (EU), pretende assim dar uma perspetiva atual sobre a potencial inovação em medicamentos órfãos pediátricos.

## **Capítulo I - Medicamentos Pediátricos**

### **Farmacologia pediátrica – os desafios**

## Grupos etários em pediatria

Qualquer tipo de classificação que se tente fazer dentro da população pediátrica é sempre questionável e arbitrária, pois todas as alterações que a criança sofre, desde o nascimento até à idade adulta, a nível tanto físico como cognitivo como social e emocional, irá depender do ritmo de crescimento e ambiente envolvente da criança em causa (Afonso, 2013).

Desta forma, como noutros tipos de investigação é sempre necessário ter como ponto de partida uma organização, para toda a informação se tornar de fácil acesso e compreensão para todo e qualquer pessoa (Afonso, 2013).

Existe por isso, a norma orientadora E11 ICH (Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registo de Fármacos para Uso em Humanos), adotada pelas três regiões regulamentares da União Europeia (UE), Estados Unidos (US) e Japão, para a harmonização da investigação clínica de medicamentos em pediatria. É por isso sugerido que na investigação pediátrica seja considerada a seguinte divisão etária: prematuro, recém-nascido (0/27 dias), lactente (28 dias/23 meses), criança (2/11 anos) e adolescente (12/17 anos) (Afonso, 2013).

No entanto, embora a questão da divisão etária das sub-populações pediátricas se encontre harmonizada pela norma ICH E11, podem existir outras classificações que são utilizadas pelas principais entidades de regulamentação mundial, como a U.S Food & Drug Administration (FDA) e a EMA (Afonso, 2013). Na Tabela 1 são apresentadas as diferenças entre as classificações etárias das sub-populações pediátricas, consideradas nas diferentes fontes de informação consultada.

**Tabela 1 - Classificação das faixas etárias na população pediátrica (Elaborado a partir de informação disponível em: "European Medicines Agency," ; "U.S Food & Drug Administration)**

Classificação	ICH-E11	EMA	FDA
Prematuro	Prematuros	36 semanas de gestação	Sem categoria
Recém-Nascido	0-27 dias	0-27 dias	Até 1 mês
Lactente	28 dias – 23 meses	28 dias – 23 meses	1 mês a 2 anos
Criança	2-11 anos	2-11 anos	2-12 anos
Adolescente	12 a 16/18 anos	12-17 anos	12-16 anos

## **Farmacocinética**

No passado, a afirmação de que as crianças eram pequenos adultos era, em certa forma válida, pois as dosagens administradas em pediatria eram muitas vezes concebidas por extrapolação das doses de adultos, o que frequentemente levou a situações inadequadas de ineficácia ou sobredosagem (Tedesco & França, 2015).

Parece ser consensual que os processos de farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos fármacos/metabolitos ativos) são os que sofrem maiores alterações com o desenvolver do organismo humano desde o seu nascimento. Desta forma, é essencial reconhecer que todas estas etapas possuem então particularidades que importa investigar (Merck Sharp & Dohme Corp, 2020; Poggesi et al., 2009).

### **Absorção**

No caso da absorção do trato gastrointestinal (TGI), alguns dos fatores que influenciam esta etapa, são: secreção de ácido, formação dos sais biliares, tempo de esvaziamento gástrico, motilidade intestinal, área de contacto efetiva para absorção intestinal e flora microbiana. Todos estes parâmetros se encontram alterados conforme o grupo etário em questão, sendo diferentes em recém-nascidos quando comparados com crianças (Merck Sharp & Dohme Corp, 2020).

No nascimento o ácido gástrico é neutro (pH 6-8), atingindo valores de pH 1-3 nas primeiras 24 horas de vida extra-uterina. Contudo a quantidade de ácido gástrico é reduzida e apenas por volta dos 3 anos de idade a quantidade de ácido gástrico atinge os valores do adulto. Desta forma, nos primeiros anos de vida a eficácia dos fármacos ácido-lábeis (ex: penicilina, amoxicilina) está aumentada e, pelo contrário, os fármacos de acidez baixa (ex: fenobarbital), possuem baixa absorção, por se comportarem como ácidos fracos (Guimarães, Moura, & Silva, 2014; Merck Sharp & Dohme Corp, 2020; Tedesco & França, 2015).

O esvaziamento gástrico é um fator a ter em conta, sendo este extremamente rápido nos primeiros 8 meses de vida, originando assim um maior desafio para se poderem atingir concentrações terapêuticas nas crianças, principalmente, em idades inferiores a 3 meses (Fernandez et al., 2011; Merck Sharp & Dohme Corp, 2020; Tedesco & França, 2015).

A extensão efetiva do intestino poderá estar ligada a anomalias/malformações, tal como a inexistência de uma flora microbiana eficaz, e esta situação pode afetar a absorção a nível do intestino. O peristaltismo, torna a absorção intestinal do fármaco imprevisível, devido à sua lentidão e irregularidade, como é exemplo a absorção da teofilina, e ainda, a reduzida produção de sais biliares, diminuem a absorção de fármacos lipossolúveis, como as vitaminas D e E (Merck Sharp & Dohme Corp, 2020; Tedesco & França, 2015).

Os fármacos injetáveis, são outra temática importante na administração de fármacos em pediatria, situações como a variabilidade a nível da profundidade da injeção, massa muscular, características químicas da substância ativa são motivos para que este tipo de formulação não seja uma opção em pediatria (Merck Sharp & Dohme Corp, 2020).

A via transdérmica é uma das vias de administração que pode ser considerada interessante, principalmente em crianças e recém-nascidos, devido à relação área de superfície corporal:peso ser elevada e a camada do estrato córneo ser muito mais fina que em adultos (Merck Sharp & Dohme Corp, 2020).

A via de administração retal no caso de lactentes é uma das últimas opções, quando nenhuma das outras vias está disponível, visto estes poderem expelir o fármaco, antes mesmo que haja absorção significativa (Merck Sharp & Dohme Corp, 2020).

## Distribuição

Após a absorção é feita a distribuição do fármaco, por diversos compartimentos corporais, sendo esta distribuição influenciada pelas propriedades físico-químicas do fármaco, tais como, tamanho da molécula, lipossolubilidade, constante de ionização e acima de tudo a solubilidade em água (Fernandez et al., 2011; Tedesco & França, 2015).

**Tabela 2 - Alterações na composição corporal, em função do crescimento e idade (adaptado de Merck Sharp & Dohme Corp, n.d.)**

	<b>Prematuro</b>	<b>Recém-nascido de termo (3.5Kg)</b>	<b>1 ano (10kg)</b>	<b>10 anos (31Kg)</b>	<b>15 anos (60Kg)</b>	<b>Adulto (65Kg)</b>
<b>Minerais (%)</b>	2,0	3,2	3,0	4,2	4,3	5,5
<b>Gordura (%)</b>	6,0	13,4	22,4	13,7	13,0	18,0
<b>Proteína (%)</b>	12,00	13,4	13,4	17,3	18,1	16,5
<b>Água (%)</b>	80,0	70,00	61,2	64,8	64,6	60,0

O volume de distribuição para os fármacos, varia conforme a composição corporal (Tabela 2) e ligação às proteínas plasmáticas (LPP), desde o nascimento. Desta forma, no nascimento o nosso organismo possui elevada percentagem de água, que vai diminuindo ao longo da vida, aumentando por exemplo a percentagem de gordura, influenciando assim a concentração de fármacos lipossolúveis e hidrossolúveis no local dos recetores (Fernandez et al., 2011; Merck Sharp & Dohme Corp, 2020; Tedesco & França, 2015).

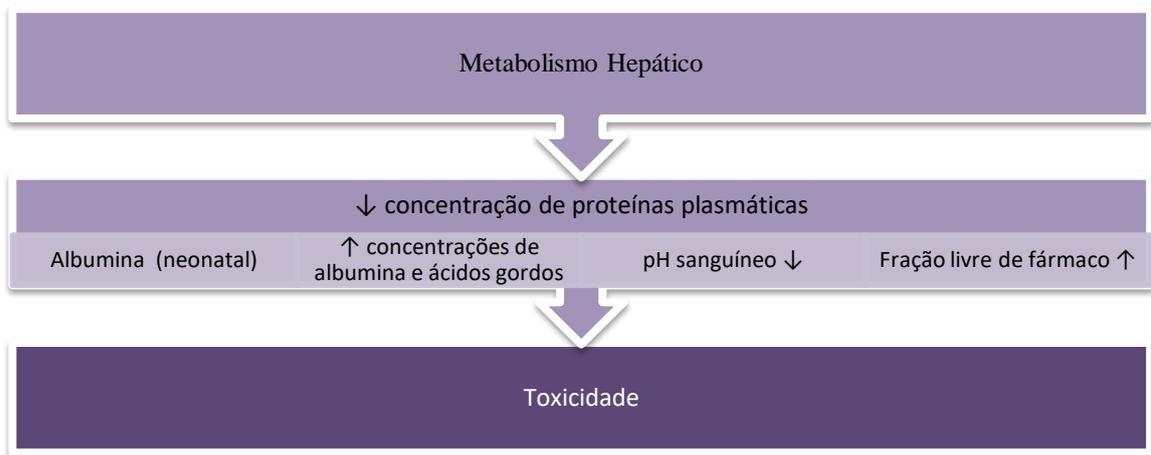
É essencial na distribuição considerar ainda a quantidade e número de locais de ligação das proteínas plasmáticas (PP) (albumina, globulina e lipoproteínas) e constante de afinidade dos fármacos para estas. Em geral, fármacos com características básicas ligam-se a lipoproteínas e com carácter ácido à albumina. Por outro lado, as bombas de efluxo como é o caso da glicoproteína P (MDR1/ABCB1), que influenciam a capacidade do fármaco em atravessar as membranas ou em ficar acumulado nas zonas dos recetores, devem ser também consideradas no processo de distribuição (Merck Sharp & Dohme Corp, 2020; Poggesi et al., 2009; Ruggiero et al., 2019; Tedesco & França, 2015).

Desde o nascimento vai aumentando o número de PP, que apenas próximo dos dois anos é que o valor se torna semelhante ao do adulto. Este fenómeno vai provocar uma grande quantidade de fármaco livre no organismo do recém-nascido, o que poderá levar a situações de sobredosagem e maior frequência de efeitos adversos com pequenas doses de fármaco (Merck Sharp & Dohme Corp, 2020; Poggesi et al., 2009; Ruggiero et al., 2019; Tedesco & França, 2015).

O Sistema Nervoso Central (SNC) é um dos sistemas mais importantes no organismo humano e nestas populações pediátricas mais susceptível de sofrer alteração da concentração de fármaco. Esta situação é particularmente importante no caso dos recém-nascidos, nos quais o rácio entre fluxo sanguíneo encefálico e fluxo sanguíneo sistémico é bastante elevado, juntando o facto do elevado volume de líquido encefaloraquidiano e espinhal, relativamente à superfície corporal, o que pode levar a situações de toxicidade ou sobredosagem (Ruggiero et al., 2019).

## **Metabolização**

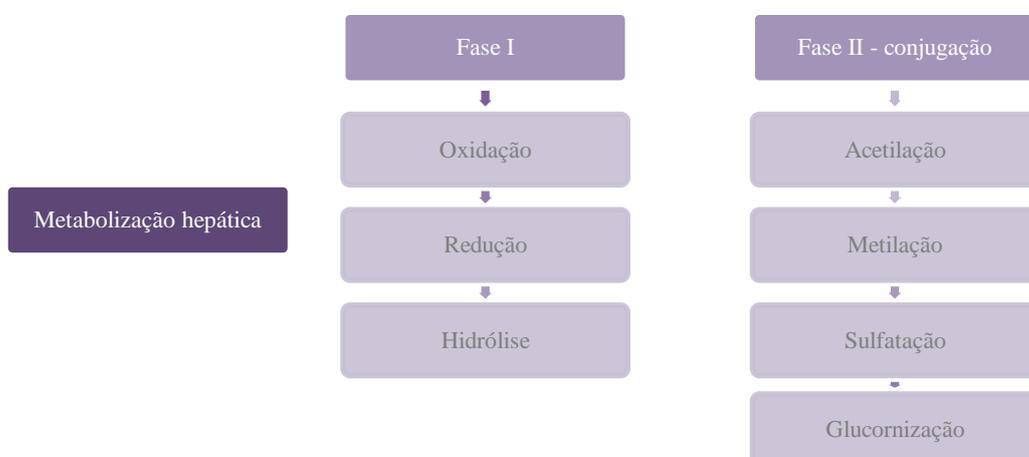
A metabolização ou biotransformação do fármaco é mais uma das etapas que sofre alterações ao longo da vida, principalmente na sua rapidez/eficácia. Os seus objetivos primordiais são o de metabolizar para eliminar e inativar ou ainda, produzir metabolitos ativos aumentando o efeito terapêutico do fármaco em questão. Estes efeitos acontecem em geral aos fármacos que são administrados por via oral, após serem sujeitos ao “efeito de primeira passagem”. Contudo, quando administrados por outras vias (SC, IV), ou mesmo por via oral após o efeito de primeira passagem, pode ocorrer metabolização hepática ou de outro tipo, constituindo assim a metabolização como algo complexo (Tedesco & França, 2015).



**Figura 1 - Particularidades do metabolismo hepático no recém-nascido em comparação com o adulto (Elaborado a partir de informação disponível em: Ruggiero et al., 2019)**

Um dos exemplos ilustrativos de diferenças na metabolização é o caso da fenitoína, barbitúricos e analgésicos. Estes possuem um tempo de semi-vida 2 a 3 vezes superior no recém-nascido que num adulto saudável, em virtude da diminuição de fluxo sanguíneo no fígado (oxigenação) resultado da perda do cordão umbilical, bem como em resultado de outros fatores apresentados na Figura 1 responsáveis pela diminuição da capacidade dos recém-nascidos em metabolizar fármacos (Merck Sharp & Dohme Corp, 2020; Ruggiero et al., 2019).

As reações de metabolização dividem-se em Reações de fase I e Reações de fase II. A fase I é composta por reações de oxidação, redução e hidrólise e a fase II por reações de conjugação (Figura 2).



**Figura 2 - Fases de metabolização hepática de fármacos (Adaptado de Ruggiero et al., 2019).**

Na população pediátrica o sistema enzimático citocromo P450 encontra-se imaturo, juntamente com alguns processos de expressão e indução de genes tal como as enzimas de conjugação, que estão 50 a 70 % abaixo da sua atividade. É de realçar ainda que o metabolismo de fármacos é independente do CYP ou UGT dependente, sendo estes processos em que não existe grande influência do estado de maturação do organismo (Ruggiero et al., 2019; Tedesco & França, 2015).

### Reações de Fase I:

O metabolismo de fase I aumenta progressivamente nos primeiros dois a três anos, e as taxas de metabolização nestas idades excedem os valores de adultos, em algumas isoformas da família CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4). No entanto os CYP2C19 e CYP2D6 possuem valores bastante semelhantes ao do adulto neste período do desenvolvimento humano. É de igual forma importante ter em conta que no caso do recém-nascido, por exemplo, os rins, pulmões e pele todos se encontram envolvidos no metabolismo de fármacos (Merck Sharp & Dohme Corp, 2020; Ruggiero et al., 2019).

Tabela 3 - Alteração no tempo de semivida em função do CYP e classe farmacológica (Adaptado de Ruggiero et al. e Tedesco & França, 2015).

Classe Farmacológica	Fármaco	CYP	T1/2 (horas)		Utilização
Metilxantinas	Cafeína*	1A2	72-96 em crianças	5 em adultos	Apneia
	Teofilina**				
	Fenitoína***	CYP2C9			
Benzodiazepinas	Diazepam	CYP2C19	50-90 em recém-nascidos	Passado o primeiro ano fica mais perto do valor dos adultos 20-50	Ansiedade
Inibidores da bomba de prótons (IBP)	Pantoprazol, Lansoprazol, Omeprazol				Dispepsia

\*a dose de cafeína é 10mg/kg/dia

\*\*o CYP demora entre os seis meses até ao primeiro ano a maturar

\*\*\* dose máxima até aos 6 meses é de **5mg/Kg/dia**, entre os 6 meses e os 3 anos é **8/10 mg/Kg/dia** (tempo de maturação do CYP)

## Reações de Fase II:

A segunda fase do metabolismo é sem dúvida influenciada pelo substrato.

Temos por exemplo, o acetaminofeno e a morfina, que são substratos para as UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7, respetivamente, que se encontram imaturos/ineficazes na população pediátrica, sendo que para a morfina a metabolização atinge valores considerados normais entre os dois e os seis meses de idade (Merck Sharp & Dohme Corp, 2020; Ruggiero et al., 2019; Tedesco & França, 2015).

Outro exemplo importante é o paracetamol, que sendo sujeito a sulfatação e gluconização torna-se um importante marcador para o reconhecimento da evolução da maturação de enzimas, como por exemplo, as responsáveis pela conjugação da bilirrubina. A bilirrubina, por ter caráter lipossolúvel, não é excretada pelos rins e ao não ser conjugada, é acumulada no sangue (bilirrubina indireta). Esta situação tende a ser transitória, mas caso não o seja, a bilirrubina acumula-se na barreira hematoencefálica originando icterícia nuclear (*Kernicterus*), podendo levar a surdez, incapacidade de mobilidade e atraso mental (Guimarães et al., 2014; Merck Sharp & Dohme Corp, 2020; Ruggiero et al., 2019; Tedesco & França, 2015).

## Excreção

A eficiência da excreção urinária varia sempre que a razão entre: filtração, secreção e reabsorção urinárias se altera, visto serem processos que têm velocidades de maturação diferentes, sendo muito difícil controlar a capacidade de excreção nos primeiros anos de vida (Afonso, 2013; Ginsberg, 2002).

À nascença os rins são tanto funcional como anatomicamente imaturos, ou seja, a depuração ou *clearance* (Cl) altera-se de forma drástica com a maturação do rim, o que implica uma constante necessidade de adequar a dose à idade e maturação do sistema renal (Afonso, 2013; van den Anker, Reed, Allegaert, & Kearns, 2018).

É maioritariamente por via urinária que ocorre a eliminação dos fármacos, no entanto podemos também falar da excreção biliar e numa pequena percentagem através do suor, saliva, secreções nasais e pelo leite (no caso de amamentação) (Afonso, 2013; Merck Sharp & Dohme Corp, 2020).

Existem ainda aspetos como a ligação às proteínas plasmáticas (LPP), o fluxo sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular (TFG) e a secreção tubular, que podem

diminuir a capacidade de eliminação dos fármacos do organismo, sendo estas afetadas pela idade e peso corporal desde o nascimento (Afonso, 2013; Merck Sharp & Dohme Corp, 2020; Ruggiero et al., 2019).

Os dois primeiros anos de vida são o período em que os parâmetros de excreção renal presentes na Figura 3, são mais variáveis. O fluxo sanguíneo renal, por exemplo, apenas por volta do primeiro ano de vida atinge valores semelhantes aos do adulto (140mL/min), tal como a TFG, que atinge níveis semelhantes aos do adulto entre o terceiro e quinto mês (120mL/min) (Merck Sharp & Dohme Corp, 2020).

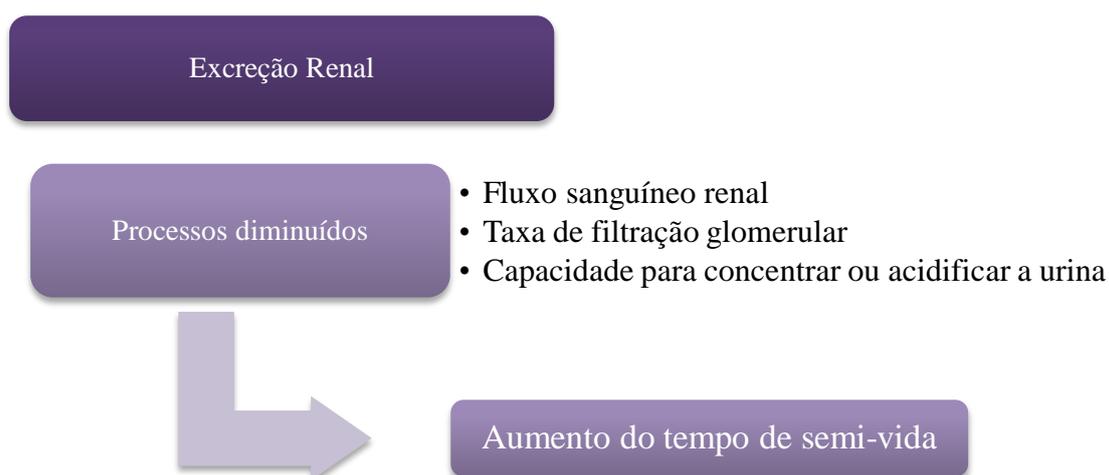


Figura 3 - Características da excreção renal em recém-nascidos (adaptado de Ruggiero et al., 2019).

Alguns fármacos têm elevada excreção renal. Na população pediátrica existe um reduzido fluxo sanguíneo renal, uma TFG baixa e uma secreção tubular ineficaz no transporte de íons orgânicos, juntamente com a imaturidade das enzimas de conjugação e secreções biliares no lúmen intestinal. Estas alterações poderão colocar em causa a solubilização e levar à absorção de fármacos lipofílicos, e assim levar a casos de toxicidade devido ao aumento da concentração plasmática, como é o caso dos aminoglicosídeos, em que a sua eliminação é diretamente proporcional à função glomerular (Afonso, 2013; Murphy & Signer, 1974; Ruggiero et al., 2019).

A TFG, conforme podemos verificar na Tabela 4 abaixo, sofre um enorme aumento da sua capacidade, com a idade. Nas primeiras semanas de vida ocorre um aumento rápido, derivado do aumento do débito cardíaco e diminuição da resistência vascular renal, até atingir um máximo igual ou superior a 90 mL/min, valores correspondentes aos do adulto (Ginsberg, 2002; Kearns et al., 2003).

**Tabela 4 - Valores de Taxa filtração gomerular em função da idade (Adaptado de Merck Sharp & Dohme Corp, n.d.)**

Idade	TFG
<b>Prematuros</b>	0,8 mL/min
<b>Recém-nascidos</b>	2-4 mL /min
<b>8-12 anos</b>	≥ 90 mL/min – normal adulto

A TFG atinge o seu valor máximo aos cinco anos, no entanto, este valor supera os valores de adulto até à pré-puberdade, o que provoca um aumento da taxa de depuração renal, levando à necessidade de administração de uma dose superior à que seria espectável, tendo em conta o peso e idade (Tedesco & França, 2015).

A capacidade dos túbulos renais em reabsorverem sofre maturação mais rápida que a função de secretar, ou seja, a capacidade de reabsorver xenobióticos no túbulo proximal é superior à capacidade de retenção no glomerular. Contudo é importante referir que os dados existentes relativos à expressão dos transportadores, responsáveis pelos processos de secreção e reabsorção tubular, são ainda muito reduzidos (Afonso, 2013; Ruggiero et al., 2019).

O estudo do comportamento farmacocinético da gentamicina na população pediátrica, é um dos exemplos que melhor demonstra a necessidade de ajuste posológico nesta faixa etária. A gentamicina pertence ao grupo dos antibióticos, em especial à classe de aminoglicosídeos. Por possuir largo espectro é um dos mais utilizados em situações de infeções bacterianas em ambiente hospitalar. A sua administração é preferencialmente efetuada por via parentérica, por ser sensível à metabolização provocada pelas enzimas do trato gastrointestinal (TGI) (Crcek, Zdovc, & Kerec Kos, 2019).

A gentamicina possui características polares, é um fármaco que sofre pouca metabolização, sendo maioritariamente eliminado por filtração glomerular, tem fraca ligação às proteínas plasmáticas e a sua distribuição é relativa ao peso e composição corporal (fração lipídica e aquosa) (Crcek et al., 2019; Medellín-Garibay et al., 2015).

O uso de gentamicina possui alguns riscos, como sejam a nefrotoxicidade e ototoxicidade, associadas a casos de exposição prolongada e sobredosagens. Uma das limitações no uso de gentamicina é o aparecimento de resistência ao antibiótico, nas situações em que é administrada uma dose sub-terapêutica (Crcek et al., 2019; Medellín-Garibay et al., 2015).

Numa revisão bibliográfica da Universidade de Ljubljana, Faculdade de Farmácia, foi concluído que o valor de depuração renal (Cl) para a população pediátrica é de 0,067L/h/Kg (0,052-0,082 L/h/kg), sendo que este valor é diretamente influenciado pelo Volume de distribuição (Vd), pelo grau de maturação e função renal em geral (Crcek et al., 2019).

## Farmacodinâmica

A farmacodinâmica é a área de estudo da farmacologia, que tem como objetivo principal o estudo do efeito dos fármacos no organismo, ou seja, analisa o efeito e relaciona a dose com a intensidade da resposta, e com a frequência de efeitos adversos. Os efeitos relacionados com a administração do fármaco podem dividir-se em três tipos: moleculares, bioquímicos e fisiológicos (Afonso, 2013; Aymanns, Keller, Maus, Hartmann, & Czock, 2010; Kearns et al., 2003).

Desta forma, é importante para a farmacodinâmica a avaliação das características físico-químicas das substâncias ativas, para prevenir possíveis interações com outras substâncias e avaliar a sua eficácia e/ou sensibilidade aos recetores do organismo, e os possíveis efeitos adversos ou toxicidade (Aymanns et al., 2010).

A maioria do conhecimento sobre farmacodinâmica que existe é na sua maioria resultado de testes *in vitro* em tecidos isolados ou então, de estudo *in vivo* com animais (estudos não clínicos). No entanto, os resultados obtidos nem sempre se conseguem extrapolar para o ser humano, devido à variabilidade interespécies e às limitações inerentes a uma experimentação *in vitro* (tecido isolado e fora da estrutura), que também dificultam a extrapolação dos seus resultados para o ser humano (Afonso, 2013).

Embora seja aceite que existe uma relação entre a maturação do organismo e a resposta a um fármaco, ainda é difícil ter resultados clínicos que o comprovem, devido às limitações e dificuldades inerentes à inclusão de crianças saudáveis em ensaios clínicos (Afonso, 2013).

A ciclosporina é um dos fármacos que possuiu alguns estudos tanto farmacocinéticos como farmacodinâmicos, devido ao seu uso na terapêutica de transplantação e em doenças autoimunes (crianças e adultos). É um polipeptído cíclico, constituído por 11 aminoácidos, lipofílico, e pode ser administrada tanto por via intravenosa (IV) como por via oral (Afonso, 2013; Dos & Henriques, 2010).

A ciclosporina, sendo um imunossupressor, atua especificamente sobre os linfócitos, inibindo em especial as fases G0 e G1, e inibe também a libertação de linfoquinas por antígenos, de células T ativas. No entanto este fármaco possui uma margem terapêutica estreita, o que determina a necessidade de maior cuidado e monitorização da sua posologia (Afonso, 2013; Oliver, 2013).

Foi demonstrado num dos estudos com ciclosporina, que a exposição a concentrações supratrapêuticas eram responsáveis pelo desenvolvimento de falência irreversível de alguns órgãos. No entanto, a utilização de níveis de dose subterapêuticos, levavam a possível rejeição de órgãos transplantados. Verificou-se também, que os lactentes, relativamente às crianças mais velhas, produzem uma resposta imunossupressora com maior efeito, o que determinou a necessidade de um ajuste da dose para cada indivíduo e em cada uma das sub-populações pediátricas (Afonso, 2013; Oliver, 2013).

## **Farmacogenómica**

Muitos fatores influenciam a resposta do organismo aos fármacos, como é o caso do peso, da maturação dos órgãos, da idade e das interações entre medicamentos (caraterísticas que se estudam nas áreas da farmacocinética e farmacodinâmica). No entanto, a variabilidade da resposta do organismo aos fármacos pode também ser provocada por fatores genéticos.

A farmacogenómica é a ciência que procura identificar alterações genéticas (polimorfismos), através da sequenciação do genoma do indivíduo, com o intuito de evitar/eliminar qualquer reação adversa (RA) e maximizar a eficácia do fármaco em questão. A existência de polimorfismos em genes que codificam enzimas metabolizadoras, transportadores e alvos terapêuticos, alteram assim a absorção, distribuição, metabolização e excreção, levando a situações de toxicidade, podendo mesmo originar RA graves, pondo em causa a vida do doente ou originando deficiências irreversíveis (Afonso, 2013; Green, Roback, Kennedy, & Krauss, 2011; Moran, 2011).

Esta ciência evoluiu bastante desde o ano de 2003, ano em que o mapeamento do Genoma Humano foi concluído, dando origem à identificação de imensos polimorfismos, através de testes de rastreio validados. Desta forma, os testes genéticos tornaram-se ferramentas complementares de diagnóstico para uso médico, conseguindo prever qual a relação dose-exposição-resposta do doente a um determinado fármaco, tendo em conta o polimorfismo detetado (Crews et al., 2012).

Sendo um desafio a nível técnico e ético aplicar a farmacogenómica em crianças, para a interpretação destes testes torna-se importante a avaliação por um farmacêutico, se possível, especializado em pediatria, pois a análise do teste levará a

uma sugestão de dose, escolha do fármaco e via de administração, sendo uma etapa chave com o intuito de otimizar a eficácia do tratamento, tendo sempre em conta a variabilidade no nível de desenvolvimento da criança (Afonso, 2013; Green et al., 2011; Moran, 2011; Ross, Colin JD. Visscher, Henk. Rassekh, Rod S, Castro-Pastrana, Lucila I, Shereck, Evan. Carleton, Bruce, Hayden, 2011).

A varfarina é um dos exemplos de fármacos que podem sofrer alteração no seu efeito, devido a polimorfismos ou variantes de polimorfismos. A varfarina é um anticoagulante que é metabolizada por enzimas da família do citocromo (CYP) P450, em específico a CYP2C9. O CYP2C9 possui duas variantes (\*2 e \*3) que são classificadas como “metabolizadores lentos”, ou seja, necessitam de doses mais baixas que a dose normal, para que não haja perigo de toxicidade (hemorragias) pela lenta metabolização da varfarina, com conseqüente aumento da concentração plasmática da mesma (Ross, Colin JD. Visscher, Henk. Rassekh, Rod S, Castro-Pastrana, Lucila I, Shereck, Evan. Carleton, Bruce, Hayden, 2011).

Crianças com episódios de tromboembolismo ou embolia pulmonar são usualmente tratadas com varfarina, algumas mesmo desde o nascimento de forma a evitar novos acidentes. Tal como na prevenção de coágulos em pacientes com doenças cardíacas, a varfarina é também utilizada. A dose de varfarina administrada nesta população é calculada de acordo com o peso, contudo o INR (*International Normalized Ratio*) é constantemente monitorizado devido à sua margem terapêutica estreita. Todavia, ainda não existem dados que comprovem que o comportamento destas variantes CYP2C9 \*2 e \*3 dêem origem ao mesmo resultado que nos adultos (metabolizadores lentos). Existem dados, contudo, que demonstram que 28% dos casos que necessitam de alteração/re-adequação de dose se encontra diretamente relacionada com a idade (Ross, Colin JD. Visscher, Henk. Rassekh, Rod S, Castro-Pastrana, Lucila I, Shereck, Evan. Carleton, Bruce, Hayden, 2011).

Atualmente, a farmacogenómica é uma das disciplinas mais fundamentais, pois é com ela que no futuro mais próximo conseguiremos ter “medicamentos personalizados”, permitindo assim fazer sempre a seleção do fármaco mais correto, a dose mais adequada, para o doente específico no momento certo (Ross, Colin JD. Visscher, Henk. Rassekh, Rod S, Castro-Pastrana, Lucila I, Shereck, Evan. Carleton, Bruce, Hayden, 2011).

## Ensaio e dados clínicos em pediatria

Um ensaio clínico é definido como "qualquer investigação realizada no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva segurança ou eficácia", com o intuito de não prejudicar o bem-estar dos participantes do ensaio clínico (Afonso, 2013).

A importância dos ensaios clínicos, é o atingir de novos conhecimentos, de forma a tornar mais segura e com maior eficácia as terapêuticas. Esta importância é reconhecida por profissionais de saúde, indústria farmacêutica, autoridades reguladoras e neste caso especial (Pediatria) pelos pais ou cuidadores das crianças doentes (Sammons, 2005).

Uma das limitações que tem vindo a ocorrer ao longo dos tempos, é a não partilha de informação recolhida em pequenos ensaios clínicos feitos por instituições particulares, o que faz contribuir para uma contínua dificuldade na escolha do fármaco e dose adequadas, podendo levar a toxicidade ou pouca eficácia (Sammons, 2005).

Vários pontos ajudaram até hoje a evoluir no sentido de permitir e promover os ensaios clínicos pediátricos, a implementação de regulamentação específica para pediatria, a formação de um comité de avaliação e o interesse para o desenvolvimento de terapias para doenças orfãs, levou a uma objetivo comum: ensaios que decorram num intervalo de tempo aceitável, de boa qualidade e uma relação custo/benefício interessante (Connor et al., 2014).

Na europa foi desenvolvida uma base de dados eletrónica com registo de ensaios clínicos o, EudraCT, ou "*European Union Clinical Trials Register*" (<https://eudract.ema.europa.eu/>), que teve como principal objetivo, a obrigatoriedade de registo do ensaio clínico na EMA, bem como o registo dos resultados obtidos (Sammons, 2005).

Nesta base de dados EudraCT existe a possibilidade de pesquisa específica por ensaios clínicos realizados na população pediátrica, nomeadamente os ensaios clínicos previstos no Plano de Investigação Pediátrica (PIP), que os requerentes de um

medicamento têm que obrigatoriamente entregar à EMA (Afonso, 2013; Connor et al., 2014; Sammons, 2005; Smyth et al., 2012).

A informação que é divulgada na base de dados dos ensaios clínicos, *European Union Clinical Trials Register* o “*European Paediatric Clinical Trials Register*”, é a seguinte:

- A doença
- Idade e sexo dos voluntários
- O objetivo do estudo
- O estado do ensaio clínico
- O nome do fármaco
- O tipo de ensaio (risco/benefício, farmacocinética, farmacodinâmica)
- Critério de inclusão e de exclusão (Sammons, 2005)

Atualmente também a indústria farmacêutica colabora de forma mais ativa em ensaios, dão apoio para que de certa forma, obtenham informação e dados que regularmente possam ser aceites, garantem a segurança e controlo no decorrer dos mesmos, dá formação aos colaboradores e garante o apoio financeiro necessário (Connor et al., 2014).

No entanto é óbvio que o recrutamento para este tipo de ensaios clínicos é muito mais difícil que no caso de ensaios com adultos (a nível técnico como a nível ético). Por outro lado, os profissionais de saúde, que todos os dias lidam com os mais novos, têm plena noção que os fármacos administrados e as terapêuticas realizadas, são muitas vezes usadas em “*off-label*” principalmente devido à falta da informação, que destes ensaios poderiam resultar. O grande risco do uso em *off-label* é a sobredosagem, ou ineficácia, devido à extrapolação da dose ser feita a partir da dose no adulto, que tanto a nível hormonal, fisiológico, psicológico e de desenvolvimento difere da criança (Afonso, 2013; Sammons, 2005). Se os ensaios clínicos com crianças forem realizados apenas após a comercialização do medicamento para adultos, torna-se muito mais difícil angariar participantes, pois os pais das crianças vão achar dispensável sujeitar as crianças a testes com um fármaco que aparentemente já demonstra eficácia, e este facto pode promover o uso *off-label* (European Commission, 2017).

Ao longo dos tempos, a comunicação entre Japão, US e UE tem vindo a ser cada vez mais presente, em geral a EMA está em contínuo contacto com o Centro Nacional para a Saúde e Desenvolvimento da Criança Japonês, Sociedades Pediátricas pela europa, com pequenos centros de investigação na esperança que a contínua partilha de informação científica e principalmente de RA graves seja feita (Smyth et al., 2012).

## **Uso de medicamentos em pediatria**

Hoje em dia é sabido que a maioria dos medicamentos prescritos pelos pediatras, não possuem uma formulação adequada, obrigando frequentemente a uma manipulação das formulações disponíveis para adultos, como por exemplo o esmagamento de comprimidos e utilização do seu pó para formular uma suspensão. Desta forma, uma dose adaptada a partir da dose de adultos, que pode ser inadequada, ou a prescrição baseada na experiência clínica do pediatra, poderão levar à manifestação de ineficácia e/ou toxicidade nas crianças, como sejam as reações adversas, que podem tomar proporção elevadas e colocar em risco de vida a população em causa.

Em muitas áreas terapêuticas, 50% das indicações utilizados em pediatria não estavam contempladas na informação do medicamento. Uma das exceções é a imunização e vacinação infantil, que é considerada um caso de êxito da medicina moderna (European Medicines Agency and its Paediatric Committee, 2017).

Um dos problemas que mais influencia o desenvolvimento de medicamentos para uso em pediatria é a falta de interesse e a falta de investimento financeiro para o desenvolver deste sector dentro da indústria farmacêutica. Por isso, as empresas farmacêuticas foram basicamente forçadas a desenvolver competências em investigação pediátrica e fomentar a especialização dos seus colaboradores para a área de pediatria (“Regulamento (Ce) N.1901/2006,” 2005).

Também os detentores de AIM já autorizadas foram obrigados a partilhar dados clínicos que já tivessem desenvolvido em pediatria, de forma a existir informação em pediatria para estes medicamentos que fosse partilhada com as entidades reguladoras e posteriormente, após a sua avaliação, integrada na informação do medicamento. Também vários incentivos financeiros que o Regulamento Pediátrico concede, veio

incentivar a indústria farmacêutica a apostar neste tipo de fármacos, pois as crianças também necessitam de terapias adequadas (“Regulamento (Ce) N.1901/2006,” 2005).

Até 1980 não se considerava necessário, efetuar ensaios clínicos em crianças. Sendo esta faixa etária, constituída por indivíduos em constante evolução física, biológica e psicológica, reconheceu-se a necessidade e a importância de se efetuar ensaios clínicos em pediatria.

Para possuímos medicamentos para uso em pediatria é necessário que esses ensaios clínicos estejam previstos no PIP pela indústria. A indústria caso não os realize ou caso obtenham resultados negativos, poderão na mesma obter AIM para uso em adultos não adiando a comercialização de fármacos que possam ser urgentes.

O regulamento pediátrico foi importante no aspeto em que estabeleceu algumas recompensas para a investigação em pediatria, incluindo a possibilidade de um aumento do tempo de patente, o que corresponde ao “Certificado Complementar de Proteção” (CCP), concedido no artigo 36º do Regulamento, apenas é concedida quando o medicamento é autorizado em todos os Estados membros da UE e segundo o artigo 33º quando o medicamento é colocado no mercado passados dois anos da autorização da nova Indicação Pediátrica, destinando-se a recompensar assim, a inovação de novos fármacos para pediatria (“Regulamento (CEE) nº 1768/92”, 1992).

Na base de dados europeia de ensaios clínicos (EudraCT) relativamente, aos planos de investigação pediátrica (PIP), demonstrou que no período 2007-2016, foram autorizados novos medicamentos e/ou aprovadas novas indicações para pediatria em 260 medicamentos, tendo sido submetidos 1000 PIP até 2016 (European Medicines Agency and its Paediatric Committee, 2017).

Entre os PIP submetidos, é de realçar o vasto leque de áreas terapêuticas abrangidas e também, o número de PIP concluídos *versus* aprovados. Assim, de entre os PIPs as áreas terapêuticas foram as seguintes: 12% em doenças infecciosas, 9% endócrinas/metabólicas e 10% em oncologia, concluídos: 10% em vacinas, 10% em doenças cardiovasculares, 14% na área da imunologia/reumatologia, 14% doenças infecciosas e apenas 7% aprovados em doenças endócrinas/metabólicas e oncologia (European Medicines Agency and its Paediatric Committee, 2017).

O Regulamento foi bastante importante pois constitui um importante estímulo para o desenvolver da investigação e desenvolvimento em pediatria. No entanto, de uma forma geral, os PIP aprovados nem sempre correspondem às doenças/áreas terapêuticas

com maiores necessidades em pediatria, o que leva a crer que muitos destes PIP são submetidos tendo em conta o desenvolvimento de medicamentos em adultos.

Num estudo realizado junto dos prescritores relativo à prescrição dos novos medicamentos com AIM pediátrica verificou-se que houve um aumento entre 5-10% dos medicamentos pediátricos disponíveis, e um aumento de 58% na prescrição destes medicamentos pelos pediatras (European Medicines Agency and its Paediatric Committee, 2017; “Technopolis Group,” consultado em janeiro de 2020).

O cancro pediátrico é uma das principais causas de morte na primeira infância, sendo uma das áreas que mais necessidades apresenta e onde menos avanços se têm verificado, apesar de nos últimos anos as taxas de sobrevivência terem vindo a melhorar.

Associada à problemática do desenvolvimento de medicamentos em oncologia pediátrica está a polémica das isenções de PIPs, definidas no artigo 11º do Regulamento Pediátrico, que estabelece que no caso da doença existir apenas em adultos, ou se um medicamento é inseguro ou ineficaz para crianças e não demonstrar ter nenhum benefício na pediatria, poderá ser concedida uma isenção no desenvolvimento desse medicamento na Pediatria. Essa isenção pode ser concedida a um medicamento ou a uma classe de medicamentos. Nestes casos a EMA já concedeu 486 isenções específicas para determinados medicamentos, até 2016, contudo, não é garantido que estes medicamentos não tenham potencial para ser eficazes numa outra doença em pediatria (European Commission, 2017).

Alguns dos novos medicamentos com indicação em pediatria, foram autorizados na área da oncologia pediátrica, nomeadamente contra o cancro mais frequente em crianças, a leucemia linfoblástica aguda, onde foi autorizada a primeira asparaginase recombinante. Da mesma forma, para o tratamento do neuroblastoma, o tumor sólido frequente em pediatria, foi autorizado o dinutuximab. Já na área cardiovascular, foram aprovados PIPs que deram origem a novas indicações pediátricas para ovalsartan e losartan, no tratamento de hipertensão; e para a rosuvastatina, atorvastatina e ezetimiba, no tratamento de hipercolesterolemia (European Medicines Agency and its Paediatric Committee, 2017).

Na infeciologia pediátrica surgiram também novas opções terapêuticas com a aprovação do voriconazol e da caspofungina para a prevenção de infeções fúngicas. No tratamento da hepatite C, foram ainda aprovados o alfa peginterferon, a ribaravina e o entecavir; e para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

(VIH), foram aprovados em pediatria o ritonavir/lopinavir, atazanavir e a nevirapina (European Medicines Agency and its Paediatric Committee, 2017).

Por fim, é de extrema importância a área da reumatologia. Esta área foi durante muitos anos negligenciada, devido principalmente à falta de retorno financeiro com o desenvolvimento de medicamentos em Pediatria. No entanto, após o Regulamento Pediátrico ter sido introduzido, existiu um grande desenvolvimento do trabalho de investigação e desenvolvimento nesta área, dando origem a catorze PIPs concluídos e à introdução no mercado de oito novos fármacos com novas indicações pediátricas, como é o caso do abatacept, etanercept e adalimumab para a artrite idiopática juvenil (JIA) (European Medicines Agency and its Paediatric Committee, 2017).

### **Uso off-label e indicação pediátrica**

Como tem vindo a ser exposto, a inexistência de dados clínicos em pediatria, resultado da vontade das sociedades em proteger a exposição de crianças a moléculas cuja segurança e eficácia ainda não seja conhecida, leva a que uma grande parte dos medicamentos não sejam, indicados na Pediatria (Afonso, 2013).

Desta forma o uso *off-label*, (utilização de um medicamento autorizado, numa dose, indicação, idade ou via de administração, diferente da estabelecida no RCM e FI), desde que devidamente documentado é considerado legal e, muitas vezes necessário, principalmente a nível hospitalar (Tukayo, Sunderland, Parsons, & Czarniak, 2020).

De acordo com estudos europeus concluiu-se que existem cerca de 50 % de medicamentos administrados *off-label*, em pediatria (European Commission, 2017).

Esta é uma das ferramentas a que os pediatras recorrem, tendo em conta a sua experiência clínica e apenas quando o benefício supera o risco. Desta forma, promovem o acesso precoce a medicamentos com potencial valor terapêutico originando novos protocolos clínicos. Contudo, estas novas terapêuticas poderam levar a RA graves que se refletem em elevadas taxas de ineficácia e toxicidade, podendo considerar-se um risco de saúde pública para os doentes em causa. A principal razão que leva os prescritores a usar o *off-label* é precisamente a falta de medicamentos com indicação terapêutica devidamente estudada e aprovada na Pediatria (Afonso, 2013; Tukayo et al., 2020).

Em Portugal, a responsabilidade da administração de um medicamento em pediatria em regime *off-label* é do médico prescritor. Este deve articular-se com as Comissões de terapêutica/e ou ética da sua instituição para obter também autorização para este uso, com base nas razões da necessidade do uso do medicamento em causa, segundo a sua indicação e a situação atual do doente (Afonso, 2013).

## **Regulamentação Europeia de medicamentos para uso pediátrico**

Há mais de dez anos (1997) foi reconhecido, junto da *European Medicine Agency* (EMA), que era necessário desenvolver legislação que regulasse a investigação clínica e o desenvolvimento de medicamentos seguros e eficazes em pediatria, devido à situação insatisfatória do elevado uso de medicamentos em *off-label* nesta população.

Foram então reunidos peritos de todos os Estados Membros, onde se estudou a situação, tentando perceber de que forma poderiam promover esta área de investigação, o que levou à evidência da necessidade de criar uma regulamentação que contemplasse certos incentivos para a indústria farmacêutica que desenvolvesse medicamentos pediátricos.

Entre 2001 e 2002 foi publicada pela Comissão Europeia, o documento: *Better Medicines for children – proposed regulatory actions in paediatrics medicinal products*, sendo considerado o primeiro passo de uma proposta regulamentar para fazer face a esta problemática. Foi também criado um grupo de trabalho - *Paediatric Expert Group* (PEG) - que tinha como principais objetivos criar uma rede de partilha de informação entre profissionais de saúde e o público em geral; fornecer aconselhamento científico à indústria farmacêutica na investigação pediátrica e tentar obter o máximo de informação possível, de forma a colmatar as lacunas existentes dos fármacos mais usados em pediatria.

Este grupo de trabalho deu origem ao atual Comité Pediátrico (PDCO), formado por uma equipa multidisciplinar, tanto na área de desenvolvimento de medicamentos, como na área clínica. Este comité científico da EMA é atualmente constituído por peritos em toxicologia, desenvolvimento galénico, farmacocinética, clínicos com especialidade em neonatologia, infecciologia e medicina da adolescência, não esquecendo os especialistas das áreas de ensaios clínicos e farmacovigilância.

Em 2006, a Comissão Europeia reconheceu a falta de regulamentação nesta área, tendo publicado o “Regulamento Europeu de Medicamentos para Uso Pediátrico

(REMUP)”, fazendo com que as crianças tivessem a acesso a fármacos que fossem objeto de investigação de elevada qualidade e que acima de tudo a informação disponível fosse fidedigna e abrangente a todas as áreas terapêuticas (Duarte & Fonseca, 2008).

A proposta regulamentar que foi submetida, a fim de aumentar a disponibilidade de medicamentos para pediatria na União Europeia (UE), em nada alterou as regras/exigências estabelecidas no Procedimento Centralizado de AIM, apenas fez acrescentar no mínimo, uma indicação pediátrica (baseada num plano de investigação pediátrica (PIP) aprovado), desta forma, a responsabilidade da certificação da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos pediátricos continua a pertencer ao âmbito das entidades competentes.

O Plano de Investigação Pediátrica (PIP) é também regulamentado. Este deverá apresentar qual a formulação mais segura, eficaz e aceitável para o/os diverso(s) subgrupo(s) da população pediátrica, incluindo o tipo e duração dos ensaios propostos para demonstração da avaliação de qualidade, segurança e eficácia na sub-população pediátrica.

São também mencionados alguns prazos, nomeadamente os trinta dias que a EMA tem para verificar a validade e o PDCO para elaborar um relatório. Os sessenta dias que o PDCO tem para elaborar um parecer final negativo ou positivo, definindo as condições em que os medicamentos podem efetivamente ser usados com segurança e eficácia (Duarte & Fonseca, 2008; “Regulamento (Ce) N.1901/2006,” 2005).

Existe ainda a possibilidade, dos ensaios propostos no PIP darem resultados negativos, ou seja, demonstrarem insegurança, ineficácia ou inexistência da patologia em pediatria ou ainda, por não constituírem um benefício terapêutico importante, com isto poder ser instituída uma isenção ou autorização para adiamento dos estudos pediátricos, não sendo preciso um parecer técnico para tal (Duarte & Fonseca, 2008; “Regulamento (Ce) N.1901/2006,” 2005).

Caraterizando-se a submissão de AIM por Procedimento Centralizado, por uma única avaliação, opinião científica e única autorização de introdução no mercado, válida e obrigatória em toda a UE, foi o passo crucial para uma maior rapidez na disponibilidade de fármacos seguros e comercializados para uso em crianças, levando a um aumento da informação científica pertinente e conseqüente harmonização de informação em toda a Comunidade Europeia.

Quando um medicamento já no mercado com outras indicações, que não a pediátrica, submete um PIP e este dá origem a uma indicação pediátrica, o titular, no prazo máximo de dois anos terá de colocá-lo no mercado, será criado um registo público dos prazos de produtos já existentes e recentemente autorizados para pediatria (“Regulamento (Ce) N.1901/2006,” 2005).

Também foi previsto o caso em que um titular de AIM decide suspender a comercialização do medicamento, no caso de ter beneficiado de uma recompensa ou incentivo previstos no Regulamento, o titular é obrigado a libertar a documentação de AIM (toda a informação farmacêutica, pré-clínica e clínica pertencente ao dossier) para terceiros, para que desta forma o medicamento possa continuar no mercado (“Regulamento (Ce) N.1901/2006,” 2005).

Existem também, fármacos que não estão protegidos por patente (direitos de propriedade intelectual), o que obrigou ao aparecimento de um novo tipo de AIM para medicamentos de uso em pediatria - “Paediatric Use Marketing Authorisation” (PUMA), ou “Autorização de Introdução no Mercado para Uso Pediátrico” (AIMUP) a AIM pode ser obtida através de qualquer tipo de procedimento e tem como objetivo, autorizar a comercialização de medicamentos para uso restrito na população pediátrica (“Regulamento (Ce) N.1901/2006,” 2005).

A AIMUP apenas pode ser concedida em situações em que a patente não lhe possibilite a obtenção de um certificado complementar de proteção (CCP) ou que já não esteja protegido por um. A AIMUP deve ser obtida com o intuito de cobrir indicações terapêuticas pertinentes, dos vários grupos dentro da população pediátrica, possuindo assim: forma farmacêutica, dosagem e via de administração adequadas às mesmas (“Regulamento (Ce) N.1901/2006,” 2005).

O pedido deve de incluir dados suficientes que comprovem a segurança, eficácia e qualidade do fármaco para o grupo específico dentro da população pediátrica, dados esses recolhidos de acordo com os procedimentos estipulados no PIP aprovado.

Em caso de cumprimento das medidas estabelecidas e libertação dessa informação (incluindo atualização do respetivo RCM e FI), as empresas poderão solicitar as recompensas associadas (“Regulamento (Ce) N.1901/2006,” 2005).

Caso a AIMUP seja obtida pelo procedimento centralizado esta tem um período de 8 anos de proteção de dados e de 10 anos de proteção comercial. A denominação do medicamento, caso este já seja comercializado com outras indicações, poderá ser idêntica ao nome comercial já existente. A Indústria Farmacêutica, neste caso

beneficiará do reconhecimento da marca do medicamento tal como, da exclusividade dos dados inerentes a um nova AIM (Duarte, 2007; Duarte & Fonseca, 2008; “Regulamento (Ce) N.1901/2006,” 2005).

Uma outra medida de incentivo de forma a reconhecer e promover o investimento por parte da Indústria, na área da pediatria é uma prorrogação de seis meses ao CCP ou Patente, conforme a situação do medicamento.

Esta recompensa será concedida, no caso de **todas** seguintes condições se verificarem:

- Integral de todas as medidas constantes do PIP aprovado;
- Autorização do medicamento em todos os Estados-Membros;
- Informação pertinente sobre o resultado dos estudos, devidamente incluída na informação disponível sobre o medicamento ("Regulamento (CE) N. 1768/92", 1992).

Após possuir uma declaração que ateste o cumprimento das medidas anteriores, e esta seja incluída na AIM, as empresas poderão solicitar a prorrogação do CCP, sendo esta válida para todos os Estados-Membros. Esta recompensa, é disponibilizada no sentido em que existiram estudos em crianças, no entanto, estes poderão originar resultados que não demonstrem segurança e eficácia, e neste caso, a prorrogação será disponível também, mesmo sem obtenção da indicação pediátrica. Dada a situação em que não é obtida a indicação pediátrica, a informação obtida dos ensaios deve ser disponível, de forma a fomentar a partilhar de conhecimento. Para medicamentos que já tenham usufruído de outro qualquer tipo de prorrogação do CCP, não poderão solicitar este, mesmo que, para o mesmo uso pediátrico dentro da UE (Duarte, 2007; Duarte & Fonseca, 2008; “Regulamento (Ce) N.1901/2006,” 2005).

É importante salientar que outros regulamentos são tidos em conta nesta medida regulamentar, como é o caso do Regulamento nº141/2000 (relativo aos medicamentos órfãos), a Diretiva 2001/20/CE (conduta em ensaios clínicos) e do Regulamento nº 469/2009 (relativo ao certificado complementar de proteção para os medicamentos).

Com esta medida regulamentar imposta é de esperar que todas as crianças na Europa obtenham, ao longo do tempo, acesso a produtos inovadores, eficazes e seguros

direcionados e estudados especificamente para o seu estado de maturação fisiológica, psicológica e biológica (Comissão Europeia, 2001; Duarte & Fonseca, 2008; "Regulamento (Ce) N.596/2009", 2009; "Regulamento (Ce) N.1901/2006," 2005).

## **Capítulo II – Medicamentos órfãos**

## **Definição e enquadramento científico**

Os medicamentos órfãos surgiram da necessidade de promover o estudo e desenvolvimento de fármacos necessários para doenças raras.

Este tipo de doenças que não afetam mais de 5 pessoas em 10.000 na União Europeia (UE), ou seja, 246.000 pessoas nos 27 Estados-Membros da UE, merecem medicação de prevenção, diagnóstico ou tratamento com qualidade, segurança e eficácia estudadas de forma igual ao resto dos fármacos (Europeu, 2001).

As doenças raras são um tema cada vez mais importante, sendo atualmente considerado mais um problema de saúde pública na UE. Existem cerca de 7.000 doenças raras, que se calcula atingir 6 a 8% da população ou seja, 24 a 36 milhões em toda a Europa (“Apifarma,” consultado em 14 de fevereiro, 2020.; “Comissão Europeia,” consultado em 10 de fevereiro, 2020).

## **Regulamentação Europeia de medicamentos órfãos**

De forma semelhante ao que deu origem ao Regulamento pediátrico, foi aprovado em 2000 o Regulamento relativo aos medicamentos órfãos, que tem como objetivo a instituição de um protocolo para que se possa definir medicamentos como órfãos, e estabelecer incentivos ao seu desenvolvimento e introdução no mercado.

Foram vários os fatores que fizeram sentir a necessidade de regulamentar este tipo de medicamentos. Em primeiro lugar é importante falar da falta de investigação e desenvolvimento por parte da Indústria, isto é, a investigação e a comercialização em condições normais, de medicamentos com o objetivo de diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças raras, não eram de todo apelativas, visto o volume de vendas não ser o suficiente para cobrir as despesas por eles feitas.

Uma das premissas do Regulamento de medicamentos órfãos é o direito que um doente que sofra de uma doença rara, possua terapêuticas adequadas, seguras e eficazes, tal como outra qualquer doença. Para isso, no Regulamento são descritos alguns incentivos à Indústria farmacêutica, de forma a que esta aumente o interesse por esta área terapêutica, de forma semelhante ao que já acontece nos Estados Unidos desde 1983 e no Japão desde 1993. É também apresentada a ideia de que as medidas devem ser implementadas a nível comunitário e não a nível nacional, para evitar entraves comerciais e desperdício dos recursos que são limitados e garantir o acesso a todos os doentes na UE ("Regulamento (Ce) N. 141/2000", 1999).

Um dos pontos importantes deste Regulamento é a definição de critérios para que os medicamentos sejam considerados elegíveis para os incentivos, e para isso criar um procedimento comunitário transparente a todos os possíveis medicamentos órfãos. Com este procedimento de "Designação órfã", um determinado produto (ainda sem AIM) pode numa fase muito preliminar da sua investigação e desenvolvimento, ser candidato aos incentivos financeiros incluídos no Regulamento de medicamentos órfãos ("Regulamento (Ce) N. 141/2000", 1999).

Vários critérios de natureza objetiva, com o intuito de tornar transparente o procedimento de “Designação órfã” são definidos neste Regulamento, para permitir designar os medicamentos órfãos:

- se um medicamento se destina a diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma patologia que exista na Comunidade Europeia;

- se esta patologia tem uma prevalência até cinco pessoas em dez mil, no momento em que é submetido este pedido ou, caso tenha uma prevalência superior a 5/10.000 pessoas, seja possível provar que não existe retorno no investimento feito, ou seja, é muito pouco provável que a comercialização do medicamento consiga igualar as despesas do investimento;

- se a patologia coloca o doente em risco de vida, ou que seja grave ou cronicamente debilitante;

- se não existem métodos satisfatórios para diagnóstico, prevenção ou tratamento da patologia, ou no caso de existirem, o novo medicamento apresentar provas de benefício significativamente superior às terapêuticas já existentes para a patologia em causa.

Os medicamentos órfãos beneficiam de um período de 10 anos de exclusividade do mercado aquando da concessão da AIM para a indicação órfã, previsto no Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 1999.

Neste ponto é importante falar do dever do promotor, que pode ser definido como

“qualquer pessoa singular ou coletiva estabelecida na Comunidade que procura obter ou tenha obtido para um medicamento, a designação de medicamento órfão;” (“Regulamento (CE) N.º 141/2000”, art. 2º c), pag. 4)

O promotor é responsável por entregar, em qualquer fase de desenvolvimento do medicamento, um pedido de designação órfã com a indicação terapêutica proposta, substância ativa e comprovação dos critérios anteriormente descritos. Tudo isto no intuito de obter uma designação órfã comunitária, aprovada pela Comissão Europeia, podendo usufruir livremente de todos os incentivos disponíveis, como o de isenção de uma parte da taxa cobrada pela EMA, de forma a facilitar a submissão de uma AIM para o medicamento ("Regulamento (Ce) N. 141/2000", 1999).

Na visão da indústria, a maior recompensa que esta AIM para medicamentos órfãos poderá ter, é a exclusividade de mercado mais prolongado, o que é visível no

caso dos Estados Unidos e Japão. Contudo, este prolongamento deve limitar-se apenas à indicação para que foi concedida a AIM, não colocando, em momento algum, em causa os direitos de propriedade intelectual em vigor. É importante também referir que a libertação de medicamentos análogos, tendo em conta o interesse dos doentes, poderá ser introduzido no mercado ("Regulamento (Ce) N. 141/2000", 1999).

O regulamento define ainda que deve ser constituído um comité científico especialista – o Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP) - coordenado pela EMA. O COMP é constituído por um membro nomeado por cada Estado-Membro e representantes dos doentes nomeados pela Comissão Europeia e EMA, podendo fazer-se acompanhar de peritos ("Regulamento (Ce) N. 141/2000", 1999).

### **Capítulo III – Medicamentos Biológicos *vs* Convencionais**

## **Conceito, produção, variabilidade**

### Conceito:

É definido como medicamento biológico, um medicamento cuja substância ativa é uma substância biológica, e considera-se uma substância biológica, quando originada, extraída ou produzida de uma fonte biológica, que para a sua caracterização e respetiva garantia de qualidade são necessários ensaios físicos, químicos e biológicos durante o processo de fabrico e respetivo controlo (APIFARMA, 2013; Comissão Europeia, 2001; EuropaBio, 2014).

Cada medicamento biológico por definição é único.

Com consulta de regulamentação devemos de considerar como medicamentos biológicos os medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, medicamentos imunológicos veterinários, os medicamentos abrangidos no Regulamento (CEE) nº 2309/93 pela parte A do anexo e medicamentos de terapia avançada, definidos como tal, na parte IV, do anexo I da Diretiva 2001/83/CE (Europeias, 2003).

### Produção:

Os processos de fabrico deste tipo de medicamentos são algo complexo e único, sendo uma produção altamente controlada, de forma a originar resultados consistentes e garantir que os parâmetros de segurança e eficácia são fiáveis.

Podemos dizer que a produção de Medicamentos Biológicos (MB) é única, pois cada empresa é detentora das suas próprias linhas celulares (linhas celulares geneticamente modificadas) e desenvolve os seus próprios processos de fabrico, dos quais faz parte a Cultura Celular, (Desenvolvimento da linha de processo, Expansão celular, Cultura Celular), Recuperação e Purificação (Colheita, Purificação (múltiplos passos), Inativação / Remoção Viral) e Formulação e Distribuição (Enchimento, Acabamento, Embalagem e Armazenamento, Garantia de Qualidade e Caracterização, (Ensaio de estabilidade) (Li et al., 2013; Wei Wang Pfizer, Chesterfield, Missouri & Manmohan Singh Novartis Vaccines, Holly Springs, North Carolina, 2014).

Para a produção de um MB o primeiro objetivo é localizar e isolar o gene de interesse, ou seja, muito resumidamente as várias fases anteriormente descritas, desde a produção inicial até à libertação de um lote são apresentadas na Figura 4.

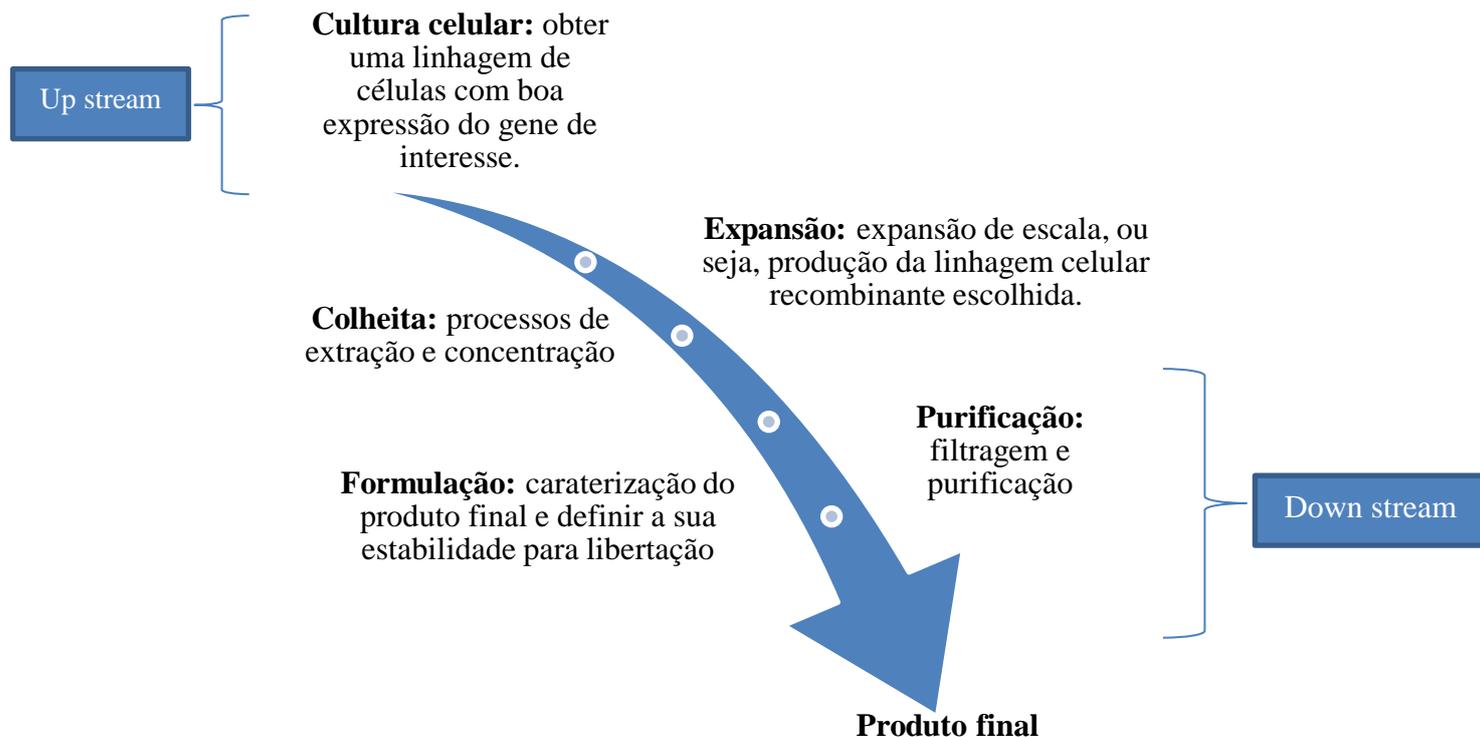


Figura 4 - Processo de produção de Medicamentos Biológicos (Adaptado de Wei Wang Pfizer, Chesterfield, Missouri & Manmohan Singh Novartis Vaccines, Holly Springs, North Carolina, 2014 e Li et al., 2013).

De realçar ainda que a fase de investigação e desenvolvimento (I&D) é o passo fundamental para este tipo de medicamentos, pois possibilita à empresa desenvolver métodos de fabricos em grande escala, tendo em conta os resultados obtidos em menor escala. Tal como qualquer outro medicamento, as boas práticas de fabrico (GMPs) tem de ser respeitadas de forma a assegurar a segurança e a eficácia do produto final, tal como a sua estabilidade. Contudo as autoridades competentes em todas as fases de produção devem consultar a garantia e o controlo de qualidade dos fabricantes em causa, ao longo de todo o processo (Li et al., 2013; Wei Wang Pfizer, Chesterfield, Missouri & Manmohan Singh Novartis Vaccines, Holly Springs, North Carolina, 2014).

#### Variabilidade:

Em toda a produção de fármacos biológicos ou não biológicos, a variabilidade entre produtos finais/lotos é intrínseca ao processo e por isso exigente na criação de

ferramentas para controlo dessas mesmas variabilidades (APIFARMA, 2013; EuropaBio, 2014).

No caso dos biológicos, os seus processos de fabrico ao sofrerem as mais pequenas variações podem resultar em significantes alterações a níveis de Segurança (S) e Eficácia (E), tal como: as características biofísicas das proteínas não serem totalmente conhecidas, a linhagem celular recombinante ser selecionada erradamente, fatores externos no local de produção, como variação de temperatura ou pH durante as fases de cultivo, o manuseamento e conservação ao longo do processo de fabrico, tal como a escala de produção, se não realizada dentro das boas práticas pode originar alterações a nível do produto acabado (APIFARMA, 2013; Biotechnology Innovation Organization, 2018).

### **Diferenças fundamentais entre medicamentos biológicos e não biológicos**

Numa visão muito geral, são muitas as diferenças encontradas entre Medicamentos Biológicos (MB) e não biológicos. Temos diversas variáveis, as quais podemos dividir em propriedades físico-químicas e fatores que influenciam as respetivas farmacocinéticas e farmacodinâmicas (Declerck, 2012; Sekhon & Saluja, 2011).

Dentro das propriedades físico-químicas podemos destacar o tamanho molecular, no caso dos MB o seu tamanho é cerca de 200 a 1000 vezes superiores (superior a 5KDa) que os medicamentos de origem química (inferiores a 1KDa), o que irá influenciar a sua absorção (Sekhon & Saluja, 2011).

A complexidade é outro fator importante. No caso dos medicamentos químicos cuja estrutura é simples, são facilmente caracterizados e a sua produção é reprodutível, ou seja, é fácil obter produtos finais iguais, pois possuem fortes ligações químicas e em geral não são sensíveis a fatores externos (Declerck, 2012; Sekhon & Saluja, 2011).

Relativamente aos MB, estes possuem elevada instabilidade, resultado da complexidade da sua estrutura, sendo moléculas provenientes de células vivas, o que torna a sua reprodutibilidade complexa bem como a sua caracterização, originando assim, medicamentos com elevada sensibilidade a fatores externos (EuropaBio, 2014).

Neste subtema, e tendo em conta o anteriormente mencionado apresentamos na Tabela 5 algumas diferenças relevantes a nível da farmacocinética, entre medicamentos biológicos e não biológicos.

**Tabela 5 – Comparação dos fatores que influenciam a farmacocinética entre medicamentos biológicos e não biológicos (Adaptado de: Declerck, 2012).**

	<b>Medicamento Biológico</b>	<b>Medicamento não biológico</b>
<b>Distribuição</b>	Muito limitada, apenas se irá ligar aos recetores específicos para si.	Muito vasta, qualquer órgão ou tecido.
<b>Metabolismo</b>	Originam aminoácidos e péptidos, que são reciclados na síntese proteica.	Podem originar metabolitos ativos funcionais.
<b>Eliminação</b>	Tempo de semivida dias ou semanas; dependente da dose, com eliminação saturável em função do alvo.	Tempo de semivida minutos a horas e PK linear.

A administração via oral é em geral a preferida para medicamento de origem química, pelo contrário, os MB são preferencialmente administrados via parentérica - intravenoso (IV) e subcutânea (SC) - evitando assim a sua exposição às enzimas intestinais (Declerck, 2012; Wei Wang Pfizer, Chesterfield, Missouri & Manmohan Singh Novartis Vaccines, Holly Springs, North Carolina, 2014).

A seletividade é muito mais elevada nos medicamentos de origem biológica, devido à seletividade do recetor para o qual são originados. Contudo, este tipo de medicamentos pode apresentar uma ligação multifuncional, o que origina respostas PK/PD invulgares para um único medicamento (APIFARMA, 2013; Sekhon & Saluja, 2011).

A nível de toxicidade nos medicamentos de origem química, existe maior imprevisibilidade, no entanto a mesma não está normalmente relacionada com situações de *off-target*. Contrariamente, os medicamentos biológicos têm toxicidade relacionada com o seu mecanismo de ação, para além da sua elevada especificidade para determinados recetores, podendo assim ocorrer situações *off-target* com alteração do seu perfil farmacodinâmico. As frações livres provenientes dos MB, aumentam o risco de bio-reatividade, podendo levar a situações de toxicidade não mensuráveis.

A grande diferença para a avaliação de Eficácia (E) e Segurança (S) entre um medicamento biológico e medicamento de origem química é a quantidade de amostras necessárias para o comprovar. O nº de ensaios para o efeito de avaliação de E e S são mais de 250 ensaios para biológicos e no máximo 50 ensaios para origem química (Biotechnology Innovation Organization, 2018; Müller, 2011).

## **Capítulo IV – Metodologia**

## **Introdução**

Estudo observacional, retrospectivo, de investigação transversal da informação regulamentar, com o objectivo de realizar uma análise crítica de informação referente à regulamentação de medicamentos órfãos pediátricos, apresentando de forma clara qual o estado atual dos medicamentos órfãos com indicação terapêutica em pediatria.

## **Campo de análise**

Este estudo foi realizado segundo uma análise retrospectiva de toda a informação referente aos medicamentos de uso humano, com autorizações de introdução no mercado (AIM) através do procedimento centralizado de AIM, desde 1995 até ao final de dezembro de 2019.

Foram excluídos da pesquisa todos os medicamentos revogados ou suspensos do mercado com o fundamento da falta de informação atualizada.

Os dados analisados são relativos a todos os medicamentos autorizados, desde 1995, ano a partir do qual ocorreu aprovação de medicamentos por procedimento centralizado e até ao final de dezembro de 2019. Desta forma, os dados analisados correspondem a mais de 15 anos de existência deste tipo de procedimento, e a mais de 10 anos e cerca de 20 anos, desde a publicação do regulamento para medicamentos de uso pediátrico e regulamento de medicamentos órfãos, respetivamente.

A informação regulamentar foi acedida através do *site* oficial da Agência Europeia do Medicamento (EMA), com análise dos Relatórios Públicos Europeus de Avaliação – EPAR.

Os EPARs são documentos regulamentares, que refletem as conclusões científicas de todas as etapas de avaliação a que o medicamento foi sujeito, incluindo o balanço benéfico/risco relativo do medicamento.

Serviram ainda como fonte de informação, os documentos regulamentares anexos ao EPAR e aprovados durante a avaliação da AIM, nomeadamente o Resumo das Características do Medicamento (RCM) e o Relatório de Avaliação Científica (RAC) (“European Medicines Agency,” janeiro 2020).

## **Recolha de dados**

A recolha de informação, especificamente as alterações/atualizações de RCMs, foi realizada em janeiro 2020, através da consulta do site da EMA.

## **Parâmetros analisados**

As variáveis selecionadas para análise têm o intuito de realizar uma análise do estado atual dos medicamentos aprovados por procedimento centralizado, com indicação orfã e autorizados em pediatria (com indicação terapêutica em pediatria).

### **A – Caracterização do grupo de medicamentos:**

Foram selecionados apenas os medicamentos de uso humano e autorizados por procedimento centralizado no período em análise, incluindo os diversos tipos de AIM: condicionais, excepcionais e normais. Foram excluídos os medicamentos de uso veterinário, os medicamentos genéricos, os medicamentos biossimilares e os medicamentos não órfãos, bem como os medicamentos suspensos ou revogados. O período de aprovação das AIM foi 1995 a 2019.

É importante mencionar que a análise para obtenção do grupo de medicamentos em estudo, foi realizada com a ajuda dos filtros da base de dados obtida no *site* da EMA.

Foram obtidos os fármacos com Autorização de Introdução no Mercado Condicional, na qual o detentor da AIM é obrigado a fornecer dados adicionais sobre o medicamento em causa. Neste tipo de AIM, a EMA vai anualmente analisar as novas informações disponíveis, podendo atualizar o RCM e FI em causa (European Medicines Agency, 2017).

Nestas condições, a AIM tem validade de um ano, podendo ser renovada se o detentor da AIM efetuar as obrigações específicas definidas no momento da AIM (por exemplo, terminar ensaios ou realizar novos tipos de estudos). Desta forma, a partilha desta informação que confirme o balanço benefício/risco positivo, permite a renovação da AIM condicional. Após o fornecimento destas informações, a AIM é convertida numa AIM normal, possuindo validade de cinco anos e renovações ilimitadas (“European Medicines Agency,” janeiro, 2020).

As AIMs em circunstâncias excepcionais, são requeridas em casos de doenças raras, com um número reduzido de doentes, ou que possuem dificuldade na realização de estudos, para se obter dados suficientes que comprovem eficácia e segurança.

Relativamente aos medicamentos em regime de “Monitorização adicional”, a mesma envolve um seguimento do perfil de segurança do medicamento em condições de utilização real. O objetivo é o de monitorizar novas RA para que possam ser incluídas nos RCM e FI, alertando os profissionais de saúde e os doentes (“European Medicines Agency,” janeiro, 2020).

Esta monitorização deve ser feita ao longo da vida do medicamento. O medicamento deixa de ser avaliado e estar sujeito a monitorização adicional, quando existe uma decisão da “Comissão de Avaliação dos Riscos de Farmacovigilância (PRAC)” para retirar o medicamento da lista de monitorização adicional (“European Medicines Agency,” janeiro, 2020).

Por último, poderemos ter ainda uma AIM com avaliação acelerada. Como o próprio nome indica, isto significa que a avaliação do dossiê irá ser feita em 150 dias, e não em 210 dias, que é o tempo normal para o procedimento de avaliação por procedimento centralizado. Para ser aceite este tipo de avaliação deve haver pareceres positivos do CHMP ou do PRAC ou do “Comité de Terapias Avançadas (CAT)”, em relação, entre outros aspetos, à gravidade da doença e necessidade médica não satisfeita pela ausência de alternativas terapêuticas no mercado (“European Medicines Agency,” janeiro, 2020).

Para qualquer AIM é ainda sempre necessário um Plano de Gestão de Risco favorável e assegurar e verificar o cumprimento das “Good Manufacturing Practice (GMP)” e “Good Clinical Practice (GCP)”, que é uma das das competências da EMA. (“European Medicines Agency,” janeiro, 2020).

**Parâmetros analisados nos documentos recolhidos, foram:**

**A – Medicamento:**

Para a caracterização desta variável, foram recolhidas as seguintes informações:

1. Nome do Medicamento (nome comercial), informação presente no ponto 1 do RCM.
2. Substância ativa (Composição Qualitativa e Quantitativa), informação presente no ponto 2 do RCM.
3. Indicação Terapêutica, informação recolhida no ponto 4.1 do RCM (Indicações terapêuticas).

**B – Aprovação Pediátrica:**

Para a caracterização desta variável, foram recolhidas as seguintes informações:

1. Indicação Pediátrica (IP), informação retirada no ponto 4.1 do RCM (Indicações terapêuticas).
2. Possível utilização em Pediatria (PUP), informação analisada nos pontos 4.2 do RCM (Posologia e modo de administração) e 4.4 do RCM (Advertências e precauções especiais de utilização).
3. Faixas etárias, de forma a conseguir agrupar os medicamentos em estudo dentro do mesmo grupo etário. A formação destas categorias foi feita de acordo com a guideline relativa à investigação clínica de medicamentos para uso pediátrico: "ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population", publicado no site da EMA.

Através da análise do ponto 4.1 do RCM (Indicações Terapêuticas) é possível identificar se o medicamento possui indicação pediátrica. Caso o medicamento seja aprovado em pediatria, é obrigatória esta menção no ponto 4.1 do RCM (Indicações terapêuticas).

No caso de não existir evidência comprovada (ensaios clínicos completos com crianças), ou seja, apenas existir um pequeno desenvolvimento clínico envolvendo crianças (mas não resultados suficientes para provar a sua eficácia de forma a obter uma

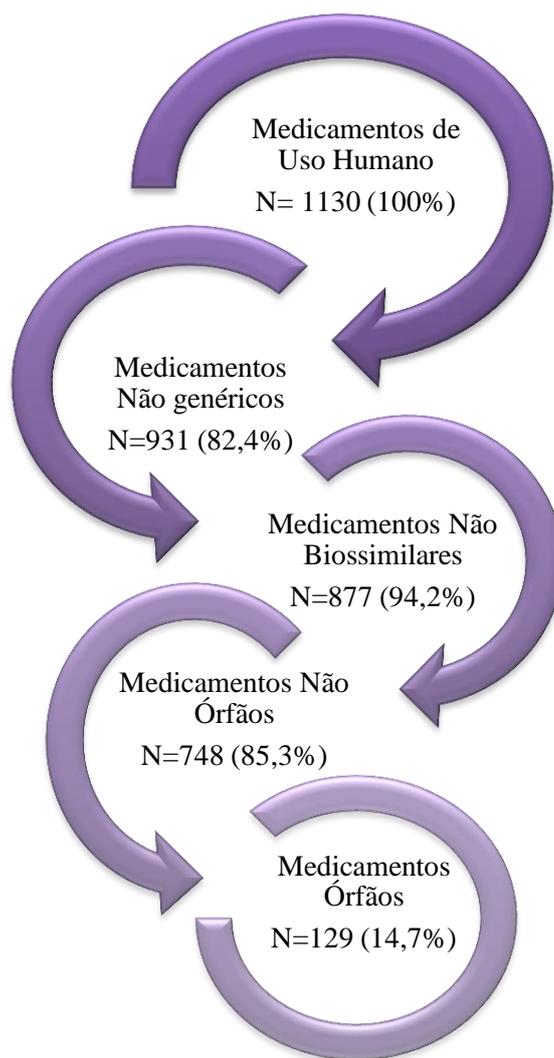
indicação em pediatria), esta informação é referenciada no ponto 4.2 (Posologia e modo de administração) e no ponto 4.4 (Advertências e precauções especiais de utilização) do RCM, tornando possível a classificação do medicamento como “Possível utilização em pediatria” (PUP).

## **Capítulo V - Apresentação de Resultados**

Do total de 1130 medicamentos de uso humano aprovados pelo procedimento centralizado de AIM, no período em análise (1995-2019), foram considerados de início os medicamentos “Não genéricos” (n=931) e destes os “Não-biossimilares” (n=877), para incluir todas as novas substâncias ativas, sem “duplicar” os registos com medicamentos genéricos ou biossimilares de substâncias ativas já autorizadas previamente.

Deste grupo de 877 medicamentos, 748 (85,3%) são medicamentos não órfãos e 129 (14,7 %) são medicamentos órfãos. Desta forma, partimos de um conjunto de 129 medicamentos órfãos para analisar posteriormente, quais os que se encontram indicados na pediatria (medicamentos órfãos pediátricos).

A aplicação dos critérios anteriormente apresentados para a caracterização do grupo de medicamentos obtido, é indicada na Figura 5, que é formado por medicamentos de uso humano, órfãos, não genéricos e não biossimilares, aprovados entre 1995 e 2019 por procedimento centralizado.



**Figura 5 - Algoritmo e critérios de obtenção do grupo de medicamentos órfãos, aprovados entre 1995-2019 por procedimento centralizado**

Através da análise das “Indicações terapêuticas“ (seção 4.1 do RCM de cada um dos medicamentos desta amostra de 129 medicamentos órfãos), verificamos que 64 (49,6 %) são indicados exclusivamente em adultos e 65 (50,4 %) são indicados em adultos e/ou na população pediátrica, sendo classificados como “Medicamentos órfãos pediátricos”.

Através da análise da secção 1 do RCM (descrição da substância ativa) de cada um dos medicamentos do grupo de 65 medicamentos órfãos pediátricos, verificamos de que tipo de medicamentos era constituído o nosso conjunto de dados : medicamento convencional (não-biológico), medicamento biológico ou medicamento de terapia avançada (ATMP, terapia génica ou terapia tecidual). Os resultados apresentam-se na Tabela 6 abaixo:

**Tabela 6 - Caracterização segundo a natureza da substância ativa dos Medicamentos Órfãos Pediátricos estudados.**

<b>Medicamentos Órfãos Pediátricos</b>				
<b>Nome Comercial</b>	<b>Substância Ativa</b>	<b>Biológicos</b>	<b>Convencionais</b>	<b>ATMPs (terapia avançada)</b>
<b>Aldurazyme</b>	Laronidase	Sim		
<b>Alprolix</b>	Eftrenonacog alfa	Sim		
<b>Amglidia</b>	Glibenclamida		Sim	
<b>Atriance</b>	Nelarabine	Sim		
<b>Blinicyto</b>	Blinatumomab	Sim		
<b>Brineura</b>	Cerliponase alfa	Sim		
<b>Carbaglu</b>	Ácido Carbónico		Sim	
<b>Chenodeoxycholic acid Leadiant</b>	Ácido chenodeoxycholic		Sim	
<b>Coagadex</b>	Fator de coagulação X humano	Sim		
<b>Crysvita</b>	Burosumab	Sim		
<b>Cystadrops</b>	Mercaptamina		Sim	
<b>Defitelio</b>	Defibrotide	Sim		
<b>Diacomit</b>	Stiripentol		Sim	
<b>Elaprase</b>	Idursulfase	Sim		
<b>Epidyolex</b>	Cannabidiol		Sim	
<b>Exjade</b>	Deferasirox		Sim	
<b>Fabrazyme</b>	Agalsidade beta	Sim		
<b>Galafold</b>	Migalastat		Sim	
<b>Granupas</b>	Ácido para- aminosalicílico		Sim	
<b>Idelvion</b>	Albutrepenonacog alfa	Sim		
<b>Increlex</b>	Mecasermin	Sim		
<b>Kalydeco</b>	Ivacaftor		Sim	
<b>Kanuma</b>	Sebelipase alfa	Sim		
<b>Ketoconazole HRA</b>	Cetoconazol		Sim	
<b>Kolbam</b>	Ácido Cólico		Sim	
<b>Kuvan</b>	Sapropterin		Sim	
<b>Kymriah</b>	Tisagenlecleucel			Sim
<b>Lamzede</b>	Velmanase alfa	Sim		
<b>Luxturna</b>	Voretigene neparvovec			Sim
<b>Lysodren</b>	Mitotane		Sim	
<b>Mepsevii</b>	Vestronidase alfa	Sim		
<b>Mozobil</b>	Plerixafor		Sim	
<b>Myalepta</b>	Metreleptin		Sim	
<b>Mylotarg</b>	Gemtuzumab ozogamicin	Sim		
<b>Myozyme</b>	Alglucosidase alfa	Sim		

<b>Naglazyme</b>	Galsulfase	Sim		
<b>Orfadin</b>	Nitisinone		Sim	
<b>Orphacol</b>	Ácido Cólico		Sim	
<b>Palynziq</b>	Pegvaliase	Sim		
<b>Pedea</b>	Ibuprofeno		Sim	
<b>Procysbi</b>	Mercaptamina		Sim	
<b>Qarziba</b>	Inutuximab beta	Sim		
<b>Ravicti</b>	Glicerol fenilbutirrate		Sim	
<b>Raxone</b>	Idebenona		Sim	
<b>Replagal</b>	Agalsidase alfa	Sim		
<b>Revatio</b>	Sildenafil		Sim	
<b>Revestive</b>	Teduglutide	Sim		
<b>Revolade</b>	Eltrombopag		Sim	
<b>Siklos</b>	Hidroxicarbamida		Sim	
<b>Soliris</b>	Eculizumab	Sim		
<b>Spinraza</b>	Nusinersen	Sim		
<b>Strensiq</b>	Asfotase alfa	Sim		
<b>Strimvelis</b>	Fração celular enriquecida autóloga CD34+ que contém células CD34+ transinduzidas com vetor retroviral que codifica a sequência de CDNA da ADA humana			Sim
<b>Symkevi</b>	Tezacaftor/Ivacaftor		Sim	
<b>Takhzyro</b>	Ianadelumab	Sim		
<b>Tasigna</b>	Nilotinib		Sim	
<b>Tepadina</b>	Tiatepa		Sim	
<b>Tobi Podhaler</b>	Tobramicina		Sim	
<b>Translarna</b>	Ataluren		Sim	
<b>Verkazia</b>	Ciclosporina		Sim	
<b>Vimizim</b>	Elosulfase alfa	Sim		
<b>Vpriv</b>	Velaglucerase alfa	Sim		
<b>Wilzin</b>	Zinco		Sim	
<b>Xaluprine</b>	Mercaptopurina		Sim	
<b>Zynteglo</b>	Células autólogas CD34+ codificando o gene $\beta$ A-T87Q-globin			Sim

A aplicação dos critérios anteriormente apresentados para análise dos medicamentos órfãos incluídos no grupo inicialmente obtido, é indicada na Figura 6 relativa à tipificação do medicamento e substância ativa (convencional, biológica ou ATMP) e ao tipo de AIM (convencional, condicional ou excepcional), para o conjunto de

medicamentos órfãos pediátricos, aprovados pelo procedimento centralizado entre 1995-2019.

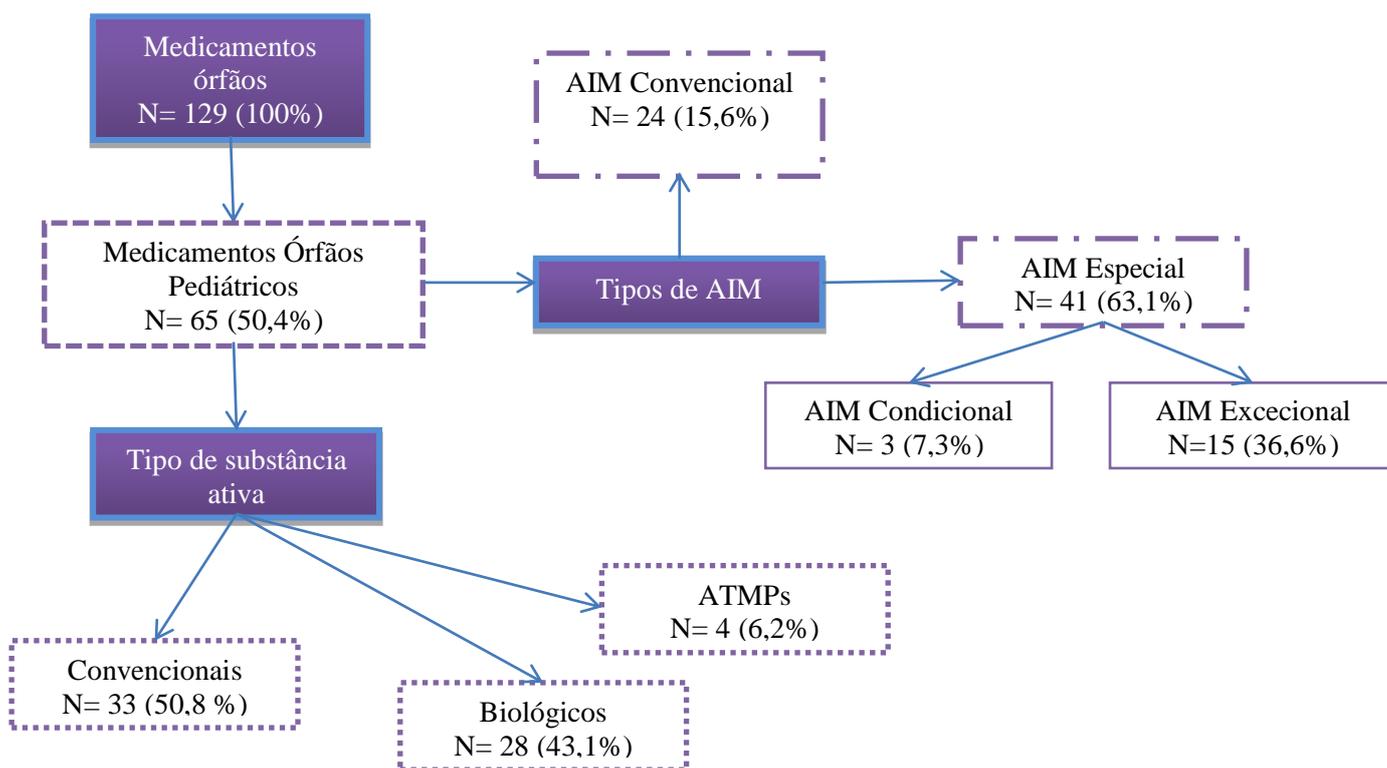


Figura 6 - Prevalências para tipo de AIM e de substância ativa, em medicamentos órfãos pediátricos aprovados (1995-2019)

Através da análise da seção 4.1 do RCM (Indicação terapêutica) de cada um dos medicamentos deste conjunto de 65 medicamentos órfãos pediátricos, verificamos qual a faixa etária na qual o medicamento era indicado. No caso de existir mais do que uma indicação terapêutica aprovada em Pediatria para o mesmo medicamento, foi considerada a faixa etária mais abrangente, tendo em conta as indicações pediátricas aprovadas. Os resultados apresentam-se na Tabela 7 abaixo:

Tabela 7 - Distribuição dos Medicamentos Órfãos Pediátricos (n=65), por faixa etária, indicação terapêutica e código ATC

Nome do Medicamento	Substância ativa	Faixa etária	Indicação Terapêutica	Código ATC
		Idade pediátrica (idade mais baixa se > 1 indicação)		
<b>Aldurazyme</b>	Laronidase	0-18 anos	Mucopolissacaridose I.	A16AB05
<b>Alprolix</b>	Eftrenonacog alfa	0-18 anos	Hemofília B.	B02BD04
<b>Amglidia</b>	Glibenclamida	0-18 anos	Diabetes Mellitus.	A10BB01
<b>Atriance</b>	Nelarabine	0-18 anos	Precursor das células T linfoblásticas.	L01BB07
<b>Blincyto</b>	Blinatumomab	1-18 anos	Leucemia linfoblástica aguda.	L01XC
<b>Brineura</b>	Cerliponase alfa	3-18 anos	Ceroidolipofuscinose neuronal.	A16AB
<b>Carbaglu</b>	Carglumic acid	0-18 anos	Metabolismo dos aminoácidos, deficiências de nascença, acidemia propiónica.	A16AA05
<b>Chenodeoxycholic acid Leadiant</b>	Ácido chenodeoxycholic	*1M-18 anos	Xantomatose cerebrotendinos, metabolismo e erros à nascença.	A05AA01
<b>Coagadex</b>	Fator de coagulação X humano	0-18 anos	Deficiência hereditária de fator X.	B02BD13
<b>Crysvita</b>	Burosumab	1-18 anos	Hipofosfatemia ligada ao cromossoma X, raquitismo hipofosfatémico.	M05BX05
<b>Cystadrops</b>	Mercaptamina	2-18 anos	Cistinose.	S01XA21
<b>Defitelio</b>	Defibrotide	*1M-18 anos	Doença veno-oclusiva (DVO) grave.	B01AX01
<b>Diacomit</b>	Stiripentol	1-18 anos	Epilepsia mioclónica grave da infância / síndrome de Dravet.	N03AX17

Medicamentos Órfãos e Medicamentos Pediátricos: Biológicos *versus* Convencionais

Nome do Medicamento	Substância ativa	Faixa etária	Indicação Terapêutica	Código ATC
		Idade pediátrica (idade mais baixa se > 1 indicação)		
<b>Elaprase</b>	Idursulfase	0-18 anos	Mucopolissacaridose II.	A16AB09
<b>Epidyolex</b>	Cannabidiol	2-18 anos	Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), epilepsia, mioclónico.	N03AX
<b>Exjade</b>	Deferasirox	6-18 anos	Sobrecarga crónica de ferro, beta-talassémia.	V03AC03
<b>Fabrazyme</b>	Agalsidade beta	8-18 anos	Doença de Fabry (deficiência da $\alpha$ -galactosidase A).	A16AB04
<b>Galafold</b>	Migalastat	16-18 anos	Doença de Fabry (deficiência de $\alpha$ -galactosidase A).	A16AX
<b>Granupas</b>	Ácido para-aminosalicílico	*1M-18 anos	Tuberculose.	J04AA01
<b>Idelvion</b>	Albutrepenonacog alfa	0-18 anos	Hemofília B (deficiência congénita de fator IX).	B02BD04
<b>Increlex</b>	Mecasermin	2-18 anos	Síndrome de Laron.	H01AC03
<b>Kalydeco</b>	Ivacaftor	6-18 anos	Fibrose Cística.	R07AX02
<b>Kanuma</b>	Sebelipase alfa	0-18 anos	Erros de nascença no metabolismo de lípidos.	A16
<b>Ketoconazole HRA</b>	Ketoconazol	12-18 anos	Síndrome de Cushing.	J02AB02
<b>Kolbam</b>	Ácido Cólico	*1M-18 anos	Erros à nascença a nível do metabolismo.	A05AA03
<b>Kuvan</b>	Sapropterin	0-18 anos	Fenilcetonúria.	A16AX07
<b>Kymriah</b>	Tisagenlecleucel	0-18 anos	Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B e no caso de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB).	L01

Medicamentos Órfãos e Medicamentos Pediátricos: Biológicos *versus* Convencionais

Nome do Medicamento	Substância ativa	Faixa etária	Indicação Terapêutica	Código ATC
		Idade pediátrica (idade mais baixa se > 1 indicação)		
<b>Lamzede</b>	Velmanase alfa	0-18 anos	Alfa-mansidose.	A16AB15
<b>Luxturna</b>	Voretigene neparvovec	0-18 anos	Distrofia da retina hereditária, retinite pigmentosa, Lebur Amaurose congênita.	N06
<b>Lysodren</b>	Mitotane	2-18 anos	Carcinoma adrenocortical avançado.	L01XX23
<b>Mepsevii</b>	Vestronidase alfa	0-18 anos	Mucopolissacaridose VII.	A16AB18
<b>Mozobil</b>	Plerixafor	1-18 anos	Transplante de células primárias hematopoéticas, linfoma e mieloma múltiplo.	L03AX16
<b>Myalepta</b>	Metreleptin	2-18 anos	Lipodistrofia familiar parcial.	A16AA
<b>Mylotarg</b>	Gentuzumab ozogamicin	15-18 anos	Leucemia mieloide aguda (LMA).	L01XC05
<b>Myozyme</b>	Alglucosidase alfa	0-18 anos	Deficiência no armazenamento de glicogénio tipo II.	A16AB07
<b>Naglzyme</b>	Galsulfase	1-18 anos	Mucopolissacaridose VI.	A16AB
<b>Orfadin</b>	Nitisinone	0-18 anos	Tirosinemia.	A16AX04
<b>Orphacol</b>	Ácido Cólico	*1M-18 anos	Erros congénitos no metabolismo e doenças associadas ao sistema digestivo.	A05AA03
<b>Palynziq</b>	Pegvaliase	16-18 anos	Fenilcetonúria.	A16AB19
<b>Pedea</b>	Ibuprofeno	0-28 D**	Ducto Arterioso.	C01EB16
<b>Procysbi</b>	Mercaptamina	0-18 anos	Cistinose.	A16AA04
<b>Qarziba</b>	Dinutuximab beta	12-18 anos	Neuroblastoma.	L01XC
<b>Ravicti</b>	Glicerol fenilbutirrate	0-18 anos	Deficiências no ciclo da ureia à nascença.	A16AX09

Medicamentos Órfãos e Medicamentos Pediátricos: Biológicos *versus* Convencionais

Nome do Medicamento	Substância ativa	Faixa etária	Indicação Terapêutica	Código ATC
		Idade pediátrica (idade mais baixa se > 1 indicação)		
<b>Raxone</b>	Idebenona	12-18 anos	Atrofia ocular hereditária, Leber.	N06BX13
<b>Replagal</b>	Agalsidase alfa	6-18 anos	Doença de Fabry.	A16AB03
<b>Revatio</b>	Sildenafil	1-18 anos	Hipertensão arterial pulmonar.	G04BE03
<b>Revestive</b>	Teduglutide	1-18 anos	Síndrome do Intestino Curto (SIC), malabsorção.	A16AX08
<b>Revolade</b>	Eltrombopag	1-18 anos	Trombocitopenia idiopática.	B02BX05
<b>Siklos</b>	Hidroxycarbamida	0-18 anos	Anemia falciforme.	L01XX05
<b>Soliris</b>	Eculizumab	0-18 anos	Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).	L04AA25
<b>Spinraza</b>	Nusinersen	0-18 anos	Atrofia Muscular Espinhal.	M09
<b>Strensiq</b>	Asfotase alfa	0-18 anos	Hipofosfatemia.	A16AB
<b>Strimvelis</b>	Fração celular enriquecida autóloga CD34+ que contém células CD34+ transinduzidas com vetor retroviral que codifica a sequência de CDNA da ADA humana	*6M-6 anos	Imunodeficiência combinada grave.	L03
<b>Symkevi</b>	Tezacaftor/Ivacaftor	12-18 anos	Fibrose quística.	R07AX31
<b>Takhzyro</b>	Ianadelumab	12-18 anos	Angioedema hereditário.	B06AC05
<b>Tasigna</b>	Nilotinib	0-18 anos	Leucemia mielóide crônica, BCR-ABL positiva.	L01XE08
<b>Tepadina</b>	Tiatepa	0-18 anos	Transplante de células progenitoras hematopoiéticas.	L01AC01

Nome do Medicamento	Substância ativa	Faixa etária	Indicação Terapêutica	Código ATC
		Idade pediátrica (idade mais baixa se > 1 indicação)		
<b>Tobi Podhaler</b>	Tobramicina	6-18 anos	Infeção pulmonar crónica, Fibrose Cística.	J01GB01
<b>Translarna</b>	Ataluren	2-18 anos	Distrofia muscular de Duchenne.	M09AX03
<b>Verkazia</b>	Ciclosporina	4-18 anos	Queratoconjuntivite vernal (VKC) grave.	S01XA18
<b>Vimizim</b>	Elosulfase alfa	0-18 anos	Mucopolissacaridose, tipo IV.	A16AB12
<b>Vpriv</b>	Velaglucerase alfa	4-17 anos	Doença de Gaucher.	A16AB10
<b>Wilzin</b>	Zinco	1-18 anos	Degeneração hepatolenticular.	A16AX05
<b>Xaluprine</b>	Mercaptopurina	0-18 anos	Leucemia linfoblástica aguda.	L01BB02
<b>Zynteglo</b>	Fração de células CD34+ que codificam para o gene $\beta$ A-T87Q-globulina	12-18 anos	$\beta$ -talassemia.	B06A

\*1M – um mês

\*\*28D – vinte e oito dias

A Figura 7 resulta da análise dos EPAR dos 65 medicamentos órfãos pediátricos, de onde foi recolhida a informação de qual o tipo de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e monitorização adicional, caso seja atribuída.

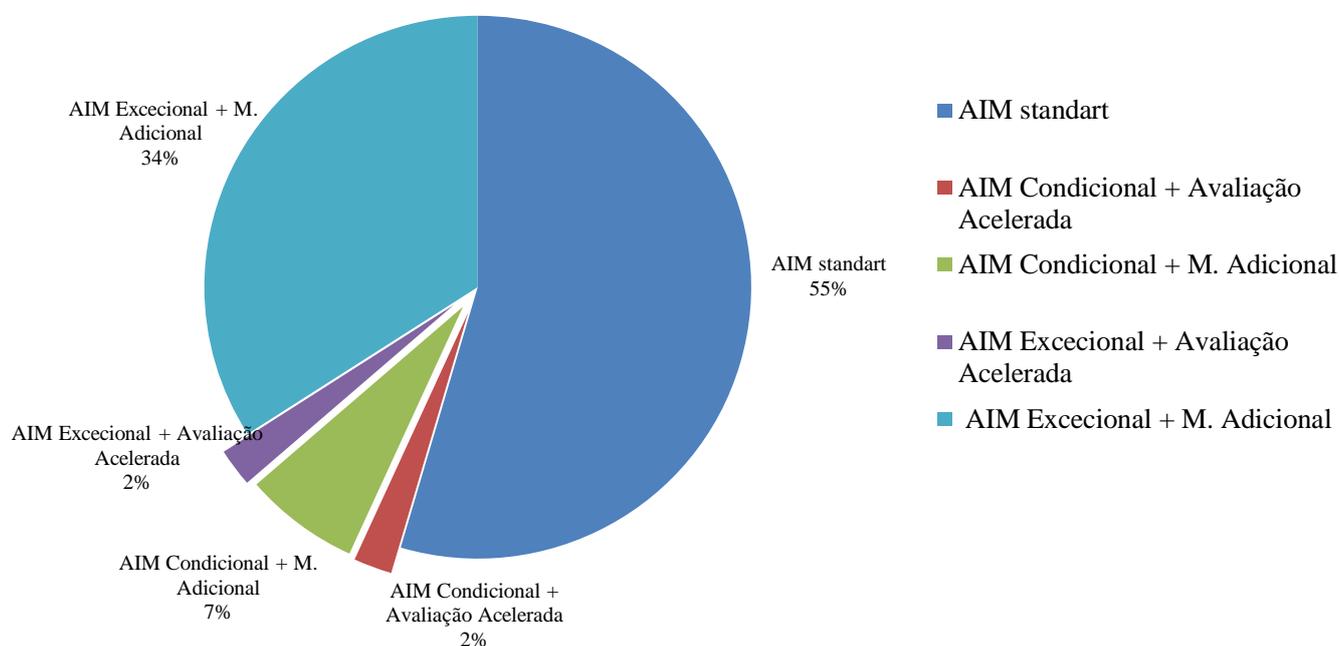


Figura 7 - Distribuição dos Medicamentos Órfãos Pediátricos (n=65) em função do tipo de AIM concedida pela Agência Europeia do Medicamento

Pela análise realizada junto dos medicamentos órfãos pediátricos, conseguimos recolher o código ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*), esta informação é indicada no ponto 5.1 (Propriedades Farmacodinâmicas) do RCM, o que originou a elaboração da Figura 8, de forma a tornar a leitura dos resultados de mais fácil perceção (INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 2014).

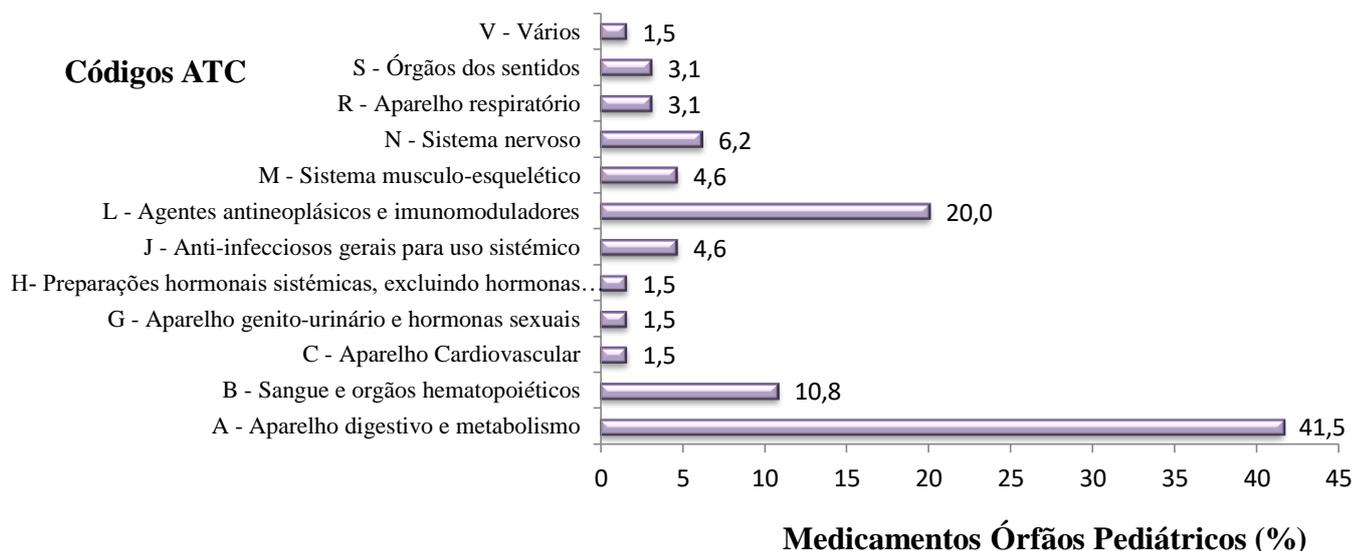


Figura 8 - Distribuição dos Medicamentos Órfãos Pediátricos (n=65) em função do código ATC.

No trabalho de análise referente à natureza da substância ativa, dos Medicamentos Órfãos Pediátricos, esta foi realizada após recolha da substância ativa e após pesquisa sobre a mesma, de forma a distribuí-la nos três tipos apresentados na Tabela 8:

Tabela 8 - Distribuição dos Medicamentos Órfãos Pediátricos (n=65) em função do tipo de medicamento.

Tipo de Medicamento	N	%
Convencional	33	50,7
Biológico	28	43,1
ATMP	4	6,2
Total	65	100

Por fim, mas não menos importante, foi ainda realizada a distribuição por faixa etária, para cada medicamento, originando a elaboração da Figura 9:

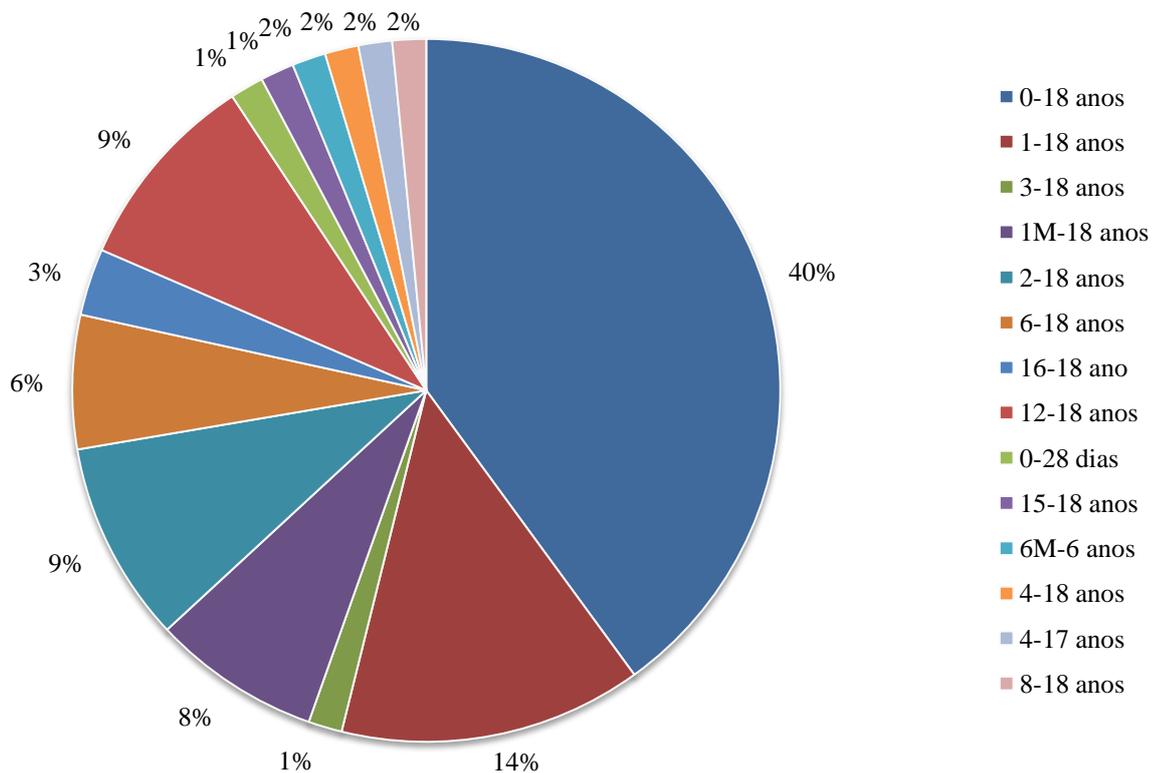


Figura 9 - Distribuição dos Medicamentos Órfãos Pediátricos (n=65) por faixa etária de indicação terapêutica.

## Discussão

Foram estudados os medicamentos órfãos pediátricos aprovados por procedimento centralizado de autorização de introdução no mercado na União Europeia (UE), visto estes possuírem pelo menos duas vantagens.

Primeira vantagem, originar uma AIM autorizada em todos os 27 estados membros, o que nos leva a tirar elações mais ou menos atuais e robustas do ponto de situação destes medicamentos na UE.

Segunda vantagem, a informação relativa aos medicamentos avaliados sobre este tipo de procedimento, estar de forma acessível e organizada em plataformas *online*, como é o exemplo do *site* oficial da Agência Europeia do Medicamento e da Comissão Europeia.

Desta forma, toda a informação usada é oficial, fidedigna, o mais completa possível e atual. Um dos documentos mais utilizados durante a pesquisa/análise de dados, foi o EPAR, sendo este de extrema importância pois é o documento base a partir do qual o Comité Científico de Avaliação de Medicamentos de uso humano (CHMP), fundamenta a sua opinião relativa à autorização do medicamento em causa.

Por vezes a informação recolhida teve que ser ajustada ao objetivo do trabalho, o que se traduz num uso bastante alargado de filtros bem como uma capacidade de síntese alargada, devido à dispersão de informação relevante existente.

Os dados foram recolhidos em Janeiro de 2020, desta forma os resultados representam todo o trabalho realizado, nos medicamentos órfãos pediátricos, no intervalo de tempo de 24 anos de procedimento centralizado.

Num primeiro passo, foi utilizado um algoritmo por forma a localizarmos o conjunto de medicamentos, num universo de 1130 medicamentos autorizado para uso em humanos, apenas 129 possuem indicação órfã, dos quais 65 possuem indicação pediátrica.

Dos 65 medicamentos órfãos pediátricos, um total de 28 medicamentos possuem natureza biológica, ou seja a sua substância ativa é originada, extraída ou produzida de uma fonte biológica o que representa um total de 43,1 % de todos os medicamentos órfãos pediátricos. São convencionais (origem química) 50,7%, no entanto conseguimos observar ainda uma pequena percentagem (6,2%) formam um grupo de substâncias ativas denominado Terapia Avançada (ATMP), dentro do qual o primeiro medicamento órfão pediátrico a ser autorizado data 2016, conseguimos por

isso observar uma boa tendência no sentido de que este tipo de fabrico poderá estar em expansão.

No que diz respeito às faixas etárias, existe uma desorganização formal na sua localização no conteúdo dos diversos documentos verificada aquando da consulta dos RCMs e EPARs, pois estas podem estar mencionadas tanto no ponto 4.1 (Indicação terapêutica) como no 4.2 (Posologia e modo de administração) e ainda 4.8 (Efeitos Indesejáveis) do RCM.

Contudo, conseguimos organizar e obter informação relativa às faixas etárias.

As faixas etárias que podemos considerar menos investigadas, traduzindo-se numa percentagem inferior ou igual que 2% dos 65 medicamentos órfãos pediátricos, que abrangem diversos intervalos de idade (0-28 dias; 15-18 anos; 6 meses-6 anos; 4-18 anos; 4-17 anos; 3-18 anos; 8-18 anos), a faixa etária que mais é apresentada é a dos 0-18 anos, seguida de 14% dos indicados entre 1-18 anos. Idades entre os dois e doze anos e doze e dezoito anos têm uma expressão de 9%.

Tendo em conta, que a faixa etária que mais é apresentada (0-18 anos) podemos confirmar que certamente o interesse investido no desenvolvimento dos ensaios clínicos em pediatria tem vindo a aumentar, e cada vez mais a conseguir obter resultados que protegem a maioria das crianças pertencentes ao grupo pediátrico.

Também se verificou, tendo em conta o código ATC, ou seja, de acordo com o órgão ou sistemas no qual os medicamentos atuam (propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas) que foram autorizados mais medicamentos órfãos pediátricos para o Aparelho digestivo e metabolismo (A) com 41,5% do total dos 65 medicamentos em estudo; 20% estão autorizados e pertencem ao grupo dos Agentes antineoplásicos e imunomoduladores (L); 10,8% corresponde ao grupo Sangue e órgãos hematopoiéticos (B) e por fim, com 6,2% foram aprovados para o Sistema Nervoso (N).

Estes resultados dão mais importância ainda à investigação a nível do cancro em pediatria, tal como para o aparelho digestivo e metabólico.

No estudo realizado ao tipo de AIM atribuída por procedimento centralizado, encontramos que numa amostra de 65 medicamentos órfãos pediátricos, 55% possuem AIM do tipo *Standart*, 9% AIM condicional, dos quais 2% com Avaliação acelerada e os restantes 7% com Monitorização adicional; 36% com AIM excecional, dentro dos quais 2% possui avaliação acelerada e os restantes 34% Monitorização adicional.

Após análise dos RCMs, é possível perceber que a grande maioria dos medicamentos órfãos pediátricos possuem Autorização de Introdução no Mercado

(AIM) *Standart*, no entanto existe uma grande quantidade com AIM excepcional com monitorização adicional, visto a AIM excepcional existir no caso de doenças raras ou quando dificilmente se consegue realizar ensaios clínicos por serem ética ou tecnicamente difíceis de realizar, origina uma colocação no mercado baseada numa análise de risco/benefício positiva. No entanto há fármacos que suscitam mais reservas quanto à sua segurança, o que é demonstrado pelas 27 AIMs com monitorização adicional correspondendo a 41% da amostra em estudo.

## Conclusão

A nível da investigação e desenvolvimento, tal como a nível regulamentar, toda a matéria relacionada com saúde pediátrica é sempre algo delicado e em certa medida difícil de saber lidar. Visto a faixa etária pediátrica abranger bastantes idades, e com isto diferentes estados de desenvolvimento, a nível psicológico, biológico e físico, torna-se uma área bastante complexa e éticamente “perigosa”.

Este estudo assumiu como principal objectivo examinar os desafios a nível de produção de medicamentos adequados à pediatria, bem como, à análise dos dados regulamentares existentes relativos aos medicamentos já autorizados na UE, relativamente aos Medicamentos Órfãos e Pediátricos.

O estudo levou a concluir que:

- A informação existente de estudos com crianças, nem sempre é fácil de encontrar por isso, o objetivo para o futuro seria a harmonização de um local, apenas dedicado a pediatria, fosse ela informação referente a posologia, dosagem ou reações adversas tanto no RCM, como noutros documentos oficiais.
- Existem sub-populações pertencentes à faixa etária pediátrica que continuam sem grandes opções de terapêutica segura e eficaz levando à autorização implícita de terapêutica *off-label*.
- Alguns dos grupos terapêuticos continuam sem grande desenvolvimento como é o caso dos anti-infecciosos, que fazem parte de um grupo de extrema importância onde o uso *off-label*, como noutros casos, pode desenvolver graves repercursões.

O desenvolvimento a nível dos medicamentos biológicos tem vindo a aumentar, como prova o aumento na sua produção que à data representam 43,1% de todos os medicamentos órfãos pediátricos autorizados. O futuro aponta para que não só a nível pediátrico mas também para as restantes faixas etárias os medicamentos biológicos sejam os fármacos preferidos conjuntamente com os pertencentes à terapia avançada.

Foram ao longo do trabalho mencionados os pontos críticos relativos ao desenvolvimento de fármacos para pediatria, o que nos leva a concluir que a hipótese criada da criança ser um “pequeno adulto” é falsa, e para que exista segurança nesta população torna-se necessário criar esforços por forma a aumentar a acessibilidade da pediatria às novas inovações terapêuticas.

## Bibliografia

- Afonso, A. (2013). *Farmácia clínica em pediatria*. Universidade do Algarve.
- Apifarma. (n.d.). Retrieved March 14, 2020, from <https://www.apifarma.pt/apifarma/areas/saudehumana/Paginas/MedicamentosÓrfãos.aspx>
- APIFARMA. (2013). White-paper sobre inovação biofarmacêutica, 21.
- Aymanns, C., Keller, F., Maus, S., Hartmann, B., & Czock, D. (2010). Review on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics and the Aging Kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(2), 314–327. <https://doi.org/10.2215/CJN.03960609>
- Biotechnology Innovation Organization. (2018). How do Drugs and Biologics Differ? *Biotechnology Innovation Organization*, 505, 1–2. Retrieved from <https://www.bio.org/articles/how-do-drugs-and-biologics-differ>
- Comissão Europeia. (n.d.). Retrieved February 10, 2020, from [https://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines_en)
- Comissão Europeia. (1999). REGULAMENTO (CE) N.º 141/2000 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 16 de Dezembro de 1999. *Jornal Oficial Da União Europeia*, 1–9.
- Comissão Europeia. (2001). Directiva 2001/83/CE. *Jornal Oficial Das Comunidades Europeias*, L 311/67(6), 5–35. Retrieved from <http://www.ceic.pt/documents/20727/38724/Directiva+2001-83-CE+do+Parlamento+Europeu+e+do+Conselho+de+6+de+Novembro+2001/6bf813a2-e8c7-428d-a64a-8ac84f4fc92d>
- Connor, E. M., Smoyer, W. E., Davis, J. M., Zajicek, A., Ulrich, L., Purucker, M., & Hirschfeld, S. (2014). Meeting the Demand for Pediatric Clinical Trials. *Science Translational Medicine*, 6(227), 227fs11–227fs11. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008043>
- Creck, M., Zdovc, J., & Kerec Kos, M. (2019). A review of population pharmacokinetic models of gentamicin in paediatric patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 44(5), 659–674. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12850>

- Crews, K. R., Gaedigk, A., Dunnenberger, H. M., Klein, T. E., Shen, D. D., Callaghan, J. T., ... Skaar, T. C. (2012). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for Codeine Therapy in the Context of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genotype. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91(2), 321–326. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.287>
- Declerck, P. J. (2012). Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, 1(1), 13–16. <https://doi.org/10.5639/gabij.2012.0101.005>
- Dos, L., & Henriques, S. (2010). *Avaliação da farmacocinética da ciclosporina em crianças com síndrome nefrótica idiopática*.
- Duarte, D. (2007). *Universidade de Lisboa Mestrado em Regulação e Avaliação do Medicamento e Produtos de Saúde Universidade de Lisboa*.
- Duarte, D., & Fonseca, H. (2008). Better medicines in Paediatrics. *Acta Paediatr Port*, 39(1), 17–22. Retrieved from [http://www.spp.pt/Userfiles/File/App/Artigos/8/20080528120753\\_Art\\_Actual\\_Duarte\\_D\\_39\(1\).pdf](http://www.spp.pt/Userfiles/File/App/Artigos/8/20080528120753_Art_Actual_Duarte_D_39(1).pdf)
- EuropaBio. (2014). EuropaBio - Position Paper on Biosimilars in Europe, 4.
- European Commission. (2017). State of Paediatric Medicines in the EU: 10 years of the EU Paediatric Regulation. *DG Health and Consumers*, 1–17.
- European Medicines Agency. (n.d.). Retrieved February 1, 2020, from <https://www.ema.europa.eu>
- European Medicines Agency. (2017). Crysvida burosumab (Vol. 1, p. 813650).
- European Medicines Agency and its Paediatric Committee. (2017). 10-year Report to the European Commission. In *Ema* (Vol. 44, pp. 1–97).
- Europeias, C. das C. (2003). *Regulamento (CE) n.º 1085/2003, de 3 de junho. Jornal Oficial das Comunidades Europeias* (Vol. L).
- Europeu, P. (2001). O parlamento europeu e o conselho da união europeia, (3), 1998(6), 34–44.
- Fernandez, E., Perez, R., Hernandez, A., Tejada, P., Arteta, M., & Ramos, J. (2011).

Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*, 3(1), 53–72.  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics3010053>

Ginsberg, G. (2002). Evaluation of Child/Adult Pharmacokinetic Differences from a Database Derived from the Therapeutic Drug Literature. *Toxicological Sciences*, 66(2), 185–200. <https://doi.org/10.1093/toxsci/66.2.185>

Green, S. M., Roback, M. G., Kennedy, R. M., & Krauss, B. (2011). Clinical Practice Guideline for Emergency Department Ketamine Dissociative Sedation: 2011 Update. *Annals of Emergency Medicine*, 57(5), 449–461.  
<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.11.030>

Guimarães, S., Moura, D., & Silva, P. (2014). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (6<sup>a</sup> edição). Porto Editora.

INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. (2014). Classificação farmacoterapêutica de medicamentos - Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Retrieved from [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-AB6\\_Desp\\_4742\\_2014\\_VF.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-AB6_Desp_4742_2014_VF.pdf)

Kearns, G. L., Abdel-Rahman, S. M., Alander, S. W., Blowey, D. L., Leeder, J. S., & Kauffman, R. E. (2003). Developmental pharmacology - Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine*.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMra035092>

Li, X., Kashyap, V., Oberg, J. K., Tiwari, M., Rajarathinam, V. R., Kastner, R., ... Chong, F. T. (2013). Position paper. In *Proceedings of the Eighth ACM SIGPLAN workshop on Programming languages and analysis for security - PLAS '13* (p. 39). New York, New York, USA: ACM Press.  
<https://doi.org/10.1145/2465106.2465214>

Medellín-Garibay, S. E., Rueda-Naharro, A., Peña-Cabia, S., García, B., Romano-Moreno, S., & Barcia, E. (2015). Population Pharmacokinetics of Gentamicin and Dosing Optimization for Infants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(1), 482–489. <https://doi.org/10.1128/AAC.03464-14>

Merck Sharp & Dohme Corp. (2020). Manual MSD. Retrieved from <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional>

Moran, C. (2011). Ethical considerations for pharmacogenomic testing in pediatric. *Pharmacogenomics*, 12(6), 889–895. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.216.Ethical>

- Müller, M. (2011). *Clinical Pharmacology: Current Topics and Case Studies*. (Editora Springer, Ed.).
- Murphy, G. M., & Signer, E. (1974). Bile acid metabolism in infants and children. *Gut*, 15(2), 151–163. <https://doi.org/10.1136/gut.15.2.151>
- Oliver, J. (2013). RCM - Ciclosporina. In Intergovernmental Panel on Climate Change (Ed.), *Climate Change 2013 - The Physical Science Basis* (Vol. 53, pp. 1–30). Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO. (2009). REGULAMENTO ( CE ) N . o 596/2009 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 18 de Junho de 2009, 2008, 188/14-92.
- Poggesi, I., Benedetti, M. S., Whomsley, R., Lamer, S. Le, Molimard, M., & Watelet, J.-B. (2009). Pharmacokinetics in special populations. *Drug Metabolism Reviews*, 41(3), 422–454. <https://doi.org/10.1080/10837450902891527>
- Regulamento (Ce) N.1901/2006. (2005) (Vol. 50, pp. 1–54).
- REGULAMENTO (CEE) N° 1768/92 DO CONSELHO relativo à criação de um certificado complementar de protecção para os medicamentos.* (1992).
- Ross, Colin JD. Visscher, Henk. Rassekh, Rod S, Castro-Pastrana, Lucila I, Shereck, Evan. Carleton, Bruce, Hayden, M. R. (2011). Pharmacogenomics of Serious Adverse Drug Reactions. *Journal of Population Therapeutics And Clinical Pharamcology*, 18(1), 134–151.
- Ruggiero, A., Ariano, A., Triarico, S., Capozza, M. A., Ferrara, P., & Attinà, G. (2019). Neonatal pharmacology and clinical implications. *Drugs in Context*, 8, 1–9. <https://doi.org/10.7573/dic.212608>
- Sammons, H. M. (2005). Should paediatricians support the European Paediatric Clinical Trials Register? *Archives of Disease in Childhood*, 90(6), 559–560. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.062836>
- Sekhon, B., & Saluja, V. (2011). Biosimilars: an overview. *Biosimilars, Volume 1*, 1–11. <https://doi.org/10.2147/bs.s16120>
- Smyth, R. M. D., Gargon, E., Kirkham, J., Cresswell, L., Golder, S., Smyth, R., & Williamson, P. (2012). Adverse Drug Reactions in Children—A Systematic

Review. *PLoS ONE*, 7(3), e24061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024061>

Technopolis Group. (n.d.). Retrieved from <https://www.technopolis-group.com/sectors/health-life-sciences/>

Tedesco, K. O., & França, G. G. (2015). Parâmetros Farmacocinéticos E Atenção Farmacêutica Na População Pediátrica. *Revista Acadêmica Oswald Cruz*. Retrieved from [http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao\\_7\\_Karina\\_tedesco.pdf](http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_7_Karina_tedesco.pdf)

Tukayo, B. L. A., Sunderland, B., Parsons, R., & Czarniak, P. (2020). High prevalence of off-label and unlicensed paediatric prescribing in a hospital in Indonesia during the period Aug.—Oct. 2014. *PLOS ONE*, 15(1), e0227687. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227687>

van den Anker, J., Reed, M. D., Allegaert, K., & Kearns, G. L. (2018). Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 58, S10–S25. <https://doi.org/10.1002/jcph.1284>

Wei Wang Pfizer, Chesterfield, Missouri, U., & Manmohan Singh Novartis Vaccines, Holly Springs, North Carolina, U. (Eds.). (2014). *Biological drug products: development and strategies*. Wiley.