

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE FARMÁCIA

JAQUELINE CRISTINA DA SILVEIRA XAVIER E CASTRO

**MEDICAMENTOS NOVOS REGISTRADOS NO BRASIL DE 2003 A 2013:
ANÁLISE NA PERSPECTIVA DA ATENÇÃO À CRIANÇA**

Belo Horizonte

2017

JAQUELINE CRISTINA DA SILVEIRA XAVIER E CASTRO

**MEDICAMENTOS NOVOS REGISTRADOS NO BRASIL DE 2003 a 2013:
ANÁLISE NA PERSPECTIVA DA ATENÇÃO À CRIANÇA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do grau de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Max Moreira Reis

Belo Horizonte

2017

C355m Castro, Jaqueline Cristina da Silveira Xavier e.
Medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013: análise na perspectiva da atenção à criança / Jaqueline Cristina da Silveira Xavier e Castro. – 2017.
136 f.: il.

Orientador: Adriano Max Moreira Reis.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Medicamentos – Análise – Teses. 2. Medicamentos – Formas farmacêuticas – Teses. 3. Pediatria – Teses. 4. Medicamentos – controle de qualidade – Teses. 5. Medicamentos – Prescrição – Teses. I. Reis, Adriano Max Moreira. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 615



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA
FARMACEUTICA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

**Medicamentos Novos Registrados no Brasil de 2003 a 2013: Análise na
Perspectiva da Atenção à Criança**

JAQUELINE CRISTINA DA SILVEIRA XAVIER E CASTRO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestra em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 13 de junho de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Dr. Adriano Max Moreira Reis - Orientador
Faculdade de Farmácia da UFMG


Profa. Clarice Chemello
Faculdade de Farmácia da UFMG


Profa. Dra. Fabiana Maria Kakehasi
Faculdade de Medicina da UFMG

Belo Horizonte, 13 de junho de 2017.

*“Porque me fortalece na crença de que só
construímos o nosso dia a dia,
vivendo cada dia!
Só cumprimos nosso propósito acreditando nisso
- nada está pronto!
o caminho se faz ao andar.”
(Antônio Machado)*

DEDICATÓRIA

A Deus, por conceder-me capacidade, saúde e persistência durante esta trajetória.

Ao meu marido, Eduardo, inúmeras palavras de gratidão, pelo amor, carinho, incentivo e apoio incondicional, com certeza sua presença constante foi o alicerce que me permitiu percorrer e chegar ao destino.

Aos meus filhos, Arthur e Jonathan, pelo amor, carinho, alegria, inocência da infância e pela compreensão nos momentos de ausência.

Aos meus pais, Abel e Lúcia, por não medirem esforços na formação dos filhos e principalmente pelo apoio incondicional em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Adriano Max Moreira Reis, pelos ensinamentos, pela confiança, pela paciência, pelo incentivo, pela dedicação durante toda a construção deste trabalho e por me proporcionar grande crescimento.

Aos Docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, pela transmissão do conhecimento.

À Prof^ª. Dr^ª. Fabiana Maria Kakehasi e à Prof^ª. Dr^ª. Clarice Chemello, pelas sugestões pertinentes no Exame de Qualificação e também, por aceitarem fazer parte da minha Banca de Defesa como membros titulares.

Aos meus irmãos, Jáder, Janaíne e Jamila, pela presença em todos os momentos da minha vida, pelo incentivo a seguir em frente e pela vibração com o sucesso alcançado.

À minha pequena afilhada, Alice, que a partir do seu nascimento só vem trazendo amor e alegria às nossas vidas.

À Teodolína, que cuidou com tanto carinho dos meus filhos na minha ausência.

À minha família que, mesmo estando longe, fazem parte de mim e do meu crescimento.

Aos amigos do Programa de Pós Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Nara, Isabela Gusmão, Elisa, Laís e Rogério, por sempre estarem prontos a ajudar, pelo apoio, incentivo, disponibilidade, carinho, amizade e por estarem presentes em cada passo desta nova conquista.

À Dr^a Adrienne Mary Leão Sette e Oliveira, pelo vasto conhecimento na medicina pediátrica e pelo exemplo de dedicação integral na assistência às crianças.

*A todos os colaboradores de CTI-Pediátrico do Hospital das Clínicas/UFMG, que me incentivaram e apoiaram nesta caminhada de acréscimo de conhecimento, em especial o **plantão noturno**.*

A Universidade Federal de Minas Gerais, por ter me concedido um tempo para dedicação exclusiva a este trabalho.

Ao Lídio e ao Silas, funcionários da Universidade Federal de Minas Gerais, pela competência, dedicação e disponibilidade em atender minhas solicitações.

A todos aqueles, que de uma forma ou outra se fizeram presentes nesta caminhada e torceram pelo meu sucesso.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitor de Pesquisa: Ado Jório

FACULDADE DE FARMÁCIA

Diretora: Leiliane Coelho André

Vice-Diretora: Micheline Rosa Silveira

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Coordenador: Francisco de Assis Acurcio

Subcoordenador: Augusto Afonso Guerra Júnior

Colegiado

Prof^a. Djenane Ramalho de Oliveira - Titular

Prof^a. Cristina Mariano Ruas Brandão - Suplente

Prof. Francisco de Assis Acurcio - Titular

Prof^a. Juliana Alvares - Suplente

Prof^a. Maria das Graças Braga Ceccato - Titular

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior - Suplente

Prof^a. Eli Iola Gurgel Andrade - Titular

Prof^a. Mariângela Leal Cherchiglia - Suplente

Gabriela de Araújo Brum - Discente - Titular

André Soares Santos - Discente - Suplente

RESUMO

O medicamento é uma importante tecnologia sanitária nos diferentes níveis de atenção à saúde da criança. Entretanto, os medicamentos em determinadas condições clínicas pediátricas são utilizados de maneira *off label* ou não licenciada, devido à indisponibilidade de medicamentos adequados. O objetivo da investigação foi analisar os medicamentos novos registrados no Brasil no período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2013, na perspectiva da atenção à criança considerando a carga de doença, adequação à faixa etária alvo e à segurança. Estudo de coorte retrospectiva com análise documental em bases de dados, publicações técnico-científicas e documentos oficiais de agências reguladoras de medicamentos, do Ministério da Saúde e da Organização Mundial de Saúde. As características dos fármacos, a indicação pediátrica no momento do registro no exterior, a inclusão de indicação pediátrica e a expansão de faixa etária para criança após o registro foram pesquisadas. Para avaliar o nível de inovação terapêutica dos medicamentos novos utilizou-se o algoritmo de Motola *et al.* 2004. As indicações dos medicamentos foram relacionadas com o *Disability-Adjusted Life Year (DALY)* do *Global Burden of Disease Study* de 2015. A avaliação da adequação do medicamento à faixa etária pediátrica foi realizada empregando os dois critérios: i. adequação da forma farmacêutica; ii. capacidade de fornecer a dose recomendada. Foram considerados adequados às faixas etárias pediátricas os medicamentos que preencheram os dois critérios. Identificou-se alertas de segurança pós-comercialização para população pediátrica no Boletim WHO Drug Information e no site de agências reguladoras de medicamentos. Realizou-se análise estatística univariada descritiva. A correlação entre o número de medicamentos novos e DALY das crianças menores de 15 anos foi determinada pelo coeficiente de Spearman. Na coorte foram incluídos 134 medicamentos novos e 46 (34,3%) apresentavam indicação pediátrica. Nenhum dos medicamentos possuía indicação específica para criança. Apenas 9 (19,6%) dos medicamentos apresentava inovação terapêutica importante. O número de medicamentos novos com indicação pediátrica no momento do registro foi pequeno, refletindo os desafios internacionais do desenvolvimento de medicamentos eficazes e seguros para crianças. Não há relação entre o número de medicamentos novos e a carga de doença. A adequação devido a capacidade do medicamento fornecer a dose recomendada foi superior a 80% em todas as faixas etárias. Em relação à adequação da forma farmacêutica, identificou-se que quanto maior a faixa etária, maior a proporção de adequação. A prevalência elevada de formas sólidas contribuiu para a inadequação dos medicamentos à faixa etária pediátrica. A

publicação de alertas de segurança pós-comercialização precisa ser ampliada reduzindo os riscos de reações adversas e aumentando o conhecimento sobre a segurança do medicamento.

Palavras-chave: Medicamentos novos. Aprovação de medicamentos. Pediatria. Preparações Farmacêuticas.

ABSTRACT

Medicines is an important health technology in different levels of child health care. However, medications in certain pediatric clinical conditions are used off-label or unlicensed, due to the unavailability of appropriate medicines. The aim of this research was to analyze the new drugs registered in Brazil, in the period from January 1st, 2003 to december 31st, 2013, from the perspective of child care, considering burden of disease, suitability to the target age range and safety. Retrospective cohort study with documental analysis in databases, technical and scientific publications and official documents of drug regulatory agencies, as well as the Health Ministry and the World Health Organization. Drugs characteristics, pediatric indication at the time of registration abroad, the inclusion of pediatric indication and the expansion of the age bracket for children, after registration, were investigated. In order to evaluate therapeutic innovation level of the new drugs, the algorithm of Motola *et al.* 2004 was used. The indications for the drugs were related to the Disability-Adjusted Life Year (DALY) from the 2015 Global Burden of Disease Study. The evaluation of the drug suitability to the pediatric age group was carried out using the following criteria: i. drug dosage form suitability; ii. ability to provide the recommended dose. Drugs that met the two criteria were considered appropriate for the pediatric age groups. Postmarketing safety alerts for the pediatric population have been identified in the WHO Drug Information Bulletin and on the website of drug regulatory agencies. A descriptive statistical analysis was performed. The correlation between the number of new drugs and DALY, of children younger than 15 years old, was determined by the Spearman's coefficient. In the cohort, 134 new drugs were included and 46 (34.3%) had a pediatric indication. None of these medicines had a specific indication for children. Only 9 (19.6%) of the drugs presented important therapeutic innovation. The number of new drugs with a pediatric indication at the time of registration was small, reflecting the international challenges in developing effective and safe medicines for children. There is no relation between the number of new drugs and burden of disease. Adequacy due to the drug's ability to provide the recommended dose was greater than 80% across all age groups. Regarding the suitability of the drug dosage form, it was identified that the higher the age group, the greater the proportion of adequacy. The high prevalence of solid dosage forms contributed to the inadequacy of the medicines to the pediatric age group. The publication of postmarketing safety alerts needs to be expanded in order to reduce the risks of adverse reactions and increase knowledge about drug safety.

Key words: New drugs . Drug Approval. Pediatric. Pharmaceutical Preparations.

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	12
1.1 A criança e o uso de medicamentos	13
1.2 Desenvolvimento de medicamentos em pediatria	15
1.2.1 Fases do desenvolvimento de um medicamento novo.....	15
1.2.2 A pesquisa clínica com medicamentos em pediatria	17
1.2.3 Medicamentos pediátricos	22
1.3 Ações internacionais em prol do desenvolvimento de medicamentos para crianças	26
1.3.1 Ações da <i>Food and Drug Administration</i>	27
1.3.2 Ações da <i>European Medicines Agency</i>	28
1.3.3 Ações da Organização Mundial de Saúde	29
1.4 Medicamentos pediátricos no Brasil	29
1.5 Investigações sobre medicamentos novos para crianças	30
2 OBJETIVOS	33
2.1 Objetivo Geral.....	34
2.2 Objetivos Específicos	34
3 MÉTODOS	35
3.1 Delineamento do estudo	36
3.2 Definições operacionais.....	36
3.3 Procedimentos para coleta de dados.....	39
3.4 Banco de dados	46
3.5 Análise Estatística	46
4 ARTIGO RESULTADOS	47
4.1 Artigo 1	48
4.2 Artigo 2	72
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	91
6 CONCLUSÕES	95
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	97
8 APÊNDICES	108
9 ANEXOS	133

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 A criança e o uso de medicamentos

O Brasil é constituído de 201,1 milhões de pessoas, destes 59,7 milhões são crianças e adolescentes. Estes milhares de indivíduos, que correspondem a aproximadamente um terço de toda população do país, demandam condições de saúde favoráveis para desenvolverem com plenitude todo o seu potencial (UNICEF, 2017).

O Sistema Único de Saúde (SUS) preconiza em seus princípios que a assistência à saúde deve ser universal, igualitária e equitativa, sendo assim, deve tratar o indivíduo abordando suas características específicas. Entretanto, isto se torna um grande desafio para o Ministério da Saúde (MS) e, na tentativa de enfrentar essa variabilidade, ao longo dos anos, têm promovido políticas públicas diferenciadas para atender às carências dos diversos segmentos populacionais, especialmente, idosos, mulheres e crianças (BRASIL, 2004).

A legislação brasileira, por meio do Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA), reforça que os cuidados com a saúde infantil estão entre as ações essenciais do Ministério da Saúde. Os programas desenvolvidos buscam oferecer um atendimento médico mais humano e de melhor qualidade para as crianças. Entretanto, apesar dos avanços alcançados, os indicadores de saúde demonstram que ainda falta um longo caminho a percorrer para garantir às crianças brasileiras o direito integral à saúde, como assumido nessa legislação (BRASIL, 2004).

Nesse sentido, a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança, publicada em 2015, visa definir estratégias para universalizar avanços na assistência para as crianças de maior vulnerabilidade, bem como assegurar, não apenas a sobrevivência, mas, também, o desenvolvimento integral das crianças, condição para o exercício da cidadania e a garantia da soberania nacional. Trata-se de uma importante iniciativa na busca da integralidade da atenção à criança, articulando ações e serviços de saúde desenvolvidos pelos diversos níveis e redes de atenção à saúde (ALMEIDA, 2016).

O medicamento é considerado uma importante tecnologia sanitária nos diferentes níveis de atenção à saúde da criança e nas várias faixas etárias pediátricas (SAMIEE-ZAFARGHANDY; MAZER-AMIRHASHI; VAN DEN ANKER, 2014; TURNER *et al.*, 2014; VAN RIET-NALES *et al.*, 2016). A prevalência de uso de medicamentos na população urbana pediátrica brasileira para doenças crônicas e condições agudas foi de, respectivamente,

5,6% e 27,1%, no estudo transversal realizado na Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos – PNAUM. Medicamentos, cuja eficácia e segurança em crianças não são bem definidas, particularmente naquelas com idade inferior a dois anos, constam entre os mais utilizados na população brasileira (PIZZOL *et al.*, 2016).

A utilização de medicamentos em crianças apresenta diferenças em relação aos adultos, devido a fatores como a menor prevalência de doenças crônicas e o maior grau de incerteza em relação à eficácia e à segurança, o que implica em risco para o processo de prescrição e utilização (PIZZOL *et al.*, 2016). Grande parcela dos medicamentos necessários ao cuidado das crianças foi testada somente em adultos, além disso, os estudos de efetividade e segurança são escassos e as especialidades farmacêuticas disponíveis são na maioria em formulações e formas farmacêuticas inapropriadas para as faixas etárias pediátricas (PIZZOL *et al.*, 2016, SAMIEE-ZAFARGHANDY; MAZER-AMIRHASHI; VAN DEN ANKER, 2014; TURNER *et al.*, 2014; VAN RIET-NALES *et al.*, 2016).

Portanto, promover uma assistência terapêutica adequada às crianças é um desafio enfrentado pelos profissionais de saúde, seja na atenção básica ou especializada, pois além de manejar as questões particulares da atenção pediátrica, faz-se também necessário superar os obstáculos de ofertar tratamentos medicamentosos apropriados às crianças (BRASIL, 2017).

A diversidade de indivíduos que compõem essa fase da vida, os desafios éticos para realização de ensaios clínicos, o retorno financeiro negativo para as empresas farmacêuticas são algumas das dificuldades para expansão do desenvolvimento de medicamentos pediátricos (KREEFTMEIJER-VEGTER *et al.*, 2014; MILNE; BRUSS, 2008; ROCCHI; TOMASI, 2011).

O desenvolvimento de medicamentos para crianças enfrenta desafios maiores em relação aos adultos, pois à medida que a criança cresce biologicamente, ocorrem mudanças fisiológicas que se apresentam com muitas diferenças em relação à população adulta. Tal fato requer investigação criteriosa dos medicamentos em desenvolvimento para cada faixa etária pediátrica (KREEFTMEIJER-VEGTER *et al.*, 2014; ROCCHI; TOMASI, 2011).

1.2. Desenvolvimento de medicamentos em pediatria

1.2.1 Fases do desenvolvimento de um medicamento novo

O processo global de descoberta de novos fármacos divide-se em duas fases bem diferenciadas: a primeira, descoberta, também denominada como fase pré-clínica; a segunda, desenvolvimento, conhecida também como fase clínica (ANDRICOPULO; GUIDO; OLIVA, 2010; LOMBARDINIO; LOWE, 2004).

Na fase da descoberta ou pré-clínica são estudados pelos investigadores uma determinada doença e os alvos terapêuticos são identificados, com o intuito de descobrir moléculas que tenham a capacidade de agir sobre o alvo terapêutico e modificar o percurso dessa doença. Em seguida, é realizado um conjunto de testes e procedimentos (físico-químicos e farmacológicos) sobre a nova molécula para conhecer suas propriedades e atividades farmacológicas. Posteriormente, são realizados testes pré-clínicos, no qual o novo fármaco passa por testes em linhas celulares e animais, conseguindo dados essenciais e suficientes relacionados à segurança para progredir para a fase clínica. O tempo destes testes pode variar de três a seis anos (PWC, 2013).

A descoberta de medicamentos novos nem sempre é simples ou mesmo concretizada. Na atualidade, os principais motivos para o fracasso envolvem a falta de eficácia, a existência de toxicidade em ensaios pré-clínicos, valor comercial duvidoso ou segurança inadequada nos testes clínicos. Com isso, faz-se necessário desenvolver processos metodológicos com maiores capacidades preditivas e que promovam a triagem de um número maior de compostos com redução de custos, elevando as chances de sucesso neste percurso e aumentando os avanços científicos e tecnológicos (ANDRICOPULO; GUIDO; OLIVA, 2010; LOMBARDINIO; LOWE, 2004).

Na fase do desenvolvimento ou clínica relacionam-se os ensaios clínicos realizados em seres humanos. Assim, essa fase somente é iniciada após a avaliação da agência reguladora de medicamentos, que considera que os voluntários não serão expostos a riscos consideráveis que acarretem algum tipo de dano (*UNITED STATES GOVERNMENT ACCOUNTABILITY OFFICE*, 2006). Os ensaios clínicos apresentam limitações, devido à sua realização ocorrer em situações diferentes da prática clínica habitual, número de pacientes e tempo de duração

do tratamento são reduzidos; exclusão de pacientes de risco, como idosos, grávidas, crianças e não detecção de reações adversas raras ou tardias (CASSIANI, 2010; MENDES *et al.*, 2008).

Os ensaios clínicos são constituídos de quatro fases e podem ter duração de seis a sete anos (PWC, 2013). Aspectos importantes de cada fase dos ensaios clínicos:

- Fase I: são os primeiros estudos farmacológicos a serem realizados em seres humanos. Envolvem uma população reduzida de voluntários saudáveis (normalmente entre 10 a 100 indivíduos). Tendo como seus principais objetivos avaliar a segurança e as reações adversas do medicamento experimental; estabelecer o perfil farmacocinético e, se possível, farmacodinâmico e tentar determinar a dose terapêutica do fármaco que corresponde à dose que ofereça ao paciente o maior benefício com o mínimo de toxicidade (PWC, 2013). Essa fase é realizada em pediatria, muito raramente, com objetivo de avaliação de fármacos antineoplásicos e surfactantes para uso em neonatologia (RIEDER; HAWCUTT, 2016).
- Fase II: continua a avaliação da segurança do fármaco e da potencial eficácia terapêutica. Abrangem um número superior de voluntários doentes (entre 100 a 600), que tenham a doença ou condição de saúde para a qual o fármaco possa trazer benefícios. Sendo seu principal objetivo avaliar a eficácia do medicamento e alcançar informações mais detalhadas sobre a segurança, no aspecto da toxicidade (PWC, 2013). A participação de crianças nessa fase não é comum. Avanços na regulação de pesquisa clínica pediátrica têm aumentado à participação de crianças nessa fase, especialmente em estudos com fármacos novos (RIEDER; HAWCUTT, 2016).
- Fase III: são os mais demorados, envolvem entre 1000 a 5000 voluntários doentes. São estudos comparativos necessários para completar as informações sobre a segurança, a eficácia e o benefício terapêutico do novo fármaco. Realiza a comparação do novo tratamento com o padrão já existente para conhecer o risco-benefício, estabelecer o valor terapêutico do novo fármaco e caracterizar as reações adversas mais frequentes (PWC, 2013). Essa fase é realizada com maior frequência em pesquisas pediátricas especialmente para anti-infecciosos, mas a inclusão de crianças em estudos com outros grupos terapêuticos tem aumentado (RIEDER; HAWCUTT, 2016).
- Fase IV: são também designados como ensaios de vigilância pós-comercialização, são realizados após a aprovação e comercialização do medicamento e se relacionam com a indicação aprovada (PWC, 2013). Seu objetivo é analisar o comportamento do

medicamento quando utilizado nas condições da prática clínica real, sendo importante para a otimização do seu uso (PWC, 2013). Ampliar o conhecimento sobre a segurança de medicamentos novos é de grande interesse em pediatria, porque os efeitos adversos em crianças podem ser diferentes dos observados em adultos (RIEDER; HAWCUTT, 2016).

1.2.2 A pesquisa clínica com medicamentos em pediatria

A pesquisa pediátrica no cenário nacional e internacional tem contribuído para a melhoria da saúde da criança, da qualidade de vida e dos resultados de assistência à saúde (MOLLOY *et al.*, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2015). Além disso, em longo prazo, contribui para reduzir a carga de doenças crônicas não transmissíveis em adultos (MOLLOY *et al.*, 2017). Apesar da grande contribuição da pesquisa pediátrica na saúde futura do adulto, a pediatria ainda encontra entraves significativos, devido a diversos dilemas éticos que margeiam a pesquisa com crianças. Os pesquisadores e os comitês de ética têm o desafio de assegurar que os riscos dos estudos em crianças sejam minimizados. Outra tarefa árdua é encontrar estratégias para reduzir a dificuldade no recrutamento de crianças para participação em estudos clínicos, devido à relutância dos pais e também à baixa prevalência de determinadas condições clínicas em cada faixa etária (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Apesar do avanço na pesquisa pediátrica, a análise dos ensaios clínicos registrados no *clinicaltrial.gov* evidenciou pequena participação de crianças, tanto no cenário global como nas pesquisas realizadas no país. Em 2015, as pesquisas com crianças corresponderam respectivamente a 19% no mundo e 18% no Brasil, a proporção de pesquisas pediátricas e com envolvimento de algum tipo de medicamento (não necessariamente seu desenvolvimento) é 8%, tanto no país como no mundo (BRASIL, 2017; KIPPER, 2016; PAULA, 2011; VALE, 2010).

Em decorrência desse cenário, o desenvolvimento de medicamentos e suas respectivas evidências de eficácia e segurança têm origem na pesquisa envolvendo adultos, de modo que o emprego desses agentes terapêuticos em crianças deriva de adaptações desses resultados, condições estas que não são ideais e podem ocasionar inefetividade terapêutica ou mesmos eventos adversos a medicamentos (BRASIL 2017, KIPPER, 2016; PAULA 2011; VALE, 2010).

Fica evidente que a realização de pesquisas clínicas pode contribuir para o progresso no desenvolvimento de medicamentos e possibilitar investigações de formulações apropriadas para uso pediátrico (BRASIL, 2017).

As crianças estão sujeitas a doenças que também acometem os adultos e, frequentemente, são tratadas com os mesmos medicamentos, devido ao reduzido número de pesquisas realizadas para desenvolvimentos de medicamentos pediátricos. A medicina baseada em evidências tem sido referência para uma boa prática clínica. Entretanto, a população pediátrica tem sido excluída dessa prática, devido a tratamentos não foram avaliados cientificamente nessa faixa etária. Essa ausência de estudos pediátricos faz com que os medicamentos sejam administrados sem a garantia de adequação às necessidades das crianças (BASSI, 2009; GILL, 2004).

A adaptação ou mesmo a transposição dos resultados obtidos através de ensaios clínicos com populações adultas para população pediátrica não é, teoricamente ética e cientificamente correta, devido aos seguintes fatores: as crianças não podem ser consideradas adultos em miniatura; a população pediátrica é muito heterogênea; algumas doenças que acometem as crianças são diferentes das doenças dos adultos e a farmacocinética de muitos fármacos varia com a idade (VALE, 2010).

Atualmente, a realização de investigações clínicas ainda é limitada por aspectos éticos relativos à vulnerabilidade intrínseca das faixas etárias, o que contribui para a menor inclusão de crianças das pesquisas biomédicas. Em consequência, muitos dos avanços da ciência e tecnologia em saúde são resultados de pesquisas em adultos, não tendo as crianças sido beneficiadas na mesma proporção que o resto da população (BRASIL, 2017; KIPPER, 2016; ROGERS; BALLANTIME, 2008; VALE, 2010).

O rigor nas pesquisas com medicamentos envolvendo crianças surgiu de duas tragédias que influenciaram na determinação do processo atual de desenvolvimento e registro de medicamentos novos. A primeira tragédia foram os óbitos de crianças, devido a administração do xarope de sulfanilamida formulado com o excipiente tóxico dietilenoglicol que culminou com a publicação nos Estados Unidos, em 1938, do *US Food and Drug Act* determinando que todo medicamento antes da aprovação precisa comprovar ser seguro e eficaz, estratégia adotada por outras agências reguladoras de medicamentos. A tragédia da talidomida, na

década de 60, também influenciou o processo de registro de medicamentos, pois contribuiu para a edição do *Kefauver-Harris amendments*, que é uma alteração clássica da regulamentação de medicamentos. Após essa publicação, antes do medicamento ser aprovado para comercialização, deve-se comprovar sua segurança e também apresentar substancial evidência de benefício sob condições definidas na monografia do produto, além de fornecer potencial de aprovação pela agência reguladora (RIEDER; HAWCUTT, 2016).

Entretanto, na perspectiva da atenção à criança, como resultado dessas regulamentações, a indústria farmacêutica ao invés de conduzir ensaios clínicos bem delineados em crianças, simplesmente passou a afirmar, nas monografias dos medicamentos, que a segurança e a eficácia não foram avaliadas em pediatria, simplesmente uma declaração legal de isenção de responsabilidade quanto ao uso em crianças (RIEDER; HAWCUTT, 2016).

A consequência não intencional desse marco regulatório foi sintetizada por Shirkey ao criar o termo “órfão da terapêutica” para descrever o cenário no qual a maioria das bulas dos medicamentos no mercado não tinha indicação de uso pediátrico - apesar do fato que esses medicamentos eram amplamente usados, frequentemente como primeira linha de tratamento em crianças (RIEDER; HAWCUTT, 2016; RIEDER, 2010; SHIRKEY, 1968).

Em busca de alteração desse cenário, nos últimos vinte anos surgiram importantes ações para ampliar a pesquisa com medicamentos em crianças com destaque para a criação de redes nacionais e internacionais de pesquisa pediátrica e as mudanças no processo de aprovação de medicamentos novos. As novas regulamentações norte-americanas e da União Européia passaram a determinar a inclusão de crianças nos estudos clínicos pré-comercialização dos fármacos com probabilidade de serem usados por crianças. Essa decisão criou desafios e a necessidade de ações para assegurar que integralmente os planos de desenvolvimentos de novos medicamentos de interesse em pediatria incluam crianças nas fases de pesquisa clínica (RIEDER; HAWCUTT, 2016).

A inclusão de crianças nas pesquisas com novos medicamentos é um processo complexo e com grandes desafios, portanto os seguintes aspectos são relevantes para viabilizar a participação de pacientes pediátricos nos ensaios clínicos farmacotéuticos:

- **éticos** - atualmente evidencia-se mudança de paradigma em direção a postura que reconhece a vulnerabilidade intrínseca da criança e também a necessidade de pesquisa

com medicamentos em pediatria para fornecer evidências de segurança e eficácia da farmacoterapia e facilitar o processo de desenvolvimento de medicamentos para as doenças importantes em pediatria. Novos construtos éticos permitem e incentivam a participação de crianças em pesquisas com medicamentos quando há benefício para a criança (RIEDER; HAWCUTT, 2016). Para preservar a ética e ampliar a participação de crianças nas pesquisas são importantes que sejam observados os seguintes aspectos: relevância da pesquisa; riscos aos participantes; consentimento; divulgação dos resultados e confidencialidade (BRASIL, 2017; GAIVA, 2009). É prioritária também a elaboração de documentos adicionais às regulamentações vigentes elucidando as condições de participação de representantes das diferentes faixas etárias pediátricas em pesquisas (BRASIL, 2017);

- **aceitabilidade** - a família da criança é um elemento fundamental para aumentar a concordância em participar da pesquisa. Evidências mostram que a taxa de famílias relutantes é inferior ao que historicamente se imaginava. As estratégias de abordagem adotada pela equipe da pesquisa interferem na aceitação em participar da pesquisa. As redes de investigações em pesquisa pediátrica assumem o papel de definir os padrões e as diretrizes para a condução e adequação dos ensaios clínicos em crianças (RIEDER; HAWCUTT, 2016); além disso, a aceitação da criança é um aspecto relevante, sendo importante definir orientações direcionadas à comunidade científica para elaboração do termo e processo de assentimento, no que diz respeito à participação de crianças em pesquisas (BRASIL, 2017);
- **raridade** - muitas doenças pediátricas são raras e atendidas em instituições específicas o que dificulta amostras de tamanho adequado para as pesquisas. Experiências de redes criadas nas áreas de onco-hematologia e neonatologia mostraram-se efetivas para facilitar a condução de pesquisas clínicas, incluindo as de fase 1, relacionadas às doenças pouco frequentes, mas de relevância clínica e social importantes (RIEDER; HAWCUTT, 2016);
- **padronização de desfechos (*end point*)** - é essencial a validação de desfechos, incluindo biomarcadores, que sejam válidos e reprodutíveis em pesquisas pediátricas. Evidencia-se, nos últimos anos, grande progresso em relação à padronização de desfechos específicos para investigações em crianças (RIEDER; HAWCUTT, 2016);
- **delineamentos de pesquisa clínica** - novos delineamentos foram propostos para minimizar os desafios de realização de ensaios clínicos randomizados em crianças e

reduzir tamanho amostral. Os delineamentos sequenciais começam a serem investigados e têm-se demonstrado como opção e análise da viabilidade para inclusão no processo de registro de medicamentos (CHOW; CHANGE, 2008; RIEDER; HAWCUTT, 2016; VAN DER LEE *et al.*, 2010);

- **avaliação de segurança** - é de essencial importância em qualquer ensaio clínico. A preocupação crescente com os eventos adversos em pediatria motivou o desenvolvimento de parâmetros clínicos e de análises *in vitro* que visem aumentar a identificação de problemas de segurança nas pesquisas com novos medicamentos (ELZAGALLAAI; RIEDER, 2015; GALLAGHER *et al.*, 2011; RIEDER; HAWCUTT, 2016);
- **definição de doses** - é um limitante para inclusão de crianças nas fases iniciais de pesquisa clínica e contribui significativamente para falhas de investigações com medicamentos pediátricos. Técnicas avançadas de análise plasmática de fármacos tem propiciado a definição de doses fundamentada em parâmetros farmacocinéticos. Não é mais aceitável a transposição de doses de adultos com base apenas na escala alométrica, sem considerar os aspectos ontogênicos que interferem no metabolismo dos fármacos (KEARNS *et al.*, 2003; KEARNS, 2015; RIEDER; HAWCUTT, 2016);
- **modelagem** - diante da alta taxa de falha nos ensaios de desenvolvimento de medicamentos pediátricos, a *Clinical Trial Simulation* é uma opção para melhorar a taxa de sucesso dos estudos pediátricos. Trata-se de uma abordagem de modelagem que faz suposições sobre diferentes aspectos de um ensaio clínico e postula resultados baseados nessas hipóteses. Tais simulações podem auxiliar na seleção de projetos de julgamento que têm a maior chance de sucesso de responder à questão que está sendo investigada, no caso, a existência ou não de um medicamento seguro e eficaz em um processo de uma doença pediátrica (MCMAHON *et al.*, 2016);
- **formulação e formas farmacêuticas** - o conhecimento científico relativo aos novos sistemas de liberação de fármacos e de formas farmacêuticas está sendo incorporado aos medicamentos pediátricos, visando o desenvolvimento de medicamentos adequados para crianças e contribuindo para a condução das pesquisas clínicas (RIEDER; HAWCUTT, 2016; VAN RIET-NALES *et al.*, 2017).

O desenvolvimento de medicamentos para neonatos, a melhor compreensão da influência dos transportadores de membrana na absorção e disposição de fármacos em crianças e

adolescentes são também desafios a serem incorporados nas investigações de medicamentos pediátricos. Outra questão prioritária é ampliar o conhecimento relativo aos fármacos biológicos, que apresentam aplicabilidade em pediatria (RIEDER; HAWCUTT, 2016; BROUWER *et al.*, 2015). A integração de pesquisadores na área de farmacologia clínica com os das diferentes especialidades pediátricas contribuirá para avanços na pesquisa de medicamentos adequados às crianças e necessários às condições de saúde dos países. O investimento na formação de recursos humanos especializados em pesquisa também é prioritário (MACLEOD, 2016).

1.2.3 Medicamentos pediátricos

Medicamentos pediátricos em formulações e formas farmacêuticas adequadas são essenciais para alcançar exatidão da dose administrada, reduzir risco de erros de medicação, aumentar a adesão, garantir a segurança do tratamento e melhorar os resultados terapêuticos. A formulação farmacêutica utilizada na farmacoterapia pediátrica deve ser adaptada às necessidades da criança para adequar ao tamanho, à idade, às condições fisiológicas e às necessidades do tratamento (IVANOVSKA *et al.*, 2014; SALUNKE *et al.*, 2017; VAN RIET-NALES *et al.*, 2017).

O medicamento apropriado à idade pediátrica possui delineamento farmacêutico que compreende a forma farmacêutica, formulação, dose, embalagem e dispositivos para administração, propiciando o uso adequado por todos os grupos etários alvo do tratamento (EMA, 2006; SALUNKE *et al.*, 2017; STEGEMANN *et al.*, 2016; VAN RIET-NALES *et al.*, 2011).

A utilização de formulação farmacêutica inadequada apresenta problemas para a criança que não são observadas no adulto como: (i) dificuldade de deglutir comprimidos de tamanho convencional; (ii) preocupação com a segurança de excipientes que são aceitáveis em formulações de adultos; (iii) comprometimento da adesão por problemas de palatabilidade. A ausência de observação desses aspectos contribui para que número significativo de medicamentos comercializados, em vários países, esteja disponível em formulações que não são apropriadas a idade pediátrica. A consequência disso, é a utilização *off label* de medicamentos para adultos, prática que pode comprometer a segurança do tratamento (IVANOVSKA *et al.*, 2014).

Para garantir medicamentos adequados e específicos para crianças e idosos surge a necessidade da abordagem centrada no paciente no desenvolvimento de formulações farmacêuticas. Um delineamento de medicamento centrado no paciente é um processo de identificação, e compreensão, das necessidades do indivíduo ou população de pacientes alvos do medicamento e a consequente, utilização das necessidades identificadas no delineamento do medicamento, para obter a melhor relação risco benefício durante a duração do tratamento (STEGEMANN *et al.*, 2016).

A abordagem centrada no paciente é importante, pois o paciente pediátrico difere do adulto em vários aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, assim como em relação à via de administração, à preferência de sabor e aos eventos adversos dos medicamentos. A maturação da composição corporal e as alterações fisiológicas e cognitivas que ocorrem durante a infância determinam necessidades farmacoterápicas específicas para cada fase de desenvolvimento (IVANOVSKA *et al.*, 2014).

A absorção de fármacos em crianças apresenta diferenças significativas em relação ao adulto considerando as especificidades em relação ao pH, a taxa de esvaziamento gástrico, a permeabilidade gastrintestinal e a superfície corporal disponível para absorção. O metabolismo, a expressão de transportadores de membrana, a função biliar, o *clearance* renal são diferenciados e determinam alterações importantes na depuração e eliminação de fármacos utilizados por crianças (IVANOVSKA *et al.*, 2014).

O desvio mais acentuado em relação à farmacocinética do adulto é observado nos primeiros 12-18 meses, quando a função dos órgãos está se desenvolvendo. Em escolares e adolescentes, prever os parâmetros farmacêuticos a partir dos adultos é mais fácil. O efeito da idade na farmacocinética determina a necessidade de doses diferenciadas para as várias faixas etárias. Os processos de maturação nas crianças não são lineares e, portanto, uma dose para extratos etários específicos pode ser menor, idêntica ou até maior que em adultos dependendo da via metabólica do fármaco (VAN RIET-NALES *et al.*, 2017; IVANOVSKA *et al.*, 2014).

Exatidão da dose somente pode ser garantida quando o delineamento farmacêutico do medicamento abrange a dose recomendada e permite que essa dose seja medida corretamente, e, também quando a criança e/ou cuidadores são capazes de administrar o medicamento como

recomendado. Portanto, uma forma farmacêutica flexível é necessária quando pequenas mudanças na idade, peso corporal e/ou superfície corporal resultam em diferentes recomendações de doses (IVANOVSKA *et al.*, 2014; ORUBU; TULEU, 2017; VAN RIET-NALES *et al.*, 2017).

Para garantir um tratamento adequado para crianças de todas as idades, frequentemente, é necessário que um medicamento seja apresentado em diferentes formas farmacêuticas, vias de administração e concentração. Em pediatria a via de administração preferida é a oral, entretanto, sólidos orais são associados com o risco de asfixia ou de mastigar, apresentando limitada flexibilidade de dose. Por outro lado, o desafio com as formulações líquidas é a palatabilidade e a estabilidade (química, física e microbiológica), além de serem volumosas, pouco práticas e apresentar dificuldades de armazenamento (IVANOVSKA *et al.*, 2014).

No estágio atual do desenvolvimento da tecnologia farmacêutica as formas farmacêuticas orais compreendem quatro categorias: (i) formas líquidas: solução, emulsão, microemulsão ou suspensão em apresentações de gotas ou líquido oral; (ii) formas preparadas sólidas e administradas no formato de sólido e eventualmente com um pouco de água para facilitar a deglutição: pó, pellets, grânulos, mini-comprimidos, comprimidos convencionais, comprimidos mastigáveis e cápsulas; (iii) formas preparadas sólidas, mas administradas e deglutidas como um líquido: pós e grânulos para reconstituição, comprimidos dispersíveis, comprimidos solúveis, formas farmacêuticas efervescentes (pós, grânulos e comprimidos); (iv) formas preparadas e administradas como sólidas, mas deglutidas como um líquido: pós e grânulos orodispersíveis em dose unitária, comprimidos orodispersíveis, liofilizados orodispersíveis, filmes orodispersíveis (polímeros solúveis em água aderentes à mucosa). As categorias iii e iv são denominadas de formas farmacêuticas sólidas orais flexíveis. Essas alternativas são importantes para propiciar no processo de desenvolvimento a seleção de uma forma farmacêutica que viabilize a administração por via oral e que apresente maior aceitação e comodidade em pediatria (ORUBU; TULEU, 2017; VAN RIET-NALES *et al.*, 2016).

Até recentemente, as formulações líquidas eram as preferidas para crianças por causa da facilidade de administração em todas as faixas etárias. Em 2008, um novo paradigma proposto por especialistas da Organização Mundial da Saúde (OMS) passaram a considerar as formas farmacêuticas sólidas orais flexíveis como às preferidas para as crianças, devido aos

problemas de estabilidade e os custos elevados de transporte e armazenamento das formulações líquidas (IVANOVSKA *et al.*, 2014; ORUBU; TULEU, 2017).

Outras alternativas para administração de medicamentos em crianças são as por via parenteral e outras não orais: retal, dérmica, nasal, pulmonar e ocular. A administração de medicamentos em pediatria por via parenteral é prejudicada pela dificuldade de administração, irritação local, sobrecarga de fluidos, desequilíbrio eletrolítico e baixa aceitação. A administração endovenosa em neonatos pode causar sobrecarga de volume. Além disso, medir volumes de dose pequena pode causar grande variabilidade e erros. Assim como para os medicamentos líquidos, os medicamentos parenterais demandam volumes apropriados à idade das crianças (IVANOVSKA *et al.*, 2014).

Outra preocupação no desenvolvimento de formulações farmacêuticas pediátricas são os excipientes. A seleção de um excipiente é desafiador, pois dados pediátricos sobre segurança e dose aceitável de ingestão não estão amplamente disponíveis. O maior conhecimento é sobre alguns excipientes tóxicos para neonatos (IVANOVSKA *et al.*, 2014; VAN RIET-NALES *et al.*, 2017).

Novas formas farmacêuticas estão sendo pesquisadas, para garantir um medicamento seguro e efetivo para crianças, sendo que os maiores avanços tecnológicos estão ocorrendo com as formas de uso oral. As novas formas farmacêuticas são delineadas com o objetivo de propiciar facilidade de administração pela criança, pais e cuidadores (VAN RIET-NALES *et al.*, 2017).

Comprimidos de ação imediata ou prolongada raramente são desenvolvidos para uso pediátrico e estudos mostram que crianças pequenas não conseguem deglutir comprimidos intactos. Uma alternativa foi o desenvolvimento de mini-comprimidos de 2 a 5 mm, considerado pela *European Medicines Agency* (EMA) uma medida para aumentar a aceitação e a flexibilidade de dose em crianças (VAN RIET-NALES *et al.*, 2017). As evidências de que crianças desde os seis meses conseguem deglutir mini-comprimidos é crescente, assim como as relativas à aceitação pelas crianças (VAN RIET-NALES *et al.*, 2017; VAN RIET-NALES *et al.*, 2016; IVANOVSKA *et al.*, 2014; DRUMOND *et al.*, 2017).

Pulptablets são formulações desenvolvidas para em contato com a água formar uma polpa. A polpa é formada na própria colher de administração. Essa forma farmacêutica combina as

vantagens da fabricação de uma forma farmacêutica sólida, com baixa necessidade de excipientes tóxicos, boa estabilidade, facilidade de deglutição pela criança e ao mesmo tempo, baixo risco de derramamento (VAN RIET-NALES *et al.*, 2016).

Outro avanço, são os filmes orodispersíveis que compreendem fármacos incorporados em folhas finas de polímeros solúveis em água que são administrados na boca e rapidamente sofrem dispersão antes de serem deglutidos, apresentam as vantagens de flexibilidade de dose, porém o custo é elevado e a aceitabilidade pelas crianças e as chances de erros tem sido questionadas (VAN RIET-NALES *et al.*, 2017; VAN RIET-NALES *et al.*, 2016).

Formulações líquidas à base de leite para fármacos lipofílicos e microencapsulação de fármacos são inovações em investigação para otimizar a farmacoterapia pediátrica (IVANOVSKA *et al.*, 2014; VAN RIET-NALES *et al.*, 2016).

O bom desenvolvimento de um medicamento pediátrico implica o emprego de abordagem integrada que considera as propriedades físico-químicas do fármaco, as vantagens e as desvantagens das diferentes vias de administração e as opções de forma farmacêutica, a segurança dos excipientes, as características da doença, a facilidade de uso, o custo de fabricação e as características do paciente alvo (VAN RIET-NALES *et al.*, 2016).

1.3 Ações internacionais em prol do desenvolvimento de medicamentos para crianças

Nas últimas décadas, houve aumento nas iniciativas de vários países e da OMS em prol do desenvolvimento de medicamentos pediátricos, promovendo ações como: atualização do marco regulatório de registro de medicamentos para crianças, criação da lista de medicamentos essenciais para crianças, publicação de diretrizes técnicas para produção de medicamentos adequados às crianças e incentivo à criação de redes de pesquisa sobre medicamentos pediátricos. As iniciativas mais avançadas foram implementadas na Europa e nos Estados Unidos (CHIN; JOOS, 2016; DUARTE; FONSECA, 2008; EUROPEAN COMMISSION - EC, 2006; FINNEY, 2011; HOPPU; SRI RANGANATHAN; DODOO, 2011). Na América Latina as ações das agências reguladoras de medicamentos são limitadas e focadas na divulgação de diretrizes para desenvolvimento de ensaios clínicos pediátricos (CHIN; JOOS, 2016; HOPPU; SRI RANGANATHAN; DODOO, 2011).

1.3.1 Ações da Food and Drug Administration (FDA)

A FDA criou uma série de medidas regulatórias com o intuito de garantir que os medicamentos comercializados para utilização em crianças sejam avaliados adequadamente em relação à segurança e à eficácia (TABOR, 2009).

A primeira medida foi a publicação da norma *Pediatric Labeling Rule*, em 1994, a qual permite extrapolar para crianças os resultados relativos à eficácia de medicamentos investigados em adultos, através de complementação com estudos farmacocinéticos em crianças, desde que a progressão da doença e os efeitos dos medicamentos sejam semelhantes em adultos e crianças (ZISOWSKY; KRAUSE; DINGEMANSE, 2010).

O *Food and Drug Administration Modernization Act*, publicado em 1997, é um ato legislativo da FDA que prevê o incentivo às indústrias farmacêuticas para realização de ensaios clínicos de medicamentos em crianças, ofertando extensão da patente por seis meses (TABOR, 2009).

Em 2002, entrou em vigor o *Best Pharmaceuticals for Children Act*, que apresentava medidas para ampliar as informações sobre o uso em crianças de medicamentos cujas patentes estavam vencidas, o processo de melhoria das informações foi conduzido pelo *National Institute of Health*. O resultado concreto dessa iniciativa foi a revisão da informação sobre 106 fármacos e a divulgação de lista com 61 fármacos prioritários para investigação em pediatria (TURNER *et al.*, 2014; ZAJICEK, 2009; ZISOWSKY; KRAUSE; DINGEMANSE, 2010) e a publicação pelo *National Institute of Child Health and Human* do livro *Development Safe and Effective Medicines for Children: Pediatric Studies Conducted Under the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act* (INSTITUTE OF MEDICINE, 2012). A *Pediatric Research Equity Act*, em 2003, introduziu a necessidade de realização de ensaios clínicos em todas as faixas etárias da população pediátrica em que a utilização do medicamento é provável (TURNER *et al.*, 2014; ZISOWSKY; KRAUSE; DINGEMANSE, 2010).

Em 2007, o *Food and Drug Administration Amendments Act*, enfatizou a necessidade de transparência na avaliação dos medicamentos pediátricos. Além disto, introduziu o *Pediatric Review Committee* para analisar a qualidade e consistência do ensaio clínico (TURNER *et al.*, 2014; ZISOWSKY; KRAUSE; DINGEMANSE, 2010). A *Food and Drug Administration*

Safety and Innovation Act, aprovado em 2012, é o marco regulatório que instituiu o *Pediatric Study Plans*, plano a ser desenvolvido pela indústria contemplando o esboço do ensaio clínico pediátrico e a solicitação de deferimento ou as justificativas de isenção parcial ou renúncia do ensaio clínico (TASSINARI, 2012).

1.3.2 Ações da European Medicines Agency (EMA)

A União Europeia, influenciada pelos marcos regulatórios dos EUA, também implementou estratégias de incentivo ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos. A Comissão Europeia reuniu-se, em 1997, e concluiu sobre a necessidade de reforçar a legislação, criando incentivos à realização de ensaios clínicos pediátricos a nível europeu (ZISOWSKY; KRAUSE; DINGEMANSE, 2010). A publicação do *guideline* “*Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population*” foi uma das principais iniciativas e entrou em vigor em 2002 (EMA, 2007).

Com o objetivo de propor soluções para o problema do uso de medicamentos não autorizados pelas crianças, foi publicado em 2002, o documento “*Better medicines for children - proposed regulatory actions on paediatric medicinal products*” inclui medidas de incentivo, requisitos regulamentares e sugestões de financiamento da pesquisa. Enfatiza que para se obter os melhores e mais seguros tratamentos para crianças em toda a Europa, a sociedade deve encontrar o equilíbrio certo entre incentivos e normas regulatórias (ZISOWSKY; KRAUSE; DINGEMANSE, 2010). Em 2006, publicou-se o *Paediatric Regulation* com os seguintes objetivos: melhorar a saúde das crianças na Europa; facilitar o desenvolvimento e a disponibilidade de medicamentos para as crianças; garantir que os medicamentos usados em crianças são de alta qualidade, investigados de acordo com as questões éticas e autorizados de forma adequada (TURNER *et al.*, 2014).

O *Paediatric Regulation* prevê a elaboração do “*Paediatric Investigation Plans*” (PIP). O plano de investigação é destinado a garantir que os dados necessários sejam obtidos através de estudos em crianças e visa fundamentar a autorização de um medicamento com indicação pediátrica (EMA, 2017). Além disso, especifica o tempo e as medidas propostas para avaliar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, em todas as faixas etárias da população pediátrica (EMA, 2017; TURNER *et al.*, 2014; ZISOWSKY; KRAUSE; DINGEMANSE, 2010). Para os medicamentos em que a pesquisa pediátrica não se justifica, o fabricante deve

encaminhar ao Comitê de Pediatria um pedido de isenção do PIP para avaliação (WIMMER *et al.*, 2014).

1.3.3. Ações da Organização Mundial de Saúde (OMS)

A OMS lançou, em 2007, a primeira lista de medicamentos essenciais para crianças, acompanhada de um levantamento sobre as necessidades de pesquisa nessa área, e de uma campanha cujo *slogan*, *Make Medicine Child Size*, visa chamar à atenção dos países para a necessidade de medicamentos seguros, efetivos e também adequados às crianças (TURNER *et al.*, 2014). Ampliando suas ações, a OMS publicou, em 2012, um documento sobre os aspectos a serem considerados no desenvolvimento de medicamentos para crianças (WHO, 2012).

1.4. Medicamentos pediátricos no Brasil

O registro de medicamentos no Brasil é regulamentado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e prevê a apresentação de extensa documentação técnica pela indústria farmacêutica para subsidiar a avaliação da eficácia, segurança e qualidade de um medicamento novo. A documentação é específica para cada categoria de medicamento (ANVISA, 2005; BRASIL, 2003; BRASIL, 2017; REDIGUIERI; DIAS; GRADIM, 2013).

Atualmente, o país não possui uma normatização específica para o registro de um medicamento novo destinado ao uso pediátrico. Portanto, na avaliação de medicamentos destinados às crianças são aplicados os mesmos critérios exigidos aos medicamentos para uso em adulto. Se um medicamento apresenta registro para uso adulto e o fabricante deseja ampliar o uso para as faixas etárias pediátricas, preservando a mesma indicação terapêutica, a normatização prevê a comprovação da segurança e da eficácia por meio da apresentação de estudo fase II. Esses estudos devem apresentar desfechos clínicos que comprovem a racionalidade da posologia definida para a população pediátrica alvo do registro, desde que o curso da doença e os efeitos do fármaco sejam suficientemente similares entre esta população e as já aprovadas (BRASIL, 2017).

A Política Nacional de Medicamentos estabelece ações para organização do acesso a garantia de disponibilidade de medicamentos, em formas farmacêuticas e em dosagens adequadas,

considerando a sua utilização por grupos populacionais específicos, como crianças e idosos (BRASIL, 1998). Entretanto, há investigações mostrando lacunas na disponibilidade de medicamentos e em formulações adequadas às necessidades do cuidado à criança no país (COSTA; REY; COELHO, 2009; GONÇALVES, CAIXETA, REIS, 2009).

Para minimizar o problema de medicamentos em formulações inadequadas às crianças é louvável a iniciativa dos laboratórios públicos ao desenvolverem formulações pediátricas de medicamentos, cujo impacto sanitário é significativo para o sistema de saúde. O Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco registrou uma formulação de benzinidazol em colaboração com o *Drugs for Neglected Diseases Initiative* tornando o único produtor mundial da formulação pediátrica para Doença de Chagas. Além disso, para atender as necessidades das crianças que vivem com HIV/AIDS, o Instituto de Tecnologia em Fármacos da Fundação Oswaldo Cruz desenvolveu uma associação em dose fixa combinada de lamivudina + zidovudina e nevirapina, na forma farmacêutica comprimido edulcorado dispersível em água, facilitando a administração e a adesão ao tratamento (BRASIL, 2017).

Estratégias de fomento ao registro de medicamentos pediátricos e ao desenvolvimento de formulações de medicamentos para crianças, semelhantes às implementadas em outros países e incentivadas pela OMS, não foram conduzidas pela Anvisa ou Ministério da Saúde. Entretanto, a perspectiva para os próximos anos é de melhoria na farmacoterapia das crianças, caso as recomendações e estratégias previstas no documento Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil, divulgado em 2017, sejam implementadas. O referido documento, publicado por um grupo de Trabalho do Ministério da Saúde, busca a ampliação da oferta, do acesso e do uso racional de medicamentos em crianças. As estratégias são multisetoriais abrangendo a pesquisa, a produção e todas as etapas do processo de utilização de medicamentos, ou seja, da prescrição à monitorização da segurança e efetividade. As ações relativas à utilização de medicamentos compreendem a atenção básica e a especializada de diferentes linhas e redes de cuidado à criança (BRASIL, 2017).

1.5 Investigações sobre medicamentos novos para crianças

Pesquisa sobre os medicamentos novos registrados pela EMA, no período de 1995 a 2001, identificou que 35% dos medicamentos eram destinados a crianças e que, apenas 11% foram registrados para crianças menores de dois anos. O grupo terapêutico dos medicamentos

lançados, no período do estudo, com maior frequência, foi agentes anti-infecciosos. Os medicamentos registrados com fundamentação em, no mínimo, um ensaio clínico foram 39 (83%) e 08 (17%) foram registrados sem nenhuma investigação pediátrica. Além, do número reduzido de medicamentos registrados para crianças, evidenciou-se ausência de medicamentos inovadores para oncologia e neurologia. A necessidade de ampliar o número de medicamentos investigados em crianças ficou evidente (CECI *et al.*, 2002).

Estabilidade na proporção de medicamentos registrados para crianças, ausência de inovações terapêuticas para pediatria e reduzido número para neonatos e lactentes foram detectados em investigação sobre os medicamentos de uso pediátrico lançados na Europa entre 1995-2005. Porém, em relação ao período de 1995 a 2001, houve aumento no número de medicamentos para tratamentos de doenças órfãs, cardíacas e neurológicas. É importante destacar o aumento do número de medicamentos com estudos clínicos e a tendência de ampliação com a consequente implementação das ações previstas no *Paediatric Regulation* (CECI *et al.*, 2006).

A disponibilidade de medicamentos novos para crianças, registrados nos Estados Unidos de 1998 a 2002, foi investigada e identificou-se que entre os 133 medicamentos registrados na FDA somente 5 (4%) apresentavam registros para uso pediátrico no momento do registro. Após três anos de lançamento no mercado o número de medicamentos com registro pediátrico elevou para 39 (29%). A maioria dos medicamentos eram registrados para crianças maiores de seis anos. A proporção de medicamentos inadequados para crianças foi da ordem de 30%. Os pesquisadores destacaram que a falta de formulações adequadas às crianças é uma questão preocupante, especialmente quando os medicamentos licenciados para crianças não estão em formulações adequadas. Ressaltaram a importância das indústrias farmacêuticas considerarem a carga de doenças das diferentes faixas etárias e delinearem medicamentos adequados às crianças (BALAKRISHNAN, 2006).

Estudo farmacoepidemiológico dos medicamentos lançados de 2003 a 2012, nos Estados Unidos, avaliou as informações referentes à farmacologia clínica incluídas no processo de registro submetido a FDA. Identificou-se 213 medicamentos registrados no período, sendo que 48 tinham indicação exclusiva para adultos. Entre os 165 medicamentos que apresentavam possível indicação pediátrica, apenas 47 (28%) apresentavam informações de

farmacologia clínica no momento do registro e o número de medicamentos para neonatologia com informações foi pequeno. Apenas 16 medicamentos receberam atualizações de dados de farmacologia clínica nas bulas. Concluiu-se que não houve aumento significativo de medicamentos com informações de farmacologia clínica pediátrica, apesar das iniciativas da FDA para ampliar a pesquisa e desenvolvimentos de medicamentos para crianças (SAMIEE-ZAFARGHANDY; MAZER-AMIRSHAHI; VAN DEN ANKER, 2014).

O atraso na aprovação e atualizações de bula dos medicamentos com informações pediátricas continua a ser proeminente em comparação com os de adultos, preservando a lacuna de conhecimento existente na farmacoterapia pediátrica (SAMIEE-ZAFARGHANDY; MAZER-AMIRSHAHI; VAN DEN ANKER, 2014).

O número elevado de medicamentos para menores de dois anos e recém-nascidos com indisponibilidade de informações sobre farmacologia clínica pediátrica é uma realidade que persiste na Europa e Estados Unidos, trazendo preocupações com a segurança da utilização em crianças dessas faixas etárias (CECI *et al.*, 2006; SAMIEE-ZAFARGHANDY; MAZER-AMIRSHAHI; VAN DEN ANKER, 2014). Ações integradas da indústria farmacêutica, academia, associações de pacientes e agência reguladora de medicamentos são prioritários para fomentar a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos para garantir que a farmacoterapia segura e efetiva seja uma constante na atenção à criança (SAMIEE-ZAFARGHANDY; MAZER-AMIRSHAHI; VAN DEN ANKER, 2014).

As investigações sobre medicamentos novos no Brasil não abordaram as particularidades dos diferentes grupos etários que usam medicamentos (GAVA *et al.*, 2010; VIDOTTI; CASTRO; CALIL, 2008). O uso *off label* de medicamentos por crianças em diferentes níveis de atenção têm sido descrito no país, evidenciando a presença de medicamentos que não atendem as necessidades das crianças (MARINHO; CABRAL, 2014). Almejando contribuir para o planejamento das ações de melhoria da farmacoterapia disponibilizada para as crianças no país, justifica-se a realização do presente estudo para investigar os medicamentos novos registrados no Brasil, no período de 2003 a 2013, na perspectiva da atenção à criança e considerando a carga de doença do país. Bem como analisar a adequação dos medicamentos à faixa etária pediátrica, segundo a abordagem de medicamentos centrados no paciente.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Analisar os medicamentos novos registrados no Brasil, no período de 2003 a 2013, em relação à adequação para a população pediátrica, a informação sobre segurança e a relação com a carga de doenças pediátricas.

2.2. Objetivos Específicos

- ✓ Identificar os medicamentos novos registrados no Brasil que apresentam indicação pediátrica;
- ✓ Verificar os medicamentos novos que apresentam alertas de segurança nacionais e/ou internacionais abrangendo a população pediátrica;
- ✓ Analisar a relação entre a carga de doença em crianças de 0 a 14 anos e o número de medicamentos novos;
- ✓ Analisar a adequação dos medicamentos às faixas etárias pediátricas.

3.1. Delineamento do estudo

Estudo de coorte retrospectiva que analisou os medicamentos novos registrados no Brasil, de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2013 e, em comercialização no Brasil, em janeiro de 2016, na perspectiva da atenção à criança.

3.2. Definições operacionais

3.2.1. *Medicamento novo*

No âmbito desta investigação, medicamento novo compreende os medicamentos registrados na Anvisa, no período de 1º de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2013, que abrangem uma nova entidade molecular de natureza sintética, semissintética ou biológica, e registrada no Brasil pela primeira vez.

Compreende-se que essa definição operacional assume uma característica levemente diferenciada quando comparada à legislação vigente no Brasil, com o intuito de facilitar comparações com estudos promovidos a nível internacional. De acordo com a legislação vigente, medicamentos novos são medicamentos inovadores, com ou sem patente, que são registrados no país pela primeira vez, avaliados pela Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos da Anvisa. As substâncias ativas que compõem esses medicamentos são moléculas novas, sintéticas ou semissintéticas, associadas ou não a outros princípios ativos, podendo conter uma substância ativa já registrada, porém, apresentando uma nova forma farmacêutica, uma nova concentração, nova indicação ou nova associação ainda não registrada (BRASIL, 2003; REDIGUIERI; DIAS; GRADIM, 2013).

3.2.2. *Fármaco first in class*

Refere-se ao primeiro fármaco com novo mecanismo de ação sobre um determinado alvo molecular, sem registro prévio no mercado (BUCKLE *et al.*, 2013).

3.2.3. *Estratificação etária*

As faixas etárias adotadas nesta investigação: recém-nascido prematuro (<37 semanas), recém-nascido a termo (≥ 37 semanas e <28 dias), lactente (≥ 28 dias e <2 anos), pré-escolar (≥ 2 e <6 anos), escolar (≥ 6 e <12 anos) e adolescente (≥ 12 anos e <19 anos) (WILLIAMS, 2012).

3.2.4. *DALY (Disability Adjusted Life of Years)*

O indicador DALY se apresenta como um indicador benéfico em saúde e tem a capacidade de aferir os anos de vida perdidos, seja por morte prematura (*Years of Life Lost* – Anos de vida perdidos por morte prematura), ou incapacidade (*Years Lived with Disability* – Anos de vida vividos com incapacidade) relacionando-os a uma expectativa de vida ideal. O Japão é identificado como o país de referência, por possuir entre as nações a maior esperança de vida (80 anos para homens e 82,5 anos para mulheres). Torna-se importante ter um país de referência, devido à possibilidade de comparação dos resultados. O indicador DALY exprime a carga de doença e tem a possibilidade de correlacionar, simultaneamente, o impacto da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos indivíduos (SCHRAMM *et al.*, 2004). No Brasil, o DALY das diferentes categorias de doenças para a população foi determinado pelo *Global Burden of Disease Study*, elaborado pela OMS, em 2015 (WHO, 2015). Tal estudo é promovido pela OMS para quantificar a carga de doenças e injúrias da população e alcançar informações de prevalência, incidência, gravidade, incapacidade e mortalidade de mais de 100 causas de doenças (PINHEIRO; PLAS; KRÄMER, 2011).

3.2.5. *Inovação terapêutica*

Inovação terapêutica, também denominada de valor terapêutico, indica o benefício adicional para o paciente de um novo tratamento quando comparado com as opções disponíveis, incorporando a inter-relação de eficácia, segurança e comodidade (LEXCHIN *et al.*, 2014).

3.2.6. *Alerta de segurança*

Alerta de segurança é o alerta realizado através de documentos ou outra forma de comunicação, que contém informações sobre a segurança de um medicamento e é amplamente divulgado para profissionais de saúde e público em geral (HEEMSTRA *et al.*, 2010).

Neste estudo serão considerados alertas de segurança todos os informes, alertas e cartas ao profissional de saúde, referentes a medicamentos, divulgados no *site* da Anvisa, na área de farmacovigilância, em documentos disponibilizados no *site* da OMS, em *WHO Drug Information*, seção que fornece uma visão geral de temas de relevância atual relacionadas com o desenvolvimento de medicamentos e sua regulação e documentos disponibilizados no *site* da FDA.

3.2.7. *Adequação pediátrica do medicamento*

O medicamento é adequado a uma faixa pediátrica específica se apresenta as seguintes características: adequação da forma farmacêutica à faixa pediátrica alvo, capacidade de fornecer a dose adequada e ausência de excipiente com risco potencial a criança (VAN RIETNALES, 2011).

3.2.8. *Condição pediátrica crônica complexa*

Qualquer condição médica em que é esperada uma duração da patologia de pelo menos 12 meses, exceto quando o paciente evolui para óbito, e também que essa comprometa algum sistema orgânico ou órgão o suficiente para necessitar de cuidados de uma especialidade pediátrica e, provavelmente, de hospitalização em hospital de cuidados terciários (FEUDTENER; CHRISTAKIS; CONNELL, 2000).

3.2.9. *Medicamento órfão*

Medicamentos órfãos são medicamentos indicados para o tratamento, prevenção ou diagnóstico de doenças raras, sendo, por isso, utilizados por uma população menor, em contraste aos outros medicamentos. Esses medicamentos são, muitas vezes, destinados a

doenças graves ou crônicas, para as quais não há tratamento adequado previamente aprovado (HEEMSTRA *et al.*, 2010).

3.3 Procedimentos para coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por meio de pesquisa em bases de dados, consulta à bula dos medicamentos, publicações técnico-científicas e registros oficiais de agências reguladoras internacionais e nacionais, do Ministério da Saúde e da OMS referente ao registro de medicamentos novos entre janeiro de 2003 a dezembro de 2013.

3.3.1. *Instrumentos de coleta de dados*

No sentido de operacionalizar a coleta de dados estruturou-se um instrumento com a finalidade de alcançar os objetivos assumidos para a pesquisa. Esse instrumento foi constituído de um questionário, cuja versão é apresentada no Apêndice A e consta de cinco seções:

- 1. Características do medicamento** - Informações sobre o registro: data do registro em agências reguladoras (FDA, EMA, ANVISA ou outra agência); Registro como medicamento órfão; Características do fármaco: *first in class*, *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) terceiro nível – subgrupo farmacológico, natureza do fármaco (química ou biológica); Grau de inovação terapêutica: classificação do fármaco quanto ao grau de inovação, segundo Motola *et al.* (2004), como inovação: importante, moderada, modesta, farmacológica ou tecnológica; Via de administração do medicamento; Forma Farmacêutica disponível no Brasil.
- 2. Indicação pediátrica** – Indicação segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde - 10ª Revisão (CID-10); Indicação em condições crônicas complexas em pediatria; Indicação Pediátrica no Exterior: explicita dados sobre os medicamentos novos segundo informações das agências reguladoras internacionais (FDA, EMA, outras agências); Indicação Pediátrica no Brasil: explicita dados sobre os medicamentos novos, segundo informações da Anvisa; Divergência Brasil X Exterior: fornece

dados relacionados as informações divergentes entre as agências reguladoras internacionais e nacionais sobre o aspecto da indicação pediátrica e faixa etária.

3. **Adequação dos medicamentos à faixa etária pediátrica** – abrangendo a avaliação da adequação da forma farmacêutica, a avaliação da capacidade de fornecer a dose adequada e a adequação à faixa etária.
4. **Excipientes** – identifica os excipientes com risco de dano à criança presentes na formulação do medicamento.
5. **Segurança do medicamento pós-comercialização na faixa pediátrica** – compreendem as variáveis categóricas referentes aos alertas de segurança no Brasil e no exterior e as variáveis quantitativas sobre a data do alerta no exterior e/ou Brasil.

3.3.2. *Variáveis de estudo*

Variável dependente: medicamento novo com indicação pediátrica registrado de 2003 a 2013.

Variáveis independentes: classe terapêutica, grau de inovação, *first in class*, medicamento órfão, origem do fármaco (química ou biológica), faixa etária, indicação, condição crônica complexa pediátrica, alerta de segurança, adequação à faixa etária pediátrica, presença de excipiente com risco de dano a criança.

3.3.3. *Operacionalização da coleta de dados*

Identificação dos medicamentos registrados no Brasil de 2003 a 2013

A identificação dos medicamentos registrados no Brasil de 2003 a 2013 foi realizada em uma etapa prévia do projeto. Esta investigação se insere no Projeto de Pesquisa “Medicamentos Novos registrados no Brasil de 2003 a 2013: análise do valor terapêutico e da segurança”. A coleta de dados dessa dissertação abrangeu as variáveis relativas ao uso pediátrico dos medicamentos.

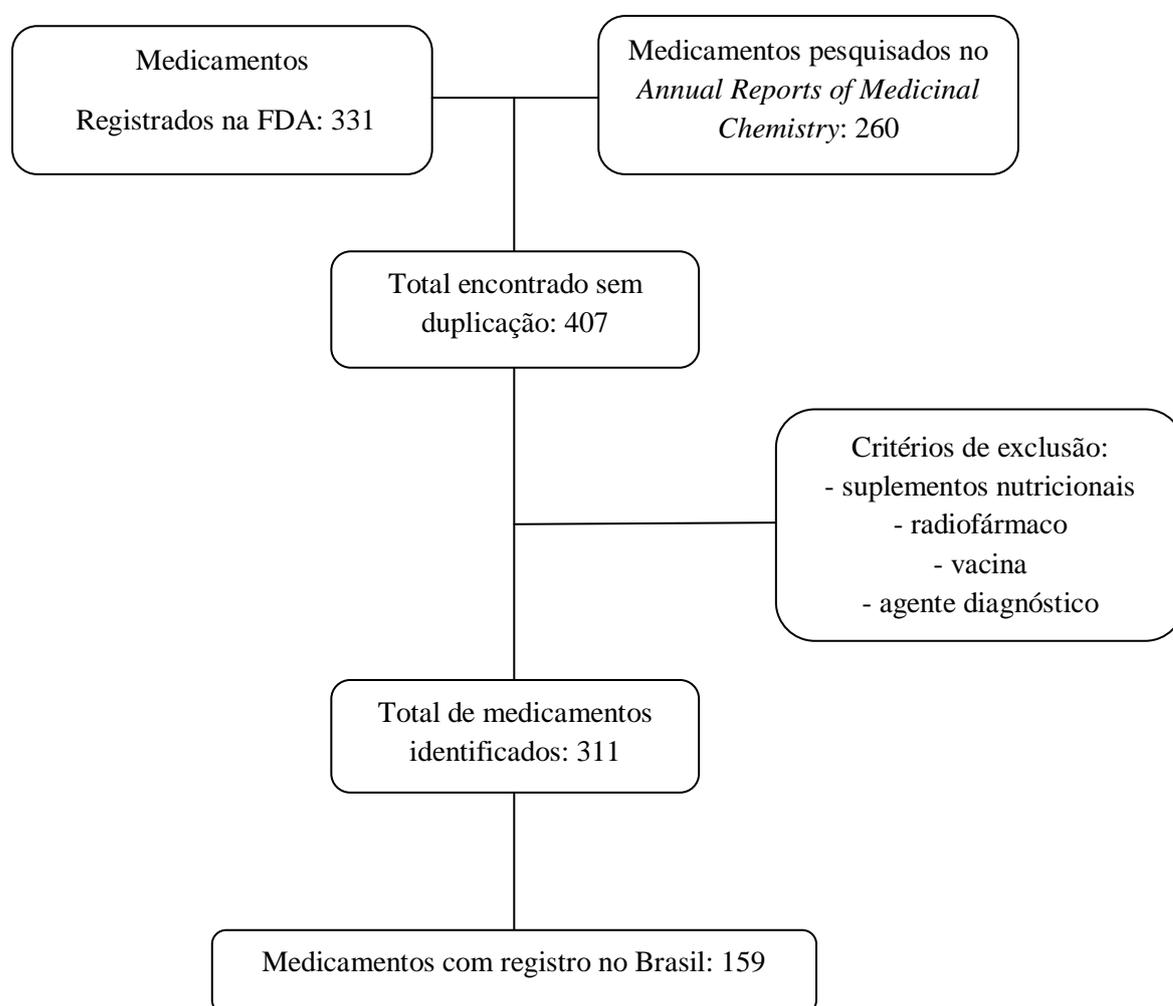
Constituição da coorte de medicamentos

A coorte retrospectiva incluiu medicamentos novos registrados pela Anvisa, a autoridade responsável pela aprovação de medicamentos no Brasil, entre janeiro de 2003 e dezembro de 2013 (BOTELHO, 2015; BOTELHO, 2017). Essa coorte foi definida após a identificação dos medicamentos novos lançados em outros países, durante o período da pesquisa, pois no Brasil, o *site* da Anvisa não apresenta a funcionalidade de consulta por medicamento novo, conseqüentemente, foi necessário realizar a identificação dos fármacos novos lançados no exterior. Os medicamentos novos registrados nos Estados Unidos, neste intervalo de tempo do estudo, foram identificados no banco de dados *Drugs @ FDA*. Utilizou-se "*To Market, To Market*" artigos de revisão publicados por *Annual Reports in Medicinal Chemistry* para identificar os medicamentos novos registrados em outros países. Para verificar se os medicamentos novos lançados no exterior possuíam registro no Brasil, consultou-se a seção de publicações da Anvisa, no Diário Oficial da União, no *site* da Imprensa Nacional. Os medicamentos foram pesquisados pelo nome do fármaco, adotando a denominação comum brasileira (BOTELHO, 2015; BOTELHO, 2017). Identificou-se na lista de preços de medicamentos de janeiro de 2016, publicada pela Anvisa, os medicamentos que estavam ainda em comercialização no Brasil (ANVISA, 2016a). Foram excluídos da coorte suplementos nutricionais, radiofármacos, vacinas e agentes diagnósticos (BOTELHO, 2015; BOTELHO, 2017). Dessa coorte foram provenientes os medicamentos novos com registro no Brasil no período de 2003 a 2013, conforme fluxograma na página seguinte. (Figura 1)

As informações relativas a cada medicamento incluído na coorte foram coletadas nos documentos disponíveis no *site* da FDA e nas informações dos capítulos "*To Market, To Market*" do *Annual Reports of Medicinal Chemistry*. Os seguintes documentos da FDA foram consultados: *Medical Review, Chemistry Review, Pharmacology Review e Approval Letter* disponíveis nas seções *Approval History, Letters, Reviews, e Related Documents* (BOTELHO, 2015; BOTELHO, 2017). Identificaram-se também as seguintes características dos fármacos que são de interesse para a presente investigação: ano de aprovação, nome do fármaco, medicamento órfão, *first in class*, indicação principal, local de registro e natureza do processo de obtenção do fármaco (químico ou biológico), consultando a base de dados da FDA e os artigos de revisão "*To Market, To Market*" (BOTELHO, 2015; BOTELHO, 2017).

Os medicamentos foram classificados de acordo com o terceiro nível terapêutico farmacológico da classificação ATC - Organização Mundial de Saúde (WHO, 2014a). Para avaliação da inovação terapêutica empregou-se o algoritmo de Motola *et al.*, que classifica os medicamentos como: importantes, moderados, modestos, farmacológicos e tecnológicos (MOTOLA *et al.*, 2004). Os estudos clínicos que fundamentaram o registro dos medicamentos novos na FDA e as informações publicadas nos artigos de revisão "To Market, To Market" foram utilizados para determinar o grau de inovação terapêutica.

Figura 1: **Processo de Identificação de medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013**



(BOTELHO, 2015)

Identificação dos medicamentos com registro pediátrico

Verificou-se o registro como medicamento pediátrico na Anvisa e a indicação terapêutica dos medicamentos incluídos na coorte e em comercialização no Brasil em janeiro de 2016, consultando o Bulário Eletrônico da Anvisa (ANVISA, 2016b). Quando a bula não estava disponível no site da Anvisa solicitou-se ao laboratório fabricante por email.

A indicação pediátrica no momento do registro no exterior, a inclusão de indicação pediátrica e a expansão de faixa etária para criança após o registro foram pesquisadas nos seguintes documentos da FDA: *Medical Review, Pharmacology Review e Approval Letter*, disponíveis nas seções *Approval History, Letters, Reviews e Related Documents* ou no *European public assessment reports e Summary of Product Characteristics* da *European Medicine Agency* (FDA, 2016; EMA, 2016). Adotou-se essa estratégia porque a Anvisa não disponibiliza os documentos que fundamentam o registro de um medicamento novo. Determinou-se o tempo, em meses, para inclusão dessas informações relativas ao uso pediátrico no exterior.

A indicação principal dos novos medicamentos foi classificada segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), empregando os três primeiros caracteres do CID-10 (WHO, 2014b). As indicações para Condições Crônicas Pediátricas Complexas foram classificadas segundo a *Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: updated for ICD-10* (FEUDTNER *et al.*, 2014).

Identificou-se entre os medicamentos registrados como de uso exclusivo em adulto, aqueles com potencial interesse para indicação pediátrica, considerando, além da ocorrência da doença nessa faixa etária, a possibilidade de aplicação do mecanismo de ação da classe terapêutica do fármaco em condições clínicas de interesse pediátrico, como por exemplo, os medicamentos classificados nos grupos B01A, C10A, G04B, N03A, N06A, R03A; para validar essa classificação pesquisou-se a presença de ensaios clínicos envolvendo crianças com fármacos desses grupos na base de dados da Anvisa e do *Clinical Trials* (ANVISA, 2016c; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2016). Em relação aos antineoplásicos dos grupos L01B, L01C, L01X, L03A, L04A considerou-se os de potencial interesse pediátrico.

Análise da relação entre a carga de doença e o número de medicamentos

As indicações dos medicamentos foram correlacionadas com as categorias de doenças do sistema de classificação definido no *Global Burden of Disease Study* de 2015 (WHO, 2017a). O estudo é desenvolvido pela OMS para quantificar a carga de doenças da população e obter informações de prevalência, incidência, gravidade, incapacidade e mortalidade de mais de 100 causas de doenças. O DALY das diferentes categorias de doenças para a população brasileira de 0-14 anos foi coletado na tabela *Estimated DALYs ('000) by cause, sex and WHO Member State (1), 2015* (WHO, 2017b).

Avaliação da adequação do medicamento à faixa etária pediátrica

A avaliação para adequação da forma farmacêutica à faixa etária pediátrica foi realizada considerando as apresentações farmacêuticas comercializadas no Brasil em 2016. As informações sobre as formas farmacêuticas dos medicamentos foram coletadas na lista de preços de medicamentos, disponível no *site* da Anvisa (ANVISA, 2016a). Para essa análise foram utilizados dois critérios que, por fim, foram associados para definir a condição de adequação do medicamento.

A avaliação da adequação da forma farmacêutica às faixas pediátricas foi realizada empregando os critérios definidos pela EMA no documento *Reflection Paper: Formulations of Choice for The Paediatric Population* (EMA, 2006). Os critérios foram desenvolvidos empregando um matriciamento dos seguintes fatores: faixa etária estratificada, segundo Willians (2012), forma farmacêutica e via de administração considerando a adequação em pediatria (Anexo A). A adequação do medicamento considerando o matriciamento foi definida em uma escala tipo *likert*. Para crianças menores de 12 anos a escala é estruturada em 1. inadequado, 2. adequado com problemas, 3. adequado mas não preferível, 4. boa adequação, 5. excelente adequação. Para adolescentes a escala é: 1. inaceitável, 2. aceitável sob reserva, 3. aceitável, 4. preferida, 5. forma farmacêutica de escolha (EMA, 2006). Nessa investigação classificou-se um medicamento como adequado quando a forma farmacêutica, considerando a faixa pediátrica para o qual estava registrado, apresentou pontuação superior a 3 para crianças menores de 12 anos e superior a 2 para adolescentes.

Avaliou-se, também, a capacidade do medicamento, na forma farmacêutica que é comercializado, fornecer a dose recomendada. Essa avaliação foi realizada segundo Fontan, Mille, Brion (2004), que classifica como inadequação: forma farmacêutica sólida - necessidade de divisão para obter a dose adequada; forma farmacêutica líquida - necessidade de administração de volume do medicamento menor que 1 ml. Todas as demais formas farmacêuticas foram consideradas aptas a fornecer a dose exata necessária à criança. A avaliação de adequação foi realizada considerando a dose prescrita para crianças prevista na bula. Para os medicamentos, cuja dose era expressa em mg/kg, empregou-se os pesos de referência para cada faixa etária de acordo com as curvas preconizadas pela OMS para o peso ideal de crianças, considerando os limites inferiores da faixa etária (WHO, 2006).

Nessa investigação um medicamento foi classificado apropriado à faixa etária pediátrica (*age appropriateness*) se preencheu o critério de adequação para forma farmacêutica e também para capacidade de fornecer a dose exata.

Análise de Excipientes

Identificou-se nas bulas das especialidades farmacêuticas dos medicamentos com indicação pediátrica a presença dos seguintes excipientes farmacêuticos com potencial de causar dano em crianças: Antioxidantes: sulfitos; Agentes solubilizantes: polisorbato, ciclodextrina; Conservantes antimicrobianos: parabenos (propilparabeno, etilparabeno, metilparabeno), benzoatos (álcool benzílico, ácido benzoico, benzoato de sódio), cloreto de benzalcônio; Diluente: lactose; Edulcorantes: aspartame sorbitol, sacarina; Solventes: etanol, propilenoglicol e óleo de amendoim. A seleção dos excipientes farmacêuticos com potencial de causar dano em crianças foi fundamentada nos seguintes autores: Fabiano; Mameli; Zuccotti, 2011; Ursino *et al.*, 2011; Nellis *et al.*, 2015; Valeur *et al.*, 2017; Van Riet-Nales *et al.*, 2017.

Análise dos alertas de segurança

Alertas de segurança pós-comercialização, específicos para a faixa etária pediátrica, publicados até 30 de outubro de 2016 foram investigados pesquisando: a base de dados *Drug Safety and Availability*, disponível no *site* da FDA, as informações disponíveis no *site* da Anvisa – Área de Farmacovigilância (ANVISA, 2016d) e a publicação *WHO Drug*

Information acessada no *site* da OMS (WHO, 2016). Registrou-se o tempo, em meses, entre aprovação do medicamento e a publicação do primeiro alerta de segurança, relacionado com a faixa etária pediátrica no Brasil e no Exterior. A justificativa para publicação do alerta de segurança pós-comercialização também foi registrada.

3.4 Banco de dados

Os dados coletados resultaram em um conjunto de informações que foi digitado em um banco de dados no programa Epidata 3.1, mediante dupla digitação.

3.5 Análise estatística

Para variáveis de natureza categórica realizou-se cálculo de frequências e proporções. As variáveis quantitativas foram descritas apresentando medidas de tendência central e de variabilidade. A normalidade foi avaliada através dos testes de Kolmogorov-Sminorv e Shapiro Wilk, considerando valor- $p < 0,05$ estatisticamente significativo. A associação entre número de medicamentos novos com indicação pediátrica e o indicador DALY foi verificada por correlação, empregando o coeficiente de Spearman, considerando valor $p < 0,05$. O programa *Statistical Package for the Social Sciences* - SPSS para *Windows*, versão 21.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois), foi utilizado para realizar as análises estatísticas.

4.1. Artigo 1 - Submetido ao periódico European Journal of Clinical Pharmacology (Anexo B - Comprovante de Submissão e Apêndice B - Artigo Submetido)

TÍTULO: Medicamentos novos registrados no Brasil no período 2003 – 2013: uma análise na perspectiva da saúde da criança

AUTORES:

Castro, Jaqueline Silveira Xavier¹; Botelho, Stephanie Ferreira²; Martins, Maria Auxiliadora Parreiras³; Vieira, Liliana Batista⁴; Reis, Adriano Max Moreira^{5*}.

1. Mestranda. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.
Endereço: Av. Professor Alfredo Balena nº 110, Bairro: Santa Efigênia.
Belo Horizonte. Brasil. CEP: 30130-100

2. Farmacêutica. Hospital Risoleta Tolentino Neves.
Endereço: Rua das Gabirobas, 01, Vila Clóris. Belo Horizonte. Brasil.
Cep: 31.744-012.

3. PhD. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.
Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627. Pampulha, Belo Horizonte. Brasil.
CEP: 31.270-901

4. PhD. Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alfenas.
Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700. Centro. Alfenas. Brasil.
CEP: 37130-001

5*. PhD. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.
Endereço: Av. Antônio Carlos 6627 Pampulha, Belo Horizonte. Brasil.
CEP: 31.270-901 Telefone: 55 (31) 3409-6943

E-mail: amreis@outlook.com

*Autor Correspondente

RESUMO:

Objetivos: Analisar os medicamentos novos registrados no Brasil, no período de 2003 a 2013, na perspectiva da atenção à criança e considerando a carga de doenças do país. *Métodos:* Estudo de coorte retrospectiva incluindo medicamentos novos registrados pela Anvisa entre 2003 e 2013. As indicações dos medicamentos foram relacionadas com o *Disability-Adjusted Life Year (DALY)* do *Global Burden of Disease Study* de 2015. Associação entre o número de medicamentos novos e o DALY foi determinada pelo coeficiente de *Spearman*. Alertas de segurança pós-comercialização específicos da população pediátrica foram identificados no Boletim WHO *Drug Information* e no site de agências reguladoras de medicamentos. *Resultados:* Na coorte foram incluídos 134 medicamentos novos e 46 (34,3%) apresentavam indicação pediátrica. Não foi evidenciada relação entre a carga de doenças de crianças no Brasil e o número de medicamentos pediátricos. Os dados de alertas de segurança associados à população pediátrica publicados após o registro dos medicamentos novos foram escassos. *Conclusões:* O presente estudo demonstrou que o número de medicamentos novos lançados no Brasil com indicação pediátrica, no momento do registro, foi pequeno, refletindo os desafios internacionais do desenvolvimento de medicamentos eficazes e seguros para crianças. Não há relação entre o número de medicamentos novos e a carga de doença. A publicação de alertas de segurança pós-comercialização precisa ser ampliada, reduzindo os riscos de reações adversas e aumentando o conhecimento sobre a segurança do medicamento.

PALAVRAS-CHAVE: Medicamentos novos. Aprovação de medicamentos. Pediatria. Alerta de segurança. Carga de doença.

INTRODUÇÃO:

O medicamento é uma importante tecnologia sanitária na atenção à saúde da criança [1]. Apesar da ampla utilização dos medicamentos na prevenção, tratamento e diagnóstico das doenças pediátricas, é escassa a disponibilidade de medicamentos adequados às necessidades das crianças e com informações fundamentadas em evidências oriundas de pesquisa clínica para garantir a utilização com efetividade e segurança [1,2,3]. Os desafios éticos e metodológicos relacionados ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos, aliados às considerações da indústria farmacêutica sobre tamanho do mercado e lucratividade determinam esse cenário que é comum a vários países [3,4].

Profissionais de saúde, comprometidos com a oferta de cuidado seguro e de qualidade às crianças, reconhecem a necessidade da disponibilidade de medicamentos validados cientificamente. Nesse contexto, é crescente a preocupação com o incentivo ao desenvolvimento de investigações nos diferentes domínios da farmacologia clínica pediátrica e com a formação de recursos humanos para pesquisa e ensino nessa área [2,5]. As pesquisas clínicas devem ser promovidas e incentivadas observando a carga de doenças das crianças nos países. Essa estratégia contribuirá para ampliar as alternativas terapêuticas para tratamento de doenças prevalentes em crianças, incluindo as doenças tropicais negligenciadas no caso de países de rendas baixa e média [6,7].

Ampliar a oferta de medicamentos adequados, seguros e que atendam as necessidades terapêuticas das crianças é uma iniciativa em curso na Europa e nos Estados Unidos, ao longo da última década. Nos Estados Unidos, pode destacar-se as legislações *Pediatric Research Equity Act and The Best Pharmaceutical for Children Act* e na União Europeia a *EU Paediatric Regulation* [8,9,10]. Poucas legislações e iniciativas regulatórias visando facilitar o desenvolvimento de medicamentos pediátricos e reduzir o uso *off label* têm sido implementadas em outros países [11]. A Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou, em 2007, a campanha “*Make Medicines Child Size*” direcionada a melhoria da pesquisa, regulação e do acesso aos medicamentos pediátricos [8].

No Brasil, até o momento não há uma política de estímulo à pesquisa clínica direcionada a população pediátrica e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) não apresenta uma regulamentação específica para registro de medicamentos para crianças. E ainda as investigações sobre medicamentos novos no Brasil não abordaram as particularidades das diferentes faixas etárias [12,13]. Consta-se também o uso *off label* de medicamentos em crianças em diferentes níveis de atenção tem sido descrito no país [14]. Neste cenário, o presente estudo visa analisar os medicamentos novos registrados no Brasil, no período de 2003 a 2013, na perspectiva da atenção à criança e considerando a carga de doença do país.

MÉTODOS:

Este estudo de coorte retrospectiva incluiu medicamentos novos registrados pela Anvisa, a autoridade responsável pela aprovação de medicamentos no Brasil, entre janeiro de 2003 e

dezembro de 2013. A definição da coorte investigada foi detalhada em um estudo prévio [15]. A coorte foi definida após a identificação dos medicamentos novos lançados em outros países durante o período da pesquisa e que foram aprovados concomitantemente pela Anvisa. Os medicamentos novos registrados nos Estados Unidos neste intervalo de tempo do estudo foram identificados no banco de dados *Drugs @ FDA*. Utilizou-se "*To Market, To Market*" artigos de revisão publicados por *Annual Reports in Medicinal Chemistry* para identificar os medicamentos novos registrados em outros países. Para verificar se os medicamentos novos lançados no exterior possuíam registro no Brasil, consultou-se a seção de publicações da Anvisa, no Diário Oficial da União, no *site* da imprensa nacional. Os medicamentos foram pesquisados pelo nome do fármaco, adotando a denominação comum brasileira [15]. Identificou-se na lista de preços de medicamentos de janeiro de 2016, publicada pela Anvisa, os medicamentos que estavam ainda em comercialização no Brasil [16]. Na presente investigação foram analisados os medicamentos registrados de 2003 a 2013 e com comercialização mantida em janeiro de 2016.

Os medicamentos foram classificados de acordo com o terceiro nível terapêutico farmacológico da classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC) da OMS [17]. Identificaram-se também as seguintes características dos fármacos: *first class*, fármaco órfão, químico ou biológico, consultando a base de dados da *Food Drug Administration* (FDA) e os artigos de revisão "*To Market, To Market*" [15].

Para avaliação da inovação terapêutica, empregou-se o algoritmo de Motola *et al* (2004), que classifica os medicamentos como importantes, moderados, modestos, inovação farmacológicas e inovação tecnológica [18]. Os estudos clínicos que fundamentaram o registro dos medicamentos novos na FDA e as informações publicadas nos artigos de revisão "*To Market, To Market*" foram utilizados para determinar o grau de inovação terapêutica.

Verificou-se o registro para uso pediátrico do medicamento na Anvisa e a indicação terapêutica consultando o Bulário Eletrônico da Anvisa [19]. Quando a bula não estava disponível no *site* da Anvisa solicitou-se ao laboratório fabricante, por email.

A indicação pediátrica no momento do registro no exterior, a inclusão de indicação pediátrica e a expansão de faixa etária para medicamento de uso pediátrico após o registro foram

pesquisadas nos seguintes documentos da FDA: *Medical Review*, *Pharmacology Review* e *Approval Letter*, disponíveis nas seções *Approval History*, *Letters*, *Reviews* e *Related Documents* ou no *European public assessment reports* e *Summary of Product Characteristics* da *European Medicine Agency* [20,21]. Adotou-se essa estratégia, porque a Anvisa não disponibiliza os documentos que fundamentam o registro de um medicamento novo. Determinou-se o tempo, em meses, para inclusão dessas informações relativas ao uso pediátrico no exterior.

A indicação principal dos medicamentos foi classificada segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), empregando os três primeiros caracteres do CID-10. As indicações dos medicamentos foram relacionadas com as categorias de doenças do sistema de classificação definido no *Global Burden of Disease Study* de 2015 [22,23]. O estudo é desenvolvido pela OMS para quantificar a carga de doenças da população e obter informações de prevalência, incidência, gravidade, incapacidade e mortalidade de mais de 100 causas de doenças. O *Disability-Adjusted Life Year* (DALY) das diferentes categorias de doenças para a população brasileira de 0 - 14 anos foram coletados na tabela *Estimated DALYs ('000) by cause, sex and WHO Member State (1), 2015* [23].

Classificou-se também os medicamentos em relação à indicação para Condições Crônicas Pediátricas Complexas empregando o *Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: updated for ICD-10* [24].

Identificou-se entre os medicamentos registrados como de uso exclusivo em adulto, aqueles com potencial interesse para indicação pediátrica considerando além da ocorrência da doença nessa faixa etária, a possibilidade de aplicação do mecanismo de ação da classe terapêutica do fármaco em condições clínicas de interesse pediátrico, como por exemplo, os medicamentos classificados nos grupos B01A, C10A, G04B, N03A, N06A, R03A. Para validar essa classificação pesquisou-se a presença de ensaios clínicos envolvendo crianças com fármacos desses grupos na base de dados da Anvisa e da *Clinical Trials* [25,26]. Os antineoplásicos dos grupos L01B, L01C, L01X, L03A, L04A foram considerados de potencial interesse pediátrico.

Alertas de segurança pós-comercialização específicos para a faixa etária pediátrica publicados até 30 de outubro de 2016, foram investigados pesquisando: a base de dados *Drug Safety and Availability*, disponível no *site* da FDA, as informações disponíveis no *site* da Anvisa – Área de Farmacovigilância [27] e a publicação *WHO Drug Information* acessada no *site* da OMS [28]. Registrou-se o tempo, em meses, entre aprovação do medicamento e a publicação do primeiro alerta de segurança relacionado com a faixa etária pediátrica no Brasil e no Exterior. A justificativa para publicação do alerta de segurança pós-comercialização também foi registrada.

Análise Estatística

Para variáveis de natureza categórica realizou-se cálculo de frequências e proporções. As variáveis quantitativas foram descritas apresentando medidas de tendência central e de variabilidade. A normalidade foi avaliada através dos testes de Kolmogorov-Sminorv e Shapiro Wilk, considerando valor- $p < 0,05$ estatisticamente significativo. A associação entre número de medicamentos novos com indicação pediátrica e o indicador DALY foi verificada por correlação empregando o coeficiente de *Spearman*, considerando valor- $p < 0,05$. O programa *Statistical Package for the Social Sciences SPSS para Windows*, versão 21.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) foi utilizado para realizar as análises estatísticas.

RESULTADOS:

No período de janeiro de 2003 a dezembro de 2013, 159 medicamentos novos foram registrados no Brasil. Entretanto, 25 medicamentos tiveram sua comercialização interrompida no país após o registro. Portanto, a coorte investigada consistiu de 134 medicamentos novos que estavam em comercialização em janeiro de 2016. No momento do registro no exterior 110 (82,1%) desses medicamentos receberam indicações exclusivamente para adulto e 24 (17,9%) para uso pediátrico e adulto. Nenhum dos medicamentos possuía indicação específica para criança. Para nove medicamentos com registros pediátricos identificou-se a inclusão de informações pediátricas adicionais relacionadas à expansão de faixa etária e para um a adição de nova indicação pediátrica. Após o registro, entre os 110 medicamentos novos sem indicação pediátrica, 22 receberam inclusão de indicação pediátrica, sendo que seis desses

obtiveram expansão de faixa etária. O número de medicamentos com indicação pediátrica incluídos na coorte foi 46 (34,3%) (Figura 1).

ENTRA FIGURA 1

Em relação à indicação, os 110 medicamentos com registros exclusivamente para adultos, 6 eram indicados para condição clínica específica de adultos e 30 medicamentos apresentavam potencial indicação pediátrica considerando o mecanismo de ação do fármaco.

Dos 46 medicamentos, apenas 37 tinham indicação pediátrica em bulas brasileiras registradas na Anvisa. Os nove medicamentos que tinham registro pediátrico no exterior e não tinham registro no Brasil são: anidulafungina, aprepitanto, duloxetina, denosumabe, eltrombopag, maleato de asenapina, etravirina, palonosetrona, dexlansoprazol.

Em relação às características dos 46 medicamentos pediátricos, 31(67,4%) eram fármacos químicos, 15 (32,6%) eram fármacos biológicos, 11 (23,9%) eram *first in class*, 5 (10,9%) eram medicamentos órfãos. Quanto ao grau de inovação terapêutica, 21 (45,7%) foram classificados como farmacológicos, 10 (21,7%) moderados, 9 (19,6%) importantes. Os fármacos mais frequentes eram dos seguintes grupos ATC: A (aparelho digestivo e metabolismo, 26,1%), J-(anti-infecciosos para uso sistêmico, 21,7%), L (antineoplásico e imunomoduladores, 13%) e R (sistema respiratório, 10,9%). As classificações ATC dos 46 fármacos estão apresentadas na Tabela 1.

ENTRA TABELA 1

As principais indicações pediátricas dos 46 medicamentos novos segundo o CID-10 foram algumas doenças infecciosas e parasitárias (10, 21,7%), doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (10, 21,7%), doenças do aparelho respiratório (5, 10,9%), transtornos mentais e comportamentais (4, 8,7%), doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo (4, 8,7%). Para 16 (34,8%) medicamentos a indicação era uma condição crônica complexa pediátrica.

ENTRA TABELA 2

Não foi identificado evidência de relação entre a carga de doença de crianças menores de 15 anos no Brasil e o número de medicamentos pediátricos ($\rho=0,272$ $p=0,448$). A Tabela 3 apresenta o número de medicamentos novos lançados no Brasil com indicação pediátrica e a carga de doenças para crianças de 0-14 anos segundo *Global Burden of Disease Study* de 2015, evidenciando ausência de medicamentos para infecções respiratórias, condições maternas, condições neonatais, deficiências nutricionais e anomalias congênitas.

ENTRA TABELA 3

As inclusões de indicações pediátricas foram principalmente para os medicamentos empregados no tratamento para HIV (n=5), neoplasia (n=3), artrite juvenil (n=4) e transtornos mentais e comportamentais (n=4). O tempo para inclusão de indicação pediátrica após o registro foi de no mínimo 10 meses e máximo de 149 meses, com uma média de 66,8 meses e desvio padrão 36,1 meses.

Os dados de alertas de segurança associados à população pediátrica, publicados após o registro dos medicamentos novos, foram identificados para quatro medicamentos. O adalimumabe apresentou alerta de riscos de malignidade, infecção e tuberculose fúngica, e a lisdexanfetamina de risco cardiovascular. Esses alertas foram publicados tanto no Brasil como no exterior. Para duloxetine identificou-se alerta de risco de suicídio em adolescentes e para dexlanprazol risco de hipomagnesemia, os quais foram publicados somente no exterior, porque não se tem esses medicamentos registrados com indicação pediátrica no Brasil. O tempo entre a aprovação e o primeiro alerta internacional variou de 26 a 79 meses, com uma média de 48,8 meses e um desvio-padrão de 24,1 meses. No Brasil, o tempo entre a aprovação da Anvisa e o primeiro alerta variou de 23 a 34 meses, com uma média de 28,5 meses e um desvio-padrão de 7,8 meses.

DISCUSSÃO:

A análise dos medicamentos novos registrados de 2003 a 2013 no Brasil mostrou que a incorporação de medicamentos no mercado farmacêutico não considera as necessidades e especificidades das crianças, pois se observou pequeno o número de medicamentos com indicação pediátrica no momento do registro associado a baixo o número de incorporações de

informações adicionais ou de indicação pediátrica no pós-registro. Salienta-se que, nenhum medicamento apresentava indicação pediátrica exclusiva. Esse cenário é preocupante, porque crianças com condições clínicas diversas e das diferentes faixas etárias ficam privadas de acesso a inovações terapêuticas [29], que podem contribuir para um tratamento efetivo, evitar a evolução das doenças para estágios avançados e promover a melhoria da qualidade de vida.

Para interromper com a designação das crianças como órfãos da terapêutica e promover o acesso a medicamentos efetivos, seguros e adequados, foram elaboradas em vários países, especialmente nos Estados Unidos e na União Europeia, legislações e políticas públicas de incentivo a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos pediátricos. Entretanto, o impacto dessas ações ainda é pequeno, pois uma avaliação dos medicamentos registrados de 2003 a 2012 na FDA também não evidenciou aumento significativo do registro de medicamentos novos com informação pediátrica [10]. Na Europa, após nove anos da *EU Pediatric Regulation*, os avanços em prol do desenvolvimento de medicamentos pediátricos também são incipientes, entretanto a expectativa é de que, no futuro, alcance um mercado com medicamentos melhores e mais seguro para população pediátrica [30].

No Brasil, as ações governamentais para o incentivo à pesquisa e ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos são incipientes, o que pode explicar a baixa disponibilidade de medicamentos novos para crianças na coorte investigada. Iniciativas para conscientizar e melhorar essa situação tem sido desenvolvidas por pesquisadores das universidades. Ações conduzidas pela agência reguladora de medicamentos, com a participação das associações científicas pediátricas e da indústria farmacêutica são também importantes para definir estratégias para ampliar o número de medicamentos adequados às necessidades das crianças.

O documento “Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil – Recomendações e estratégias para a ampliação da oferta do acesso e do uso racional de medicamentos em crianças” publicado em 2017, pelo Ministério da Saúde, é uma iniciativa importante para otimizar a terapêutica farmacológica pediátrica, pois apresenta um conjunto de medidas multisetoriais abrangendo as universidades, as indústrias farmacêuticas e o Sistema Único de Saúde [31].

O atraso na aprovação de medicamentos pediátricos e na revisão das bulas continua preeminente em comparação aos adultos. Essa demora em disponibilizar dados de farmacologia clínica em crianças para os medicamentos novos contribui para ampliar a lacuna existente na farmacoterapia pediátrica [10]. No Brasil, essa questão é mais preocupante, pois cerca de um quinto dos medicamentos com indicação pediátrica no exterior, ainda não tinha essa informação incorporada em suas bulas, o que pode contribuir para a prescrição *off label* e trazer riscos à criança.

É importante destacar que o desenvolvimento de um medicamento novo depende do nível de pesquisa sobre uma determinada doença. Além disso, algumas doenças podem demandar investimentos de recursos mais significativos para desenvolver medicamentos inovadores. A demanda mercadológica também é um fator que interfere na disponibilidade de um medicamento novo [7].

Para atender as necessidades do sistema de saúde no desenvolvimento de medicamentos novos para crianças, é essencial considerar a carga de doenças das diferentes faixas etárias pediátricas [7,32]. O número de medicamentos pediátricos lançados no Brasil, no período de 2003 a 2013, não foi relacionado com o número de DALY em crianças menores de 15 anos. Portanto, a análise dos medicamentos novos sugere que, considerando as necessidades da saúde da criança, algumas doenças pediátricas, tais como infecções respiratórias, condições maternas, condições neonatais, deficiências nutricionais, doenças respiratórias, anomalias congênitas são mais negligenciadas que outras. Por outro lado, doenças infecciosas, doenças osteomusculares, desordens endócrinas, imunológicas e do sangue apresentaram número de medicamentos em proporção superior ao número de DALY.

Esse desequilíbrio entre o número de medicamentos novos e o DALY estão em linha com um estudo que avaliou a proporcionalidade entre os ensaios clínicos em pediatria e a carga global de doenças em diferentes categorias de países, identificando as doenças subestudadas e as super-estudadas [6]. Nos países classificados pelo Banco Mundial na categoria *middle income*, como o Brasil, entre as doenças subestudadas constam praticamente as mesmas consideradas negligenciadas em relação o número de medicamentos novos no Brasil, exceção para condições neonatais e doenças respiratórias. As doenças infecciosas não respiratórias apresentaram maior número de ensaios clínicos; também foram consideradas super-estudadas

em relação à carga, as doenças osteomusculares, as neoplasias, as doenças respiratórias e o diabetes [6].

Os medicamentos anti-infecciosos registrados para crianças, no período de 2003-2013, eram em sua maioria antirretrovirais, refletindo os avanços alcançados no desenvolvimento desses medicamentos nos últimos anos. Entretanto, a disponibilidade atual de antirretrovirais ainda é inadequada para garantir cobertura eficiente das crianças infectadas com HIV [33]. Diante da importância das infecções fúngicas invasivas, principalmente em crianças imunossuprimidas, o registro de antifúngicos novos reflete medicamentos que atendem às demandas pediátricas, pois a morbimortalidade por essas infecções são significativas [34]. Por outro lado, a ausência de antibacterianos novos é preocupante, pois fármacos dessa classe, seguros e eficazes, são importantes diante da alta resistência antimicrobiana em crianças [35]. A carga de doença por infecções respiratórias pediátricas também é um importante determinante na busca de novos antibióticos. O potencial atraso no registro de antibióticos novos para crianças acarreta no aumento de prescrições *off label* e dificulta o tratamento adequado das infecções pediátricas [35].

O número de medicamentos novos do Grupo R da ATC para doenças respiratórias lançados no período estudado é um reflexo do número de DALY para essas doenças no Brasil.

A análise pelo terceiro nível da ATC permite um conhecimento mais amplo dos medicamentos registrados no país. No grupo L evidencia-se que o L01X- Outros Agentes Antineoplásicos estavam em menor proporção e que o maior número de medicamentos pertenciam à classe L04A- Imunossupressores tinha maior número de medicamentos. Com o diagnóstico cada vez maior das neoplasias pediátricas, a morbimortalidade de crianças por câncer torna-se uma preocupação social [36]. E apesar dos avanços já alcançados na oncologia pediátrica, ainda se faz necessário ampliar a pesquisa de novos agentes terapêuticos para tratar essas doenças em crianças, assim como a efetividade de ações integradas da indústria, academia, agências reguladoras e associações de familiares de pacientes para alcançar a descoberta de tratamentos mais efetivos propiciando a cura e eliminando a carga de longos períodos de tratamentos em clínicas oncológicas [37,38].

A maior parte dos imunossupressores lançados no Brasil, no período investigado, eram fármacos biológicos, moduladores de citocinas, e foram registrados para tratamento da artrite reumatóide juvenil. A inclusão de terapia biológica na terapêutica representou avanços significativos para a reumatologia pediátrica, mas devido ao alto custo e ao perfil de segurança, requer critérios bem definidos para assegurar prescrição racional [39,40].

A frequência de fármacos que representam inovação terapêutica importante e *first class* na coorte investigada foi reduzida, com predomínio de inovações farmacológicas, aspecto também identificado nas avaliações de medicamentos novos para adultos [15] e representa uma tendência internacional [41,42]. A proporção de fármacos químicos também apresentou o mesmo o padrão detectado nos estudos realizados com adultos. A perspectiva crescente de utilização de fármacos biológicos no tratamento de doenças pediátricas [43] justifica esses fármacos representarem um terço dos medicamentos.

Os importantes progressos na compreensão das bases bioquímicas e moleculares dos erros inatos do metabolismo intermediário têm proporcionado um arsenal terapêutico cada vez maior para o manejo de muitas das doenças genéticas raras em crianças [44,45]. O registro de sete substâncias novas para reposição enzimática em doenças metabólicas pediátricas contribuiu para que o grupo A da ATC fosse à classe de medicamentos incluídos na coorte com maior frequência.

A pesquisa, desenvolvimento e registro de medicamentos na categoria de fármacos órfãos têm contribuído significativamente para o desenvolvimento de terapias de reposição enzimática em doenças metabólicas raras [45]. Entretanto, em pediatria tanto para as doenças genéticas como para as oncológicas raras, os resultados dessa estratégia ainda é incipiente [46]. Sendo assim, para conseguir melhorias profundas na disponibilidade de tratamento efetivo para as incontáveis doenças raras em crianças, a necessidade social tem que ser um dos elementos norteadores do processo da busca de medicamentos novos. A academia passa a ter papel de destaque, porque a indústria muitas vezes é guiada pela lucratividade do mercado [46]. As agências reguladoras devem, diante do perfil de morbimortalidade dessas doenças no país, implementar ações que contribuam para o desenvolvimento de medicamentos novos.

Entre os vários desafios da pediatria consta a oferta de tratamento adequado para as crianças com condições crônicas complexas [47], a busca de terapia medicamentosa que influencie significativamente no curso da doença, na melhoria de sintomas e contribua para melhoria da qualidade de vida, torna-se uma prioridade. Considerando o vasto universo de condições crônicas complexas e a ausência de publicações prévias sobre medicamentos novos para essas condições, o significado do achado de cerca de 40% desses medicamentos não propicia conclusões sobre o impacto para a terapêutica dessas doenças.

O potencial terapêutico de um medicamento novo em pediatria deve ser averiguado considerando o mecanismo de ação do fármaco, pois muitos medicamentos que a princípio tinham indicação exclusivamente para adultos podem ser empregados em crianças apresentando outra indicação. O nosso estudo, evidenciou que entre os medicamentos para condição exclusivamente de adulto constavam inibidores da fosfodiesterase que apresentam aplicação no tratamento de hipertensão pulmonar em crianças, fármacos que agem na coagulação e agregação plaquetária que podem ser utilizados em condições pediátricas que comprometem a homeostasia. A maior proporção correspondeu a fármacos antineoplásicos, sendo descrito que apesar de indicados para tumores muitas vezes raros em crianças, o mecanismo de ação de um fármaco pode ter valor potencial em outras neoplasias pediátricas [10,48,49]. Além disso, muitos fármacos avaliados para câncer em adultos atuam sobre diferentes fatores de crescimento e vias de sinalização que podem contribuir para o desenvolvimento de novos medicamentos oncológicos em pediatria.

A vigilância pós-comercialização é parte importante do ciclo de vida de um medicamento, especialmente de uso pediátrico, pois, após o registro, o conhecimento sobre segurança é restrito em função do número limitado de crianças nos ensaios clínicos [11]. Com o objetivo de pressionar os governos, indústrias e profissionais de saúde a aprimorarem o monitoramento da segurança de utilização de medicamentos na população pediátrica a OMS publicou, em 2007, o documento *“Promoting safety of medicines for children”* [50,51].

Entretanto, os alertas de segurança específicos para crianças, identificados com os medicamentos novos investigados foram poucos, achado semelhante a estudo que avaliou medicamentos pediátricos registrados na FDA [12]. A ampliação do conhecimento sobre

segurança dos medicamentos pediátricos é uma medida importante para aprimorar o uso racional de medicamentos por crianças.

Uma limitação desta investigação é a sistemática de identificação do registro dos medicamentos no Diário Oficial da União, que pode ter acarretado em falhas na identificação de registro dos medicamentos novos no Brasil. Maior exatidão ocorreria caso houvesse no portal da Anvisa a disponibilidade das informações que subsidiaram o registro, assim como, sobre a inclusão de novas indicações como ocorre no *site* da FDA e da EMA. Outra limitação é apresentar a carga de doença considerando apenas o DALY de 0-14 anos, em função da estrutura de organização dos dados disponibilizados no *Global Burden of Disease Study* de 2015, que não propicia apresentar a DALY de 0-18 anos, mas mesmo assim o perfil de carga de doenças em crianças é representativo. Uma força do estudo é a pesquisa de alertas de segurança no boletim *WHO Drug Information* e nos *sites* da Anvisa e da FDA, ampliando a acurácia na identificação dos alertas e além disso, é a primeira investigação sobre medicamentos novos pediátricos registrados no Brasil.

CONCLUSÃO:

O número de medicamentos novos lançados no Brasil, no período de 2003 a 2013, com indicação pediátrica no momento do registro foi pequeno, refletindo os desafios internacionais do desenvolvimento de medicamentos eficazes e seguros para crianças. A incorporação de informações adicionais ou de indicação pediátrica no pós-registro foi escassa.

Medicamentos novos com inovações terapêuticas importantes para a farmacoterapia pediátrica não foram registrados em número expressivo. Não há relação entre o número de medicamentos novos e a carga de doenças. A publicação de alertas de segurança pós-comercialização relativos à utilização de medicamentos em criança precisa ser ampliada, para reduzir os riscos de reações adversas e contribuir para ampliar o conhecimento sobre a segurança do medicamento.

ADRADECIMENTOS

A pesquisa foi apoiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG e Conselho Nacional de Pesquisa – CNPQ, convênio registrado no SINCOV (794078/2013) e a Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

REFERÊNCIAS

1. Kimland E, Odland V (2012) Off-label drug use in pediatric patients. *Clinical Clin Pharmacol Ther* 91: 796-801
2. MacLeod SM (2017) Improving medicines use for children: a global imperative. *Clin Pharmacol Ther* 101:715-717
3. García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM (2017) Off-label and unlicensed drug use: results from a pilot study in a paediatric intensive care unit. *An Pediatr* 86:28-36
4. Bourgeois FT, Murthy S, Pinto C, Olson KL, Ioannidis JP, Mandl KD (2012) Pediatric versus adult drug trials for conditions with high pediatric disease burden. *Pediatrics* 130:285-292
5. MacLeod SM (2015) A quarter century of progress in paediatric clinical pharmacology: a personal view. *Br J Clin Pharmacol* 81:228-234
6. Bourgeois FT, Olson KL, Ioannidis JP, Mandl KD (2014) Association between pediatric clinical trials and global burden of disease. *Pediatrics* 133:78-87
7. Catalá-López F, García-Altés A, Álvarez-Martín E, Gènova-Maleras R, Morant-Ginestar C (2010) Does the development of new medicinal products in the European Union address global and regional health concerns? *Popul Health Metr* 8: 34
8. Finney E (2011) *Children's Medicines: a situational analysis*. IOP Publishing PhysicsWeb. http://www.who.int/childmedicines/progress/CM_analysis.pdf. Accessed 30 January 2016
9. Wimmer S, Rascher W, McCarthy S, Neubert A (2014) The EU paediatric regulation: still a large discrepancy between therapeutic needs and approved paediatric investigation plans. *Pediatr Drugs* 16:397-406
10. Samiee-Zafarghandy S, Mazer-Amirshahi M, Van Den Anker JN (2014) Trends in paediatric clinical pharmacology data in US pharmaceutical labelling. *Arch Dis Child* 99:862-865

11. Turner MA, Catapano M, Hirschfeld S, Giaquinto C (2014). Paediatric drug development: the impact of evolving regulations. *Advanced drug delivery reviews* 73: 2-13
12. Gava CM, Bermudez JAZ, Pepe VLE, Reis ALA (2010) Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico. *Ciênc Saúde Coletiva* 15:3403-12
13. Vidotti CCF, Castro LLCDD, Calil SS (2008) New drugs in Brazil: do they meet Brazilian public health needs? *Rev Panam Salud Pública* 24: 36-45
14. Marinho RNA, Cabral CHK (2014) Estudo de adaptações de formulações farmacêuticas em um hospital universitário pediátrico. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde* 5:12-17
15. Botelho SF, Martins MAP, Vieira LB, Reis AMM (2017) Postmarketing safety events relating to new drugs approved in Brazil between 2003 and 2013: a retrospective cohort study. *J Clin Pharmacol* 57:493-499
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2016) Lista de preços de medicamentos. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://portal.anvisa.gov.br/consulta-lista-de-preco-de-medicamento>. Accessed 31 January 2016
17. World Health Organization (2014) ATC/DDD Index. IOP Publishing PhysicsWeb. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed 24 January 2014
18. Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N (2005) Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. *Br J Clin Pharmacol* 59: 475-478
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2016) Bulário Eletrônico. IOP Publishing PhysicsWeb.<http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>. Accessed 30 January 2016
20. Food and Drug Administration (2016) Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Accessed 30 January 2016
21. European Medicine Agency (2016) Search for medicines. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Accessed 30 January 2016
22. World Health Organization (2016) WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2015. *Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS/IER/GHE/2016.3*. Geneva: Department of Health Statistics and Information Systems, World Health Organization

23. World Health Organization (2016) Health statistics and information systems. Disease Burden. DALY estimatives, 2002-2015. WHO Member States. IOP Publishing PhysicsWeb. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html. Accessed 04 march 2017
24. Feudtner C, Feinstein JA, Zhong W, Hall M, Dai D (2014) Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. BMC Pediatrics 14:199 doi: 10.1186/1471-2431-14-199
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2016) Consulta de Ensaio Clínicos Autorizados pela Anvisa. IOP Publishing PhysicsWeb. http://www7.anvisa.gov.br/Datavisa/Consulta_Comunicados/Consulta_CE_Autorizados.asp. Accessed 30 August 2016
26. National Institutes of Health (2016) Clinical Trial.gov. IOP Publishing PhysicsWeb. <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>. Accessed 30 September 2016
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2016) Farmacovigilância. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://portal.anvisa.gov.br/alertas>. Accessed 30 November 2016
28. World Health Organization (2016) WHO Drug Information. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/>. Accessed 30 November 2016
29. Ceci A, Felisi M, Baiardi P, Bonifazi F, Catapano M, Giaquinto C, Wong I (2006) Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. Eur J Clin Pharmacol 62:947-952
30. Chin WWL, Joos A (2016) Moving toward a paradigm shift in the regulatory requirements for pediatric medicines. Eur J Pediatr 175:1881-1891
31. Ministério da Saúde (2017) Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil: recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em crianças. IOP Publishing PhysicsWeb. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia_farmaceutica_pediatria_brasil_recomendacoes.pdf. Accessed 30 March 2017
32. Balakrishnan K, Grieve J, Tordoff J, Norris P, Reith D (2006) Pediatric licensing status and the availability of suitable formulations for new medical entities approved in the United States between 1998 and 2002. J Clin Pharmacol 46:1038-1043

33. Dubrocq G, Rakhmanina N, Phelps BR (2017) Challenges and opportunities in the development of HIV medications in pediatric patients. *Pediatr Drugs* 19:91-98
34. Lehrnbecher T (2015) Antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing therapy for cancer: drugs and dosing. *Curr Opin Infect Dis* 28:523-31.
35. Garazzino S, Lutsar I, Bertaina C, Tovo PA, Sharland M (2013) New antibiotics for paediatric use: A review of a decade of regulatory trials submitted to the European Medicines Agency from 2000—Why aren't we doing better? *Int J Antimicrob Agents* 42:99-118
36. Vassal G, et al (2015) Creating a unique, multi-stakeholder Paediatric Oncology Platform to improve drug development for children and adolescents with cancer. *Eur J Cancer* 51:218-224
37. Milne, CP (2017) More efficient compliance with European Medicines Agency and Food and Drug Administration Regulations for pediatric oncology drug development: problems and solutions. *Clin Ther* 39:238-245
38. Adamson, PC (2015) Improving the outcome for children with cancer: development of targeted new agents. *CA Cancer J C* 65:212-220
39. Horneff, G (2015) Safety of biologic therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 14:1111-1126
40. Blazina Š, Markelj G, Avramovič M Z, Toplak N, Avčin T (2016) Management of juvenile idiopathic arthritis: a clinical guide. *Pediatr Drugs* 18:397-412
41. Ward DJ, Slade A, Genus T, Martino OI, Stevens AJ (2014) How innovative are new drugs launched in the UK? A retrospective study of new drugs listed in the British National Formulary (BNF) 2001–2012. *BMJ open* 4:e006235
42. Vitry AI, Shin NH, Vitre, P (2013) Assessment of the therapeutic value of new medicines marketed in Australia. *J Pharm Policy Pract* 6:2
43. Horneff G (2013) Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Bio Ther* 13:361-376
44. Schwartz IV, Souza CFMD, Giugliani R (2008) Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr (Rio J)* 84: S8-S19
45. Das AM (2016) Pharmacotherapy of inborn errors of metabolism illustrating challenges in orphan diseases. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 81:9-14
46. Rose K (2017) New drugs for rare diseases in children. *Clin Ther* 39:246-252

47. Cohen E, Patel H (2014) Responding to the rising number of children living with complex chronic conditions. *Can Med Assoc J* 186:1199-1200
48. Vassal G, Georger B, Morland B (2013) Is the European pediatric medicine regulation working for children and adolescents with cancer? *Clin Cancer Res* 19:1315-25
49. Guidance for Industry: E11 (2016) Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. Accessed 31 March 2016
50. World Health Organization (2007) Promoting safety of medicines for children. World Health Organization, Geneva
51. Clavenna A, Bonati M (2009) Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child* 94:724-728

Figura 1: Diagrama de fluxo de medicamentos novos pediátricos no Brasil de 2003 a 2013

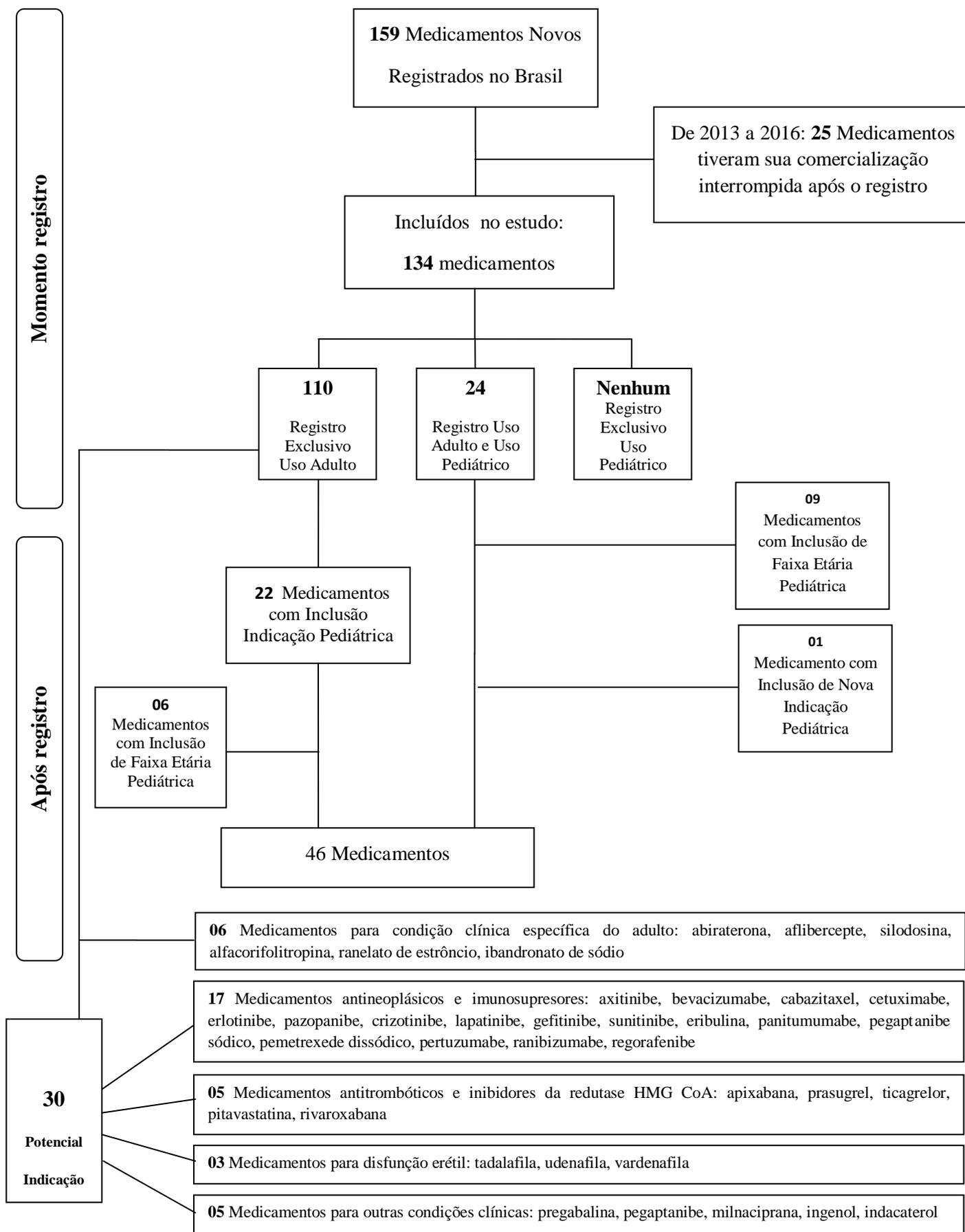


Tabela 1 – Classificação Anatômica Terapêutica Química dos 46 medicamentos pediátricos identificados na coorte de medicamentos novos registrados de 2003 a 2013

Classificação ATC		n	%
Medicamentos que atuam no Trato Alimentar e Metabolismo		12	26,2
A02B	Fármacos para úlcera péptica e doença do refluxo gástrico esofágico: Dextansoprazol	1	2,2
A04A	Antieméticos e antinauseantes: aprepitanto, palonosetrona	2	4,4
A10A	Insulinas e Análogos: insulina detemir, insulina glulisina	2	4,4
A16A	Outros produtos que atuam no metabolismo e trato alimentar: alfa-alglicosidase, alfavelaglicerase, sapropterina, galsulfase, idursulfase, laronidase, miglustate	7	15,2
Sistema Cardiovascular		1	1
C10A	Agentes Modificadores de Lípidos: rosuvastatina	1	2,2
Anti-infecciosos para Uso Sistêmico		10	21,3
J02A	Antimicóticos para uso sistêmico: anidulafungina, micafungina, posaconazol	3	6,5
J05A	Antivirais de ação direta: enfuvirtida, entecavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, raltegravir potássico, atazanavir	7	15,2
Antineoplásicos e Agentes Imunomoduladores		6	13,0
L01X	Outros agentes antineoplásicos: nimotuzumabe	1	2,2
L04A	Imunossupressores: abatacepte, adalimumabe, canaquinumabe, everolimo, tocilizumabe	5	10,9
Sistema Respiratório		5	11,0
R01A	Descongestionantes e outras preparações nasais de uso tópico: ciclesonida, fluticasona	2	4,4
R03D	Outros fármacos sistêmicos para doenças obstrutivas das vias aéreas: omalizumabe	1	2,2
R06A	Anti-histamínicos para uso sistêmico: bilastina, rupatadina	2	4,4
Sistema Nervoso		4	8,8
N05A	Antipsicóticos: asenapina, paliperidona	2	4,4
N06A	Antidepressivos: duloxetina	1	2,2
N06B	Psicoestimulantes, Agentes usados para TDAH: lisdexanfetamina	1	2,2
Sistema Geniturinário e Hormônios		2	4,4
G03A	Hormônios anticoncepcionais para uso sistêmico: dienogeste+estradiol, drospirenona+etinilestradiol	2	4,4
Órgãos dos sentidos		2	4,4
S01A	Anti-infecciosos: besifloxacino	1	2,2
S01G	Descongestionantes e anti-alérgicos: alcaftadina	1	2,2
Dermatológicos		1	2,2
D06A	Antibióticos para uso tópico: retapamulina	1	2,2
Sistema músculo-esquelético		1	2,2
M05B	Fármacos que afetam a estrutura óssea e mineralização: denosumabe	1	2,2
Sangue e Órgãos Hematopoiéticos		1	2,2
B02B	Vitamina K e outros anti-hemostáticos: eltrombopag olamina	1	2,2
Vários		1	2,2
V03A	Todos os outros produtos terapêuticos: sugamadex	1	2,2
Total		46	100,0

Tabela 2 Indicação dos 46 medicamentos pediátricos identificados na coorte de medicamentos novos registrados de 2003 a 2013 no momento e pós-registro

Indicações	Momento Registro			Pós-Registro		
	Medicamentos	n	%	Medicamentos	n	%
Doenças Infecciosas e Parasitárias						
Hepatite viral		-	-	entecavir	1	4,5
Doença pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	enfuvirtida	1	4,2	atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, raltegravir potássico	5	22,8
Candidíase	anidulafungina, posaconazol	2	8,3	micafungina	1	4,5
Neoplasias						
Neoplasia Maligna	nimotuzumabe	1	4,2	-	-	-
Púrpura e outras Afecções Hemorrágicas	-	-	-	eltrombopag olamina	1	4,5
Doenças Endócrinas Nutricionais e Metabólicas						
Diabetes Mellitus	insulina detemir	1	4,2	insulina glulisina	1	4,5
Distúrbios do Metabolismo de Aminoácidos Aromáticos	sapropterina	1	4,2	-	-	-
Outros Distúrbios do Metabolismo de Carboidratos	alfa- α -glucosidase	1	4,2	-	-	-
Distúrbios do Metabolismo de Esfingolípides e outros Distúrbios de Depósito de Lípidos	alfavelaglicerase, miglustate	2	8,3	-	-	-
Distúrbios do Metabolismo do Glicosaminoglicano	galsulfase, idursulfas, laronidase	3	12,4	-	-	-
Distúrbios do Metabolismo de Lipoproteínas e outras Lipidemias	-	-	-	rosuvastatina	1	4,5

Tabela 2 Indicação dos 46 medicamentos pediátricos identificados na coorte de medicamentos novos registrados de 2003 a 2013 no momento e pós-registro

Transtornos Mentais e Comportamentais						
Esquizofrenia	-	-	-	asenapina, paliperidona	2	9,3
Episódios Depressivos	-	-	-	duloxetina	1	4,5
Transtornos Hipercinéticos	lisdexanfetamina	1	4,2	-	-	-
Conjuntivite	alcaftadina, besifloxacino	2	8,3	-	-	-
Doenças Respiratórias						
Rinite Alérgica e Vasomotora	bilastina, rupatadina, fluticasona	3	12,4	-	-	-
Asma	ciclesonida, omalizumabe	2	8,3	-	-	-
Doença de Refluxo Gastroesofágico	-	-	-	dexlansoprazol	1	4,5
Impetigo	retapamulina	1	4,2	-	-	-
Artrite Reumatóide	canaquinumabe	1	4,2	abatacepte, adalimumabe, tocilizumabe	3	13,6
Osteoporose Sem Fratura Patológica	-	-	-	denosumabe	1	4,5
Náuseas e Vômitos	-	-	-	aprepitanto, palonosetrona	2	9,3
Anticoncepção	dienogest + valerato de estradiol	1	4,2	drospirenona + etinilestradiol	1	4,5
Intoxicação por bloqueador neuromuscular	sugamadex	1	4,2	-	-	-
Imunossupressão pós transplante de órgãos e tecidos	-	-	-	everolimo	1	4,5
Total		24	100,0		22	100,0

* Dos 24 medicamentos com indicação pediátrica no momento do registro nove obtiveram inclusões de expansão de faixa etária pediátrica e um obteve indicação de nova indicação pediátrica**Dos 22 medicamentos com indicação pediátrica pós-registro seis obtiveram inclusões de expansão de faixa etária

Tabela 3 - Número de medicamentos pediátricos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013 e número de DALY de crianças de 0 a 14 anos, segundo categorização pelo Código Internacional de Doenças (CID-10) da indicação.

Indicações	Número de medicamentos	%	DALY*10³	%
DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS				
Doenças infecciosas e parasitárias	08	21.6	517,9	6,5
Infecções respiratórias	-	-	545,9	6,8
Condições maternas	-	-	0,1	0,001
Condições neonatais	-	-	2320,2	29,1
Deficiências nutricionais	-	-	727,6	9,1
DOENÇAS NÃO TRANSMISSÍVEIS				
Neoplasias malignas	01	5.4	198,8	2,5
Desordens endócrinas, imunológicas e do sangue	09	21.6	154,8	1,9
Desordens mentais e uso de substâncias	04	5.4	418,6	5,2
Doenças cardiovasculares	-	-	204,5	2,6
Diabetes mellitus	02	5.4	13	0,2
Doenças musculoesqueléticas	05	10.8	54,7	0,7
Doenças da pele	01	2.7	216,3	2,7
Doenças respiratórias	05	13.5	398,1	5,0
Anomalias congênitas	-	-	1170,3	14,7
Doenças do órgão sensorial	02	5.4	23,3	0,3
Doenças digestivas	01	-	45,9	0,6
Outras doenças	06	8.1	350,4	4,3
Lesões				
Lesões intencionais e não intencionais	-	-	622,7	7,8
Total	37	100.0	7983,1	100,0

4.2. Artigo 2 - a ser submetido ao periódico *Jornal de Pediatria*

TÍTULO: Análise da adequação dos medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013 às faixas etárias pediátricas

TÍTULO ABREVIADO: Adequação dos medicamentos pediátricos no Brasil

AUTORES:

Castro, Jaqueline Silveira Xavier¹; Botelho, Stephanie Ferreira²; Machado, Taisa Roberta Lopes³; Martins, Maria Auxiliadora Parreiras⁴; Vieira, Liliana Batista⁵; Machado; Reis, Adriano Max Moreira^{4*}.

1. Graduação em Enfermagem pela Universidade Federal de Minas Gerais.

Endereço: Av. Professor Alfredo Balena, 110, Santa Efigênia. Belo Horizonte. Brasil.

CEP: 30.130-100 E-mail: jackcris2@bol.com.br

2. Mestre em Assistência Farmacêutica e Medicamentos pela Universidade Federal de Minas Gerais. Hospital Risoleta Tolentino Neves.

Endereço: Rua das Gabirobas, 01, Vila Clóris. Belo Horizonte. Brasil.

CEP: 31.744-012 E-mail: sf.botelho@hotmail.com

3. Estudante de Farmácia. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

E-mail: taisalopesmachado@gmail.com

4. PhD. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte. Brasil.

CEP: 31.270-901 E-mail: auxiliadorapmartins@hotmail.com

E-mail: amreis@outlook.com Telefone: 55 (31) 3409-6943

5. PhD. Alfenas

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Centro, Alfenas. Brasil.

CEP: 37.130-001 Email: liliana.vieira@unifal.edu.br

*Autor Correspondente

Plataforma Lattes do Cnpq: Informo que todos os autores possuem currículo cadastrado.

Contribuições específicas dos autores para o estudo: Os autores Castro, Botelho e Reis participaram da concepção do estudo, coleta de dados, análise e interpretação dos dados, redação do artigo, revisão do artigo e aprovação final da versão a ser publicada. As autoras Martins e Vieira participaram da concepção do estudo, revisão do artigo e aprovação final da versão a ser publicada. A autora Lopes participou da coleta de dados, revisão do artigo e aprovação final da versão a ser publicada.

Conflito de interesse: Nada a declarar

Fonte financiadora: A pesquisa foi apoiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG e Conselho Nacional de Pesquisa – CNPQ, convênio registrado no SINCOV (794078/2013) e a Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

Contagem total das palavras do texto: 2915

Contagem total das palavras do resumo: 249

Número de tabelas e figuras: 3 tabelas e 1 figura

RESUMO:

Objetivos: Analisar a adequação dos medicamentos novos registrados no Brasil no período de 2003 a 2013 às faixas etárias pediátricas. *Métodos:* Estudo descritivo dos medicamentos com indicação pediátrica incluídos em uma coorte retrospectiva de medicamentos novos registrados no Brasil. A avaliação da adequação do medicamento à faixa etária pediátrica foi realizada empregando os critérios: i. adequação da forma farmacêutica; ii. capacidade de fornecer a dose recomendada. Os medicamentos foram considerados adequados às faixas etárias pediátricas quando preencheram os dois critérios. A análise estatística compreendeu cálculo de frequências e proporções. *Resultados.* A adequação devido à capacidade do medicamento fornecer a dose recomendada foi superior a 80% em todas as faixas etárias. Em relação à adequação da forma farmacêutica identificou-se que quanto maior a faixa etária, maior a proporção de adequação para uso pediátrico. Em relação aos medicamentos que se apresentavam em formas farmacêuticas sólidas, evidenciou-se que metade foi classificada como inadequada para uma ou mais faixas etárias pediátricas para os quais estavam indicados

A adequação dos medicamentos à faixa etária pediátrica foi 64,3% para pré-escolares, 66,7% para recém nascido a termo e 66,7% para recém nascidos prematuros e superior a 70% para as demais faixas etárias. *Conclusões:* Os medicamentos destinados às crianças menores de seis anos apresentaram menor frequência de adequação considerando a forma farmacêutica e a capacidade de fornecer a dose recomendada. A disponibilidade e a proporção de adequação dos medicamentos para uso pediátrico aumentam com a elevação da faixa etária para o qual o medicamento é registrado.

PALAVRAS-CHAVE: Medicamentos novos. Aprovação de medicamentos. Pediatria. Adequação de medicamentos.

ABSTRACT:

Objectives: To analyze the suitability of new drugs registered in Brazil from 2003 to 2013 to pediatric age groups. *Methods:* Descriptive study of drugs with pediatric indication included in a retrospective cohort of new drugs registered in Brazil. The evaluation of the drug suitability to the pediatric age group was performed using the following criteria: i. Suitability of the pharmaceutical form; ii. Capability to deliver the recommended dose. The drugs were considered adequate for the pediatric age groups when they met the two criteria. The statistical analysis included calculation of frequencies and proportions. *Results:* Adequacy due to the drug's ability to deliver the recommended dose was greater than 80% across all age groups. Regarding the adequacy of the pharmaceutical dosage form, it was identified that higher the age group, greater the proportion of suitability for pediatric use. Concerning the drugs presented in solid dosage forms, it was evidenced that half was classified as inadequate for one or more pediatric age groups for which they were indicated. The adequacy of drugs to the pediatric age group was 64.3% for preschool children, 66.7% for full-term newborns and 66.7% for premature newborns, and over 70% for other age groups. *Conclusions:* Drugs for children under six years old presented a lower frequency of suitability, considering the pharmaceutical dosage form and the ability to provide the recommended dose. The availability and proportion of suitability of medicines for pediatric use increases with the elevation of the age group for which the drug is registered.

KEYWORDS: New drugs. Drug approval. Pediatrics. Drug suitability.

INTRODUÇÃO:

As crianças não são adultos pequenos e sim, um grupo diferenciado e heterogêneo de pacientes com necessidades específicas em relação aos medicamentos.¹⁻³ A heterogeneidade é consequência das mudanças que ocorrem na infância em relação ao crescimento, ao desenvolvimento de órgãos e sistemas fisiológicos que influenciam a farmacocinética e farmacodinâmica,^{1,2} bem como das alterações das habilidades motoras e cognitivas que interferem na administração de medicamentos³. Portanto, as crianças têm necessidades diferentes dos adultos em termos de dose, forma farmacêutica e habilidade para administração de medicamentos.^{1,3,4}

Para alcançar a exatidão da dose administrada, reduzir erros de medicação, aumentar a adesão ao tratamento e melhorar os resultados terapêuticos em pediatria é essencial a disponibilidade de medicamentos em formas farmacêuticas e formulações adequadas às necessidades das crianças.²

O desenvolvimento de medicamentos segundo os princípios de uma formulação centrada no paciente^{5,6} e idade apropriada⁴ é uma tendência atual para atender às especificidades em pediatria. Um medicamento apropriado à criança apresenta forma farmacêutica que propicia liberação variável da dose segundo o peso/altura, palatabilidade aceitável, segurança associada a excipientes, facilidade de deglutição, dispositivo adequado para medida da dose e habilidade para administração compatível com a faixa etária pediátrica a que se destina.^{4,5,7}

Em diferentes países, o número de medicamentos registrados para uso pediátrico é inferior ao de adultos e a indisponibilidade é maior para medicamentos destinados às crianças mais jovens.⁸⁻¹¹ No Brasil, também há carência de medicamentos adequados ao uso pediátrico.¹²

Em virtude do número reduzido de medicamentos adequados às faixas etárias pediátricas, o uso de medicamentos *off label* ou não licenciado para crianças é um problema que ainda persiste em diferentes cenários da assistência, inclusive no Brasil, elevando o risco de reações adversas e inefetividade terapêutica.¹²

Diante do exposto, o presente estudo visa analisar a adequação das formas farmacêuticas às faixas etárias pediátricas dos medicamentos novos registrados no Brasil, no período de 2003 a 2013.

MÉTODOS:

Trata-se de um estudo descritivo dos medicamentos com indicação pediátrica incluídos em uma coorte retrospectiva de medicamentos novos registrados no Brasil. A coorte retrospectiva abrange os medicamentos novos registrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) entre janeiro de 2003 e dezembro de 2013. A coorte foi constituída consultando o banco de dados *Drugs@FDA*, a seção de publicações da Anvisa, disponibilizada no Diário Oficial da União e os artigos de revisão "*To Market, To Market*" publicados por *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. A descrição detalhada da elaboração da coorte foi apresentada em um estudo prévio.¹³

Identificou-se na lista de preços de medicamentos de janeiro de 2016, publicada pela Anvisa, os medicamentos que estavam ainda em comercialização no Brasil.¹⁴ Consultou-se o bulário eletrônico da Anvisa para verificar se os medicamento novos incluídos na coorte e em comercialização no país em 2016 tinham registro e indicação pediátrica na Anvisa.¹⁵ Quando não estava disponível no bulário solicitou-se por email a bula ao laboratório fabricante.

A classificação dos medicamentos foi realizada de acordo com o terceiro nível terapêutico farmacológico da classificação Anatômica Terapêutico Química (ATC) Organização Mundial de Saúde (OMS).¹⁶

Para caracterização da indicação pediátrica nesta investigação adotou-se a seguinte estratificação etária: recém-nascido prematuro (<37 semanas), recém-nascido a termo (≥37 semanas e <28 dias), lactente (≥28 dias e <2 anos), pré-escolar (≥2 e <6 anos), escolar (≥6 e <12 anos) e adolescente (≥12 anos e <19 anos).¹⁷

A avaliação da adequação do medicamento à faixa etária pediátrica foi realizada considerando as apresentações farmacêuticas comercializadas no Brasil em 2016 e empregaram-se os seguintes critérios: i. adequação da forma farmacêutica; ii. capacidade de fornecer a dose

recomendada. Os medicamentos foram considerados adequados às faixas etárias pediátricas quando preencheram os dois critérios.

A avaliação da adequação da forma farmacêutica às faixas etárias pediátricas foi realizada empregando-se os critérios definidos pela *European Medicines Agency* (EMA) no documento *Reflection Paper: Formulations of Choice for The Paediatric Population*¹⁹. Os critérios foram desenvolvidos empregando um matriciamento dos seguintes fatores: faixa etária estratificada segundo Willians (2012),¹⁷ forma farmacêutica e via de administração considerando a adequação em pediatria. A adequação do medicamento considerando o matriciamento foi definida em uma escala tipo likert. Para crianças menores de 11 anos, a escala é estruturada em 1. Inadequado; 2. Adequado com problemas; 3. Adequado mas não preferível; 4. Boa adequação; 5. Excelente adequação. Para adolescentes, a escala é: 1. Inaceitável; 2. Aceitável sob reserva; 3. Aceitável; 4. Preferida; 5. Forma farmacêutica de escolha.¹⁸ Nessa investigação, classificou-se a forma farmacêutica como adequada para a faixa etária para a qual o medicamento está registrado quando apresentou pontuação superior a três para crianças menores de 12 anos e superior a dois para adolescentes.

Avaliou-se também a capacidade do medicamento na forma farmacêutica que é comercializado fornecer a dose recomendada. Essa avaliação foi realizada segundo Fontan, Mille, Brion (2004),¹⁹ que classifica como inadequação: forma farmacêutica sólida - necessidade de divisão para obter a dose adequada; forma farmacêutica líquida - necessidade de administração de volume do medicamento menor que 1 ml. Todas as demais formas farmacêuticas foram consideradas aptas para fornecer a dose exata necessária à criança. A avaliação de adequação foi realizada considerando a dose prescrita para crianças prevista na bula. Para os medicamentos cuja dose era expressa em mg/kg, empregou-se os pesos de referência para cada faixa etária de acordo com as curvas preconizados pela OMS para peso ideal de crianças, considerando os limites inferiores da faixa etária.²⁰

Identificou-se nas bulas das especialidades farmacêuticas dos 46 medicamentos com indicação pediátrica a presença dos seguintes excipientes farmacêuticos com potencial de causar dano em crianças: **antioxidantes:** sulfitos;²¹ **agentes solubilizantes:** polisorbato 80,^{22,23} ciclodextrina¹⁰; **conservantes antimicrobianos:** parabenos (propilparabeno, etilparabeno, metilparabeno),^{22,23} benzoatos (álcool benzílico, ácido benzoico, benzoato de

sódio),^{10,21-23} cloreto de benzalcônio;^{10,21-23} **diluyente:** lactose,^{21,24} **edulcorantes:** aspartame,^{22,23} sorbitol,^{10,23} sacarina;^{10,22} **solventes:** etanol e propilenoglicol,^{10,22-24} óleo de amendoim;²²

Análise Estatística

O banco de dados foi digitado no programa Epidata 3.1. A análise estatística compreendeu cálculo de frequências e proporções e foi realizada empregando o *Software* SPSS versão 21.0.

RESULTADOS

De janeiro de 2003 a dezembro de 2013 foram registrados no Brasil 159 medicamentos novos e 25 interromperam a comercialização no país após o registro. Por isso, a coorte investigada abrangeu 134 medicamentos novos que estavam em comercialização em janeiro de 2016. Entre os 134 medicamentos novos, identificou-se 46 (34,3%) que tinham indicação pediátrica no exterior e 37 (27,6%) que tinham registro para uso em crianças no Brasil.

Em relação à classificação ATC (Tabela 1) os fármacos mais frequentes pertenciam aos seguintes grupos: A- Trato alimentar e metabolismo (26,1%), J- Anti-infecciosos de uso sistêmico (21,7%), L- Antineoplásicos e imunomoduladores (13%) e R- Sistema respiratório (10,9%).

Na bula de 40 (87%) dos medicamentos novos com indicação para crianças constava especificação da faixa etária pediátrica a qual se destinava. Para 6 dos 46 medicamentos com indicação pediátrica constava apenas uso pediátrico, esses foram classificados como indicados para todas as faixas etárias, inclusive recém-nascido prematuro e recém-nascido a termo. Não se identificou nenhum medicamento com especificação explícita de indicação para neonatos. As faixas etárias com maior proporção de indicação pediátrica foram pré-escolar, escolar e adolescente (Tabela 2).

ENTRAM TABELAS 1 e 2

Entre os 46 medicamentos com indicação pediátrica, um era comercializado em duas diferentes especialidades farmacêuticas, uma para uso nasal e outra para uso pulmonar. Portanto, considerando 47 especialidades farmacêuticas, verificou-se que 22 (46,8%)

destinavam-se à via oral, 12 (25,5%) à via endovenosa, 7 (14,9%) à via subcutânea, 2 (4,3%) à via nasal, 2 (4,3%) à via oftálmica, 1 (2,1%) à via dérmica e 1 (2,1%) à via pulmonar.

Em relação à forma farmacêutica das 47 especialidades farmacêuticas, as mais prevalentes foram às sólidas de uso oral (42,5%) e parenterais (40,4%), conforme apresentado na Tabela 3. Entre as 20 especialidades farmacêuticas que eram formas sólidas, evidenciou-se predomínio de comprimidos e cápsulas, sendo que consta apenas um comprimido dispersível e um comprimido mastigável. Foram observados 02 especialidades em formas líquidas de uso oral.

ENTRA TABELA 3

A adequação devido à capacidade do medicamento fornecer a dose recomendada foi superior a 80% em todas as faixas etárias (Figura 1). Em relação à adequação da forma farmacêutica, identificou-se que quanto maior a faixa etária, maior a proporção de adequação para uso pediátrico. Entre os 20 medicamentos em formas farmacêuticas sólidas, evidenciou-se que 10 (50,0%) foram classificados como adequados para todas as faixas etárias pediátricas para os quais estavam registrados. Na avaliação da capacidade de fornecer a dose recomendada, identificou-se que 16 (80,0%) eram adequados, as 4 (20%) inadequações foram medicamentos cujo esquema posológico era prescrito em mg/kg/dia. A taxa de adequação dos medicamentos comercializados nas formas farmacêuticas parenterais, líquidas de uso oral, tópicas e inalatórias foram de 100% nos dois critérios analisados. Na análise da adequação dos medicamentos, à faixa etária pediátrica apresentada na Figura 1 mostra que a adequação foi menor para pré-escolares (64,3%), recém-nascidos prematuros (66,7%) e recém-nascidos a termo (66,7%).

ENTRA FIGURA 1

Os excipientes farmacêuticos com potencial de causar danos em crianças foram identificados em 22 (46,8%) das 47 especialidades farmacêuticas, sendo que em três especialidades identificou-se mais de um excipiente. Entre as 25 ocorrências de excipientes, verificou-se que 12 (48,0%) corresponderam a polisorbato 80, 7 (28%) a lactose, 3 (12%) a cloreto de benzalcônio, 2 (8,0%) a propilenoglicol e 1 (4,0%) a etanol. Dentre as 22 especialidades

que apresentaram excipientes com potencial para causar danos em crianças, 9 (40,9%) eram de uso parenteral, 8 (36,4%) sólidas de uso oral e 5 (22,7%) abrangeram as demais formas farmacêuticas.

DISCUSSÃO:

No período de 2003 a 2013, o número de medicamentos novos registrados no Brasil para a população pediátrica foi pequeno e cerca de um terço dos medicamentos registrados para crianças menores de seis anos foram classificados como inadequados para a faixa etária pediátrica a que se destinava. Além disso, quanto menor a idade da criança, menor o número de medicamentos novos pediátricos registrados no país. Essas características do mercado brasileiro de medicamentos é semelhante ao descrito nos Estados Unidos e Europa.^{8,25,26} Demonstrando assim, a existência de uma lacuna para conseguir equidade na disponibilidade de medicamentos destinados a uso adultos e pediátricos, o que pode ser atribuído à complexidade de formular medicamentos para crianças que contemplem as especificidades das diferentes fases da infância.^{1,26} Percebe-se que as crianças ainda ocupam o status de órfãos terapêuticos, principalmente as faixas etárias menores, pois há um déficit de medicamentos pediátricos. Apesar dos muitos avanços feitos pelas indústrias farmacêuticas e as recentes alterações na legislação, principalmente pelas agências reguladoras dos Estados Unidos e União Europeia, que visam ampliar a disponibilidade de medicamentos adequados para crianças, ainda persiste a situação de órfãos terapêuticos.⁷ A falta de lançamento no período de medicamentos para neonatologia, o reduzido número de medicamentos para câncer pediátrico e para tratamento de infecções bacterianas é preocupante e mostra que os critérios das indústrias farmacêuticas para lançamentos de medicamentos novos não consideram integralmente as necessidades das crianças.²⁶

Esse déficit de medicamentos com indicação pediátrica é uma realidade mundial, não sendo diferente no Brasil^{12,27} e pode trazer ameaças à segurança do paciente por propiciar risco aumentado de eventos adversos, devido à utilização de medicamentos *off label* ou não licenciados.²⁷

As formas farmacêuticas líquidas são consideradas pelos profissionais de saúde, as mais adequadas para o tratamento das crianças por apresentarem facilidade de administração e

deglutição, maior flexibilidade para ajustes de doses terapêuticas e permitirem melhor adesão das crianças ao tratamento.⁵ Entretanto, as formulações líquidas orais apresentam problemas de palatabilidade, estabilidade química, física e/ou microbiológica, riscos de erros na medição da dose, o que torna um desafio para o desenvolvimento de medicamentos pediátricos.^{1,10} Esse desafio pode explicar o reduzido número dessas formulações entre os medicamentos estudados.

Diante dos desafios para desenvolvimento de formas farmacêuticas líquidas adequadas às crianças, a OMS propôs, em 2008, que as formas sólidas flexíveis passassem a ser consideradas as formulações preferidas para crianças. Elas correspondem às formas sólidas que não precisam ser ingeridas inteiras como os comprimidos dispersíveis, comprimidos efervescentes e comprimidos orodispersíveis. Para viabilizar maior acesso das crianças às formas sólidas flexíveis, tanto nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, como nos países pobres, a OMS está fomentando a implantação de plataformas tecnológicas para pesquisa e produção desses medicamentos. Apesar das vantagens técnicas e econômicas, além da facilidade de administração, a aceitação dessas formulações pode ser influenciada por fatores culturais. Nesse sentido, a OMS está buscando conscientizar os pais e cuidadores de crianças sobre os benefícios das formas flexíveis. Outro aspecto para aprimorar a aceitação que está sendo abordado é a melhoria da palatabilidade das formulações.²⁸

Entre os medicamentos novos registrados no período estudado, a proporção de medicamentos em formas sólidas flexíveis foi muito reduzida, mostrando a relevância das ações da OMS para ampliar o acesso a essas formas farmacêuticas. As formas sólidas foram prevalentes na coorte investigada e contribuíram significativamente para a classificação dos medicamentos como inadequados à faixa etária pediátrica, pois apenas uma apresentava capacidade de flexibilizar a dose por ser um comprimido dispersível. Vale destacar que os esquemas posológicos mais frequentes para os medicamentos sólidos estudados eram em número de unidades da forma sólida a serem administradas, se as doses expressas em mg/kg/dia fossem em número maior teria sido encontrado maior proporção de inadequação.

Para disponibilizar medicamento de uso oral seguros e efetivos para a criança estão sendo propostas inovações tecnológicas, como mini-comprimidos, películas orodispersíveis e formulações líquidas baseadas em leite.¹⁰ Os estudos com mini-comprimidos estão em fase

avançada e os resultados mostraram que na dimensão de 2 mm podem ser administrados a lactentes e neonatos prematuros, os de 4 mm são adequados para maiores de um ano.^{10,11} A aceitação dos mini-comprimidos pelas crianças foi superior quando comparada com a aceitação de pó de uso oral, xarope, suspensão e solução.¹⁰ Outra vantagem dos mini-comprimidos é a possibilidade de delineamento de formas farmacêuticas de liberação modificada,¹⁻¹⁰ o que podem reduzir o número de doses administradas e facilitar a adesão. As diretrizes da EMA que norteiam o desenvolvimento de medicamentos estabelece que o mini-comprimido pode ser considerado uma medida para aumentar a aceitabilidade e a flexibilidade de doses para crianças.¹⁰

Os excipientes farmacêuticos, reconhecidos por serem desprovidos de ação farmacológica, são outro aspecto importante a ser considerado no desenvolvimento de medicamentos para crianças. A influência dos excipientes no perfil de segurança do medicamento pediátrico, devido à imaturidade de órgãos e sistemas corporais da criança, tem sido descrita. Excipientes que são seguros para adultos podem não ser seguros para crianças de idades menores.^{1,10} É crescente a preocupação com a presença de excipientes em medicamentos pediátricos, como o polisorbato 80 que apresentou frequência alta nos medicamentos estudados.^{10,21-23} Porém, somente para neonatos existe uma definição mais clara dos excipientes com maior potencial de causar dano.^{23,29}

A influência de polisorbato 80 sobre a atividade da glicoproteína P e o potencial de induzir trombocitopenia, disfunção renal e acidose metabólica, desperta atenção para os riscos na utilização de medicamentos pediátricos, especialmente em neonatos e crianças menores.²⁴

Os excipientes selecionados por apresentarem potencial de causar danos em crianças foram encontrados em quase metade dos medicamentos estudados, o que alerta para a dimensão do problema. Entretanto, a avaliação da adequação do medicamento à faixa etária em relação aos excipientes farmacêuticos não poder ser absoluta porque: (i) selecionou-se um limitado número de excipientes; (ii) a avaliação da segurança de um excipiente em uma formulação pediátrica depende do grupo etário alvo e de informações adicionais como concentração e dose máxima permitida para ingestão diária.¹⁰ Essas informações não estão disponíveis nas bulas brasileiras. Devido a esses fatores, a avaliação da adequação do medicamento às faixas

etárias pediátricas neste estudo abrangeu apenas a forma farmacêutica e a capacidade de fornecer a dose adequada.

O Brasil, diferente dos Estados Unidos e países da Europa, não possui legislação específica que regulamenta e incentiva o registro de medicamentos pediátricos.¹² Entretanto, o Ministério da Saúde, diante das questões problemáticas que envolvem a utilização de medicamentos por crianças, instituiu um grupo de trabalho para incentivar a criação de políticas públicas direcionadas a melhoria da terapêutica farmacológica pediátrica. Em 2017, foi publicado o documento “Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil – Recomendações e estratégias para a ampliação da oferta do acesso e do uso racional de medicamentos em crianças”, que apresenta ações abrangentes propostas pelo grupo de trabalho, para alterar o panorama nacional de dificuldades assistenciais às crianças e, conseqüentemente, melhorar a terapêutica pediátrica.²⁷ Essa iniciativa do governo brasileiro está em consonância com o projeto *Made Medicines for Children Size* da OMS que incentiva os países a implantarem ações para ampliar a disponibilidade de medicamentos adequados para crianças.³⁰

O presente estudo trouxe contribuições importantes para o conhecimento da adequação às faixas etárias pediátricas dos medicamentos novos registrados de 2003 a 2013 no Brasil. Todavia, é importante destacar, como limitações do estudo, a avaliação do medicamento pediátrico restrita aos aspectos farmacotécnicos. Outros aspectos que visam contribuir para que os pais, cuidadores e profissionais de enfermagem administrem com segurança os medicamentos como a natureza do dispositivo para medida das doses, a estabilidade da formulação e instruções para utilização do medicamento não foram avaliados. A palatabilidade que é importante para aceitação do medicamento pela criança e relevante para a promoção da adesão ao tratamento, também não foi avaliada. A ausência da avaliação desses fatores não permitiu conhecer a dimensão integral da adequação dos medicamentos ao uso pediátrico.

CONCLUSÃO:

Os medicamentos destinados às crianças menores de seis anos apresentaram menor frequência de adequação considerando a forma farmacêutica e a capacidade de fornecer a dose

recomendada. A disponibilidade e a proporção de adequação dos medicamentos para uso pediátrico aumentam com a elevação da faixa etária para o qual o medicamento é registrado. A frequência de medicamentos com presença de excipientes na formulação capazes de causar danos às crianças foi elevada.

REFERÊNCIAS:

1. Ivanovska V, Rademaker CM, van DijkL, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics*.2014;134:361-72.
2. Ernest TB, Elder DP, Martini LG, Roberts M, Ford JL. Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. *J pharm pharmacol suppl*. 2007;59:1043-55.
3. Walsh, J. Reflection on the pharmaceutical formulation challenges associated with a paediatric investigation plan for an off-patent drug. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18:250-6.
4. Salunke S, Liu F, Batchelor H, Walsh J, Turner R, JuTR, Tuleu C. European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI) - formulating ideas for better medicines for children. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18:257-62.
5. Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, Orlu-Gul M, Ernest TB, Thomas IW, Flanagan T, Tuleu C. Patient-centred pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: similarities and differences in paediatric and geriatric populations. *Drugs*. 2014;74: 1871-89.
6. Stegemann S, Ternik RL, Onder G, Khan MA, van Riet-Nales, DA. Defining patient centric pharmaceutical drug product design. *The AAPS Journal*. 2016;18: 1047-55.
7. Preis M, Breitreutz J. Pediatric drug development and dosage form design. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18: 239-240.
8. Balakrishnan, K, Grieve, J, Tordoff, J, Norris, P, Reith, D. Pediatric licensing status and the availability of suitable formulations for new medical entities approved in the United States between 1998 and 2002. *J Clin Pharmacol*. 2006;46:1038-43.
9. Balakrishnan K, Tordoff J, Norris P, Reith D. Establishing a baseline for the monitoring of medicines availability for children in the UK: 1998–2002. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:85-91.

10. Van Riet-Nales DA, Schobben AF, Vromans H, Egberts TC, Rademaker CM. Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: importance of formulation aspects. *Arch Dis Child*. 2016;101:662-69.
11. Van Riet-Nales DA, Kozarewicz P, Aylward B, de Vries R, Egberts TC, Rademaker CM, Schobben AF. Paediatric Drug Development and Formulation Design - a European Perspective. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18:241-9.
12. Da Costa PQ, Rey LC, Coelho HL. Carência de preparações medicamentosas para o uso em crianças no Brasil. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85:229-235.
13. Botelho SF, Martins MAP, Vieira LB, Reis AMM. Postmarketing safety events relating to new drugs approved in Brazil between 2003 and 2013: a retrospective cohort study. *J Clin Pharmacol*. 2017;57:493-9.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de preços de medicamentos; 2016 [cited 2016 Jan 31]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/consulta-lista-de-preco-de-medicamento>.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico; 2016 [cited 2016 Mar 31]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>.
16. World Health Organization. ATC/DDD Index; 2016 [cited 2016 Mar 20]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
17. Williams K, Thomson D, Seto I, Contopoulos-Ioannidis, DG, Ioannidis JP, Curtis S, Klassen T, et al. Standard 6: age groups for pediatric trials. *Pediatrics*. 2012; 129:S153-S160.
18. Europe Medicines Agency. Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population; 2006 [cited 2016 Feb 28] Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf.
19. Fontan, JE, Mille F, Brion F. L'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé. *Arch Pédiatr*. 2004;11:1173-84.
20. World Health Organization. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. WHO (nonserial publication). Geneva: WHO; 2006.
21. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Paediatric pharmacology: remember the excipients. *Pharmacol Res*. 2011;63: 362-5.

22. Valeur KS, Hertel SA, Lundstrom KE, Holst H. Safe excipient exposure in neonates and small children-protocol for the SEEN project. *Dan Medical J.* 2017;64(2).
23. Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, Toompere K, Lass J, Mesek I, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. *Arch Dis Child.* 2015;100:694-9.
24. Ursino MG, Poluzzi E, Caramella C, De Ponti F. Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011;60: 93-105.
25. Van Riet-Nales DA, de Jager KE, Schobben AF, Egberts TC, Rademaker C. The availability and age-appropriateness of medicines authorized for children in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:465-73.
26. Samiee-Zafarghandy S, Mazer-Amirshahi M, Van Den Anker JN. Trends in paediatric clinical pharmacology data in US pharmaceutical labelling. *Arch Dis Child.* 2014;99:862-5.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil: recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em crianças. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. V.1. 82p. (Normas e Manuais Técnicos)
28. Orubu ES, Tuleu C. Medicines for children: flexible solid oral formulations. *Bulletin of the World Health Organization.* 2017;95:238.
29. Souza AS, dos Santos DB, Rey LC, Medeiros MG, Vieira MG, Coelho HLL. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC pediatrics.* 2016;16:13.
30. Hoppu K, Anabwani G, Garcia-Bournissen F, Gazarian M, Kearns GL, Nakamura H, Peterson RG, Sri Ranganathan S, de Wildt SN. The status of paediatric medicines initiatives around the world-What has happened and what has not? *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Jan;68(1):1-10.

Tabela 1 – Classificação Anatômica Terapêutica Química dos 46 medicamentos pediátricos identificados na coorte de medicamentos novos registrados de 2003 a 2013

Classificação ATC		n	%
Trato Alimentar e Metabolismo		12	26,2
A02B	Fármacos para úlcera péptica e doença do refluxo gástrico esofágico: Dexlansoprazol	1	2,2
A04A	Antieméticos e anti-nauseantes: Aprepitanto, Palonosetrona	2	4,4
A10A	Insulinas e Análogos: Insulina detemir, Insulina glulisina	2	4,4
A16A	Outros produtos que atuam no metabolismo e trato alimentar: Alfa- α -glicosidase, Alfavelaglicerase, Sapropterina, Galsulfase, Idursulfase, Laronidase, Miglustate	7	15,2
Sistema Cardiovascular		1	1
C10A	Agentes Modificadores de Lípidos: Rosuvastatina	1	2,2
Anti-infecciosos para Uso Sistêmico		10	21,3
J02A	Antimicóticos para uso sistêmico: Anidulafungina, Micafungina, Posaconazol	3	6,5
J05A	Antivirais de ação direta: Enfuvirtida, Entecavir, Darunavir, Etravirina, Fosamprenavir, Raltegravir Potássico, Atazanavir	7	15,2
Antineoplásicos e Agentes Imunomoduladores		6	13,0
L01X	Outros Agentes Antineoplásicos: Nimotuzumabe	1	2,2
L04A	Imunosupressores: Abatacepte, Adalimumabe, Canaquinumabe, Everolimo, Tocilizumabe	5	10,9
Sistema Respiratório		5	11,0
R01A	Descongestionantes e outras preparações nasais de uso tópico: Ciclesonida, Fluticasona	2	4,4
R03D	Outros fármacos sistêmicos para doenças obstrutivas das vias aéreas: Omalizumabe	1	2,2
R06A	Anti-histamínicos para uso sistêmico: Bilastina, Rupatadina	2	4,4
Sistema Nervoso		4	8,8
N05A	Antipsicóticos: Asenapina, Paliperidona	2	4,4
N06A	Antidepressivos: Duloxetina	1	2,2
N06B	Psicoestimulantes, Agentes usados para TDAH: Lisdexamfetamina	1	2,2
Sistema Geniturinário e Hormônios		2	4,4
G03A	Hormônios anticoncepcionais para uso sistêmico: Dienogeste; valerato de estradiol, Drospirenona; etinilestradiol	2	4,4
Órgãos dos sentidos		2	4,4
S01A	Anti-infecciosos: Besifloxacino	1	2,2
S01G	Descongestionantes e anti-alérgicos: Alcaftadina	1	2,2
Dermatológicos		1	2,2
D06A	Antibióticos para uso tópico: Retapamulina	1	2,2
Sistema músculo-esquelético		1	2,2
M05B	Fármacos que afetam a estrutura óssea e mineralização: Denosumabe	1	2,2
Sangue e Órgãos Hematopoiéticos		1	2,2
B02B	Vitamina K e outros anti-hemostáticos: Eltrombopag olamina	1	2,2
Vários		1	2,2
V03A	Todos os outros produtos terapêuticos: Sugamadex	1	2,2
Total		46	100,0

Tabela 2 - Faixa etária dos 46 medicamentos com registro de indicação pediátrica no Exterior e faixa etária dos 37 medicamentos com registro de indicação pediátrica no Brasil

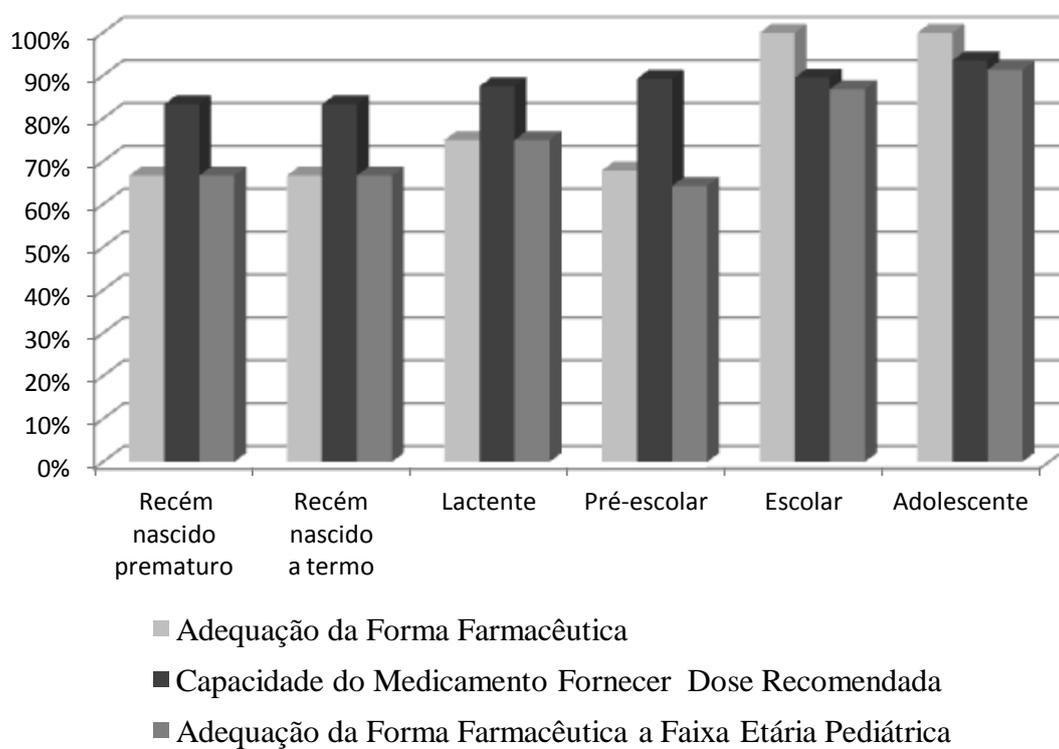
Faixa Etária	Exterior		Brasil	
	n	%	n	%
Estratificação				
Récem Nascido Prematuro	3	6,5	4	10,8
Récem Nascido a Termo	3	6,5	4	10,8
Lactente	16	34,8	8	21,6
Pré-escolar	27	58,7	21	56,7
Escolar	37	80,4	30	81,1
Adolescente	46	100,0	37	100,0

Tabela 3 - Forma farmacêutica dos 46 medicamentos com registro de indicação pediátrica no Exterior e comercializados no Brasil de 2003 a 2013.

Forma Farmacêutica	n	%
Formas Farmacêuticas Sólidas	20	42,5
Comprimido	12	25,5
Cápsula	6	12,8
Comprimido mastigável	1	2,1
Comprimido dispersível	1	2,1
Formas Parenterais	19	40,4
Parenteral endovenoso	12	25,5
Parenteral subcutâneo	7	14,9
Formas em Aerossol	3	6,4
Dispositivo de pó seco para inalação	1	2,1
Spray Nasal	2	4,3
Formas Líquidas de uso oral	2	4,3
Solução oftálmica	2	4,3
Pomada	1	2,1
Total	47	100,0

Um medicamento apresenta duas formas farmacêuticas diferentes

Figura 1 - Adequação da forma farmacêutica dos 46 medicamentos com indicação pediátrica



5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de medicamentos novos é complexo, longo e de alto custo. Complexo, devido ao fato de ir permeando caminhos que seguem desde a fase de descoberta do fármaco até a fase dos ensaios clínicos, envolvendo integração de conhecimentos de fisiopatologia, química, bioinformática, estatística e ciências farmacêuticas. Longo em relação ao tempo, pois o percurso desde a descoberta do fármaco até ser autorizado para comercialização varia entre 10 a 15 anos. Alto custo, decorrente dos investimentos elevados para desenvolvimento das pesquisas e da reduzida proporção de fármacos, que são transformados em medicamentos para uso clínico e inseridos no mercado farmacêutico. Entretanto, quando o desenvolvimento de um medicamento novo é para uso na população pediátrica, a complexidade e desafios para a pesquisa clínica, delineamento da forma farmacêutica e registro nas agências reguladoras de medicamentos é ainda maior.

A população pediátrica é composta por uma diversidade de indivíduos, que se inicia com recém-nascidos prematuros até adolescentes e, com isso, à medida que essa criança cresce, biologicamente, acontecem alterações fisiológicas no organismo que repercutem na absorção, na distribuição, no metabolismo e na excreção do fármaco, comprovando que esta fase da vida possui características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que diferem entre si e dos adultos.

O desenvolvimento de medicamentos pediátricos é desafiador, pois a participação de crianças em ensaios clínicos abrange uma variedade de aspectos que devem ser abordados especificamente: aspectos éticos, aceitabilidade dos familiares, raridade das doenças que acometem as crianças, padronização de desfechos, delineamento de pesquisa clínica, avaliação de segurança, definição de doses, delineamento da forma farmacêutica. Nesse cenário, percebe-se que o desenvolvimento de medicamentos novos pediátricos se apresenta em um grau maior de complexidade quando comparado ao desenvolvimento de medicamentos novos para a população adulta.

Analisando os medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013, os medicamentos com indicação pediátrica refletem que as crianças ainda ocupam o status de órfão da terapêutica, semelhante ao panorama internacional. Quanto menor a idade da criança, menor o número de medicamentos disponíveis e em formulações adequadas. O mercado farmacêutico ao planejar o lançamento de medicamentos novos não considera as necessidades e as

características específicas da população pediátrica, evidenciado pela ausência de relação entre o número de medicamentos novos lançados e a carga de doenças em crianças. Essa situação é preocupante, pois muitas crianças ficam desprovidas de medicamentos inovadores que podem tratar suas doenças de uma forma efetiva, evitando a progressão da doença e, conseqüentemente, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida.

Vale destacar a necessidade de buscar um balanceamento entre as demandas sanitárias e os interesses das indústrias farmacêuticas, para adequar o perfil dos medicamentos novos registrados no país às necessidades globais da agenda da saúde da criança.

Em 2017, no Brasil, iniciou-se um movimento para ampliar a disponibilidade de medicamentos adequados para as crianças, conforme preconizado pela OMS no programa *Made Medicines for Children Size*. As ações em prol da melhoria da farmacoterapia pediátrica no país estão previstas no documento “Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil – Recomendações e estratégias para a ampliação da oferta do acesso e do uso racional de medicamentos em crianças”, publicado pelo Ministério da Saúde.

A vigilância dos medicamentos novos permite identificar os riscos relacionados à segurança que não são identificados durante as pesquisas clínicas. Além disso, fornece informações importantes sobre a segurança do medicamento, visando orientar a sua utilização na prática clínica. Ao longo do ciclo de vida do medicamento, eventos adversos graves podem ser identificados, demandando alerta de segurança aos profissionais de saúde e outras ações regulatórias para minimizar o risco.

Ações de farmacovigilância pediátrica são muito incipientes, cenário que traz preocupação, devido aos riscos de eventos adversos nessa população tão vulnerável. Assim sendo, faz-se necessário otimizar as ações para ampliar o conhecimento da relação risco/benefício dos medicamentos novos e definir o perfil de segurança.

Por ser a primeira investigação sobre medicamentos novos com indicação pediátrica no Brasil, o presente estudo fornece contribuições importantes para subsidiar as iniciativas a serem implementadas pelo Ministério da Saúde, a fim de fomentar a pesquisa, desenvolvimento e registro de medicamentos adequados às crianças brasileiras e necessários

aos diferentes níveis de atenção à saúde. O estudo também mostra a importância das investigações na fase pós-comercialização, porque a avaliação do risco/benefício de um medicamento pediátrico é um processo contínuo, que persiste após o lançamento no mercado e permanece durante todo o ciclo de vida do medicamento.

6 CONCLUSÕES

O número de medicamentos novos lançados no Brasil, no período de 2003 a 2013, com indicação pediátrica no momento do registro foi pequeno, panorama que reflete os desafios internacionais do desenvolvimento de medicamentos eficazes e seguros para crianças. A incorporação de informações adicionais ou de indicação pediátrica no pós-registro foi escassa.

Medicamentos novos com inovações terapêuticas importantes para a farmacoterapia pediátrica não foram registrados em número expressivo. Não há relação entre o número de medicamentos novos e a carga de doença de crianças menores de 15 anos. A publicação de alertas de segurança pós-comercialização relativos à utilização em criança precisa ser ampliada, para reduzir os riscos de reações adversas e contribuir para ampliar o conhecimento sobre a segurança do medicamento.

Os medicamentos destinados às crianças menores de seis anos apresentaram menor frequência de adequação, considerando a forma farmacêutica e a capacidade de fornecer a dose recomendada. A disponibilidade e a proporção de adequação dos medicamentos para uso pediátrico aumentam com a elevação da faixa etária para o qual o medicamento é registrado. A frequência de medicamentos com presença de excipientes na formulação capazes de causar danos às crianças foi elevada.

7 REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Registro de Medicamentos**. Como a Anvisa avalia o registro de medicamentos novos no Brasil. 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_novos.htm>. Acesso em: 20 abr. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Legislação. RDC Nº 96, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2008**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_96_2008_COMP.pdf/e1064ff1-781d-402e-b74f-9521655c663d>. Acesso em: 20 abr. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Listas de Preços de Medicamentos**. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. 2016a. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/consulta-lista-de-preco-de-medicamento>>. Acesso em: 28 fev. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bulário Eletrônico**. 2016b. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>>. Acesso em: 30 jan. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Consulta de Ensaio Clínicos Autorizados pela Anvisa**. 2016c. Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/Datavisa/Consulta_Comunicados/Consulta_CE_Autorizados.asp>. Acesso em: 30 ago. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Farmacovigilância**. 2016d. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/alertas>>. Acesso em: 30 nov. 2016.

ALMEIDA, P. V. B. Saúde e infância: a EBBS e a construção da PNAISC – pesquisa avaliativa. **Divulg. Saúde Debate**, Rio de Janeiro, n. 55, mar. 2016. Disponível em: <cebes.org.br/site/wp-content/uploads/2016/04/DIVULGACAO_55-WEB-FINAL.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2017.

ANDRICOPULO, A.; GUIDO, R.; OLIVA, G. Virtual screening and its integration with modern drug design technologies. **Curr. Med. Chem.**, v. 15, n. 1, p. 37-46, 2008.

BALAKRISHNAN, K. *et al.* Pediatric licensing status and the availability of suitable formulations for new medical entities approved in the United States between 1998 and 2002. **J. Clin. Pharmacol.**, v. 46, n. 9, p. 1038–1043, 2006.

BASSI, F. G. **Ensaio clínico em crianças brasileiras: considerações éticas**. 2009. 122 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2009.

BOTELHO, S. F. **Medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013: análise da segurança e do valor terapêutico**. 2015. 122f. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

BOTELHO, S. F. *et al.* Postmarketing safety events relating to new drugs approved in Brazil between 2003 and 2013: A Retrospective Cohort Study. **J. Clin. Pharmacol.**, v. 57, n. 4, p. 493–499, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998**. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 10 nov. 1998. Seção 1, p. 18.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 136, de 29 de maio de 2003**. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. Diário Oficial da União, 2 de junho de 2003; seção 1:30.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Agenda de compromissos para a saúde integral da criança e redução da mortalidade infantil**, Brasília, DF, 2004. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agenda_compro_crianca.pdf>. Acesso em: 11 set. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil: recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do uso racional de medicamentos em crianças**. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. V.1. 82p. (Normas e Manuais Técnicos).

BROUWER, K. *et al.* Human Ontogeny of Drug Transporters: review and recommendations of the pediatric transporter working group. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 98, n. 3, p. 266–287, 2015.

BUCKLE, D. R. *et al.* Glossary of terms used in medicinal chemistry. Parte II (IUPAC Recommendations 2013). **Pure Appl. Chem.**, v. 85, n. 8, p. 1725-1758, 2013.

CASSIANI, S. H. B. **Hospitais e medicamentos: impacto na segurança dos pacientes**. São Caetano do Sul, SP: Yendis, 2010.

CECI, A. *et al.* Medicines for children licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 58, n. 8, p. 495-500, 2002.

CECI, A. *et al.* Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 62, n. 11, p. 947-952, 2006.

CHIN, W. W. L.; JOOS, A. Moving toward a paradigm shift in the regulatory requirements for pediatric medicines. **Eur. J. Pediatr.**, v. 175, n. 12, p. 1881-1891, 2016.

CHOW S. C.; CHANGE M. Adaptive design methods in clinical trials: a review. **Ophanet J. Rare Dis.**, v. 3, n. 1, p. 11, 2008.

COSTA, P. Q.; REY, L. C.; COELHO, H. L. L. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. 85, n. 3, p. 229-235, 2009.

DRUMOND, N. *et al.* Patients' appropriateness, acceptability, usability and preferences for pharmaceutical preparations: Results from a literature review on clinical evidence. **Int. J. Pharm.**, v. 521, n. 1-2, p. 294-305, 2017.

DUARTE, D.; FONSECA, H. Melhores medicamentos em pediatria. **Acta Pediat. Port.**, v. 39, n. 1, p. 17-22, 2008.

ELZAGALLAAI, A. A.; RIEDER, M. J. In vitro testing for diagnosis of idiosyncratic adverse drug reactions: Implications for pathophysiology. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 80, n. 4, p. 889-900, 2015.

EUROPE MEDICINES AGENCY. Pre-authorisation evaluation of medicines for Human Use. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. **Committee for Medicinal Products for Human Use**. 2006. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf>. Acesso em: 28 fev. 2016.

EUROPE MEDICINES AGENCY. The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation. **EMA**, 2007. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/09/WC500003693.pdf>. Acesso em: 14 jul. 2016.

EUROPEAN MEDICINE AGENCY. **Search for medicines**. 2016. Disponível em: <<http://www.ema.europa.eu/ema/>>. Acesso em: 30 jan. 2016.

EUROPE MEDICINES AGENCY. **Human regulatory. Paediatric Investigation Plans.** 2017. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000608.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1b>. Acesso em: 20 abr. 2017.

EUROPEAN COMMISSION (EC). EudraLex Volume 1 - Pharmaceutical legislation medicinal products for human use. **Regulations.** Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. 2006. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm/>. Acesso em: 20 set. 2015.

FABIANO, V.; MAMELI, C.; ZUCCOTTI, G. V. Paediatric pharmacology: remember the excipients. **Pharmacol. Res.**, v. 63, n. 5, p. 362-365, 2011.

FEUDTNER, C.; CHRISTAKIS, D. A.; CONNELL, F. A. Pediatric deaths attributable to complex chronic conditions: a population-based study of Washington State, 1980–1997. **Pediatrics**, v. 106, suppl. 1, p. 205-209, 2000.

FEUDTNER, C. *et al.* Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. **BMC Pediatr.**, v. 14, n. 199, p. 1-7, 2014.

FINNEY, E. Children's medicines: a situational analysis. **Campaign “Make medicines child size”.** **Progress Reports, Reports by the Secretariat**, 2011. Disponível em: <http://www.who.int/childmedicines/progress/CM_analysis.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2015.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products.** 2016. Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>>. Acesso em: 30 jan. 2016.

FONTAN, J. E.; MILLE, F.; BRION, F. L'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé. **Arch. Pédiat.**, v. 11, n. 10, p. 1173–1184, 2004.

GAIVA, M. A. M. Pesquisa envolvendo crianças: aspectos éticos. **Rev. Bioét.**, [S.l.], v. 17, n. 1, p.135-146, 2009.

GALLAGHER, R. M. *et al.* Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. **PloS one.**, v. 6, n. 12, 2011.

GAVA, C. M. *et al.* Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico? **Ciênc. Saúde Coletiva**, v. 15, p. 3403–3412, 2010.

GILL, D. Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research. Recommendations of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). **Eur. J. Pediatr.**, v.163, n.2, p. 53-57, 2004.

GONÇALVES, A. C. S.; CAIXETA, C. M.; REIS, A. M. M. Análise da utilização de medicamentos antimicrobianos sistêmicos em crianças e adolescentes em dois hospitais de ensino. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 30, n. 2, p. 49-54, 2009.

HEEMSTRA, H. E. *et al.* Safety-related regulatory actions for orphan drugs in the US and EU: a cohort study. **Drug Saf.**, v. 33, n. 2, p.127-137, 2010.

HOPPU, K.; SRI RANGANATHAN, S.; DODOO, A. N. O. Realities of paediatric pharmacotherapy in the developing world. **Arch. Dis. Child.**, v. 96, n. 8, p. 764–768, 2011.

INSTITUTE OF MEDICINE. Safe and effective medicines for children: pediatric studies conducted under the best pharmaceuticals for children act and the pediatric research equity act. **The National Academies Press**. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK202036/>>. Acesso em: 25 mar. 2016.

IVANOVSKA, V. *et al.* Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. **Pediatrics**, v. 134, n. 2, p. 361–372, 2014.

KEARNS, G. L. *et al.* Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. **N. Eng. J. Med.**, v. 349, n. 12, p. 1157-1167, 2003.

KEARNS, G. L. Selecting the proper pediatric dose: It is more than size that matters. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 98, n. 3, p. 238–240, 2015.

KIPPER, D. J. Ética em pesquisa com crianças e adolescentes: à procura de normas e diretrizes virtuosas. **Rev. Bioét.**, [S.l.], v. 24, n. 1, p. 37-48, 2016.

KREEFTMEIJER-VEGTER, A. R. *et al.* The influence of the European paediatric regulation on marketing authorisation of orphan drugs for children. **Orphanet J. Rare Dis.**, v. 9, n. 1, p. 1, 2014.

LEXCHIN, J. Postmarket safety in Canada: are significant therapeutic advances and biologics less safe than other drugs? A Cohort Study. **BMJ Open**, v.4, n. 2, p. 1-6, 2014.

LOMBARDINIO, J. G.; LOWE, J. A. The Role Of The Medicinal Chemist In Drug Discovery – then and now. **Nature Rev. Drug Discov.**, v. 3, n. 10, p.853-862, 2004.

MACLEOD, S. M. A quarter century of progress in paediatric clinical pharmacology: A personal view. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 81, n. 2, p. 228–234, 2016.

MARINHO R. N.A; CABRAL C. H. K. Estudo de adaptações de formulações farmacêuticas em um hospital universitário pediátrico. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, v. 5, p. 12-17, 2014.

MCMAHON, A. W. *et al.* Stratification, Hypothesis Testing, and Clinical Trial Simulation in Pediatric Drug Development. **Ther. Innov. Regul. Sci.**, v. 50, n. 6, p. 817-822, 2016.

MENDES, M. C. P. *et al.* História da farmacovigilância no Brasil. **Rev. Bras. Farm.**, v. 89, n. 3, p. 246-251, 2008.

MILNE, C.; BRUSS, J. B. The economics of pediatric formulation development for off-patent drugs. **Clin. Ther.**, v. 30, n. 11, p. 2133-2145, 2008.

MOTOLA, D. *et al.* Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 59, n. 4, p. 475-478, 2004.

MOLLOY, E. J. *et al.* The future of pediatric research: European perspective. **Pediatr. Res.**, v. 81, n. 1-2, p. 138–139, 2017.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Clinical Trial.gov**. 2016. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>>. Acesso em: 30 Set. 2016.

NELLIS, G. *et al.* Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. **Arch. Dis. Child.**, v. 100, n. 7, p. 694-699, 2015.

OLIVEIRA, P. H. A. *et al.* Brazilian pediatric research groups, lines of research, and main areas of activity. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. 91, n. 3, p. 299–305, 2015.

ORUBU, E. S.; TULEU, C. Medicines for children: flexible solid oral formulations. **Bull. World Health Organ.**, v. 95, n. 3, p. 238–240, 2017.

PAULA, C. S. *et al.* Uso off label de medicamentos em crianças e adolescentes. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, [S.l.], v. 32, n. 2, p. 217-223, 2011.

PIZZOL, T. DA S. D. *et al.* Use of medicines and other products for therapeutic purposes among children in Brazil. **Rev. Saúde Pública**, v. 50, 2016.

PINHEIRO, P.; PLAS, D.; KRÄMER, A. The burden of disease approach for measuring population health. In: **Contributions to Statistics**. [s.l.: s.n.], p. 21–38, 2011.

PWC. Ensaio Clínicos: Enquadramento Global. In: PWC (Ed.). Ensaio Clínicos em Portugal. **Apifarma**, p. 14-20, 2013. Disponível em: <<http://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/EstudoInvestig.Clinica%20em%20Portugal.%20jun.2013.vf.pdf>>. Acesso em: 14 jun. 2016.

REDIGUIERI, C. F.; DIAS, A. P.; GRADIM, M. M. Registros de medicamentos novos. In: VIEIRA, F. P.; REDIGUIERI, C. F.; REDIGUIERI, C. F. (Org.). **A Regulação de Medicamentos no Brasil**. Porto Alegre, RS: Artmed, p. 41-57, 2013.

RIEDER M. J. If children ruled the pharmaceutical industry: the need for pediatric formulations. **Drug News Perspect**, v. 23, p. 458–464, 2010.

RIEDER, M.; HAWCUTT, D. Design and conduct of early phase drug studies in children: challenges and opportunities. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 82, n. 5, p. 1308–1314, 2016.

ROCCHI, F.; TOMASI, P. The Development of Medicines for Children: Part of a Series on Pediatric Pharmacology, Guest Edited by Gianvincenzo Zuccotti, Emilio Clementi, and Massimo Molteni. **Pharmacol. Res.**, v. 64, n. 3, p. 169-175, 2011.

ROGERS, W; BALLANTYNE, A. Populações especiais: vulnerabilidade e proteção. In: DINIZ, D. (Org.) *et al.* **Ética em Pesquisa: temas globais**. Brasília: Letras Livres; Editora UnB, 2008. 404 p.

SALUNKE, S. *et al.* European paediatric formulation initiative (eupfi)-formulating ideas for better medicines for children. **AAPS PharmSciTech.**, v. 18, n. 2, p. 257-262, 2017.

SAMIEE-ZAFARGHANDY, S.; MAZER-AMIRSHAHI, M.; VAN DEN ANKER, J. N. Trends in paediatric clinical pharmacology data in US pharmaceutical labelling. **Arch. Dis. Child.**, v. 99, n. 9, p. 862–865, 2014.

SCHRAMM, J. M. A. *et al.* Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v. 9, n. 4, p. 897-908, 2004.

SHIRKEY, H. Editorial comment: Therapeutic orphans. **J. Pediatr.**, v. 72, n. 1, p. 119-120, 1968.

STEGEMANN, S. *et al.* Defining patient centric pharmaceutical drug product design. **AAPS J.**, v. 18, n. 5, p. 1047–1055, 2016.

TABOR, E. FDA Requirements for Clinical Studies in Pediatric Patients. **Regulatory Focus**, v. 14, p. 16-21, 2009.

TASSINARI, M. S. Pediatric Regulations 2012: Permanent Laws and New Provisions under FDASIA. **Pediatric and Maternal Health Staff, Office of New Drugs, Food and Drug Administration**, 2012. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM332078.pdf>>. Acesso em: 14 Jul. 2016.

TURNER, M. A. *et al.* Paediatric drug development: the impact of evolving regulations. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 73, p. 2-13, 2014.

UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND. Infância e adolescência no Brasil. **UNICEF Brasil**. Disponível em: <<http://www.unicef.org/brazil/pt/activities.html>>. Acesso em: 30 mar. 2017.

UNITED STATES OF AMERICA (USA). Department of Health & Human Services. Food and Drug Administration (FDA). **Approved risk evaluation and mitigation strategies (REMS)**. 2014. Disponível em: < <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/rems/> >. Acesso em: 12 dez. 2015.

URSINO, M. G. *et al.* Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects. **Regul. Toxicol. Pharmacol.**, v. 60, n. 1, p. 93-105, 2011.

VALE, M. C. Ensaios Clínicos em Crianças. In: CEIC. (Ed.). **Livro de Documentação das I Jornadas CEIC**. [Em linha]. p. 83-93, 2010. Disponível em: <<http://www.ceic.pt/documents/20727/37693/Livro+de+documentacao+das+I+Jornadas+CEIC/f098ae22-b9e1-4112-93be-811dd1781493>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

VALEUR, K. S. *et al.* Safe excipient exposure in neonates and small children-protocol for the SEEN project. **Dan. Med. J.**, v. 64, n. 2, 2017.

VAN DER LEE, J. H. *et al.* Sequential design with boundaries approach in pediatric intervention research reduces sample size. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 63, n. 1, p. 19–27, 2010.

VAN RIET-NALES, D. A. *et al.* The availability and age-appropriateness of medicines authorized for children in The Netherlands. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 72, n. 3, p. 465–473, 2011.

VAN RIET-NALES, D. A. *et al.* Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: importance of formulation aspects. **Arch. Dis. Child.**, v. 101, n. 7, p. 662–669, 2016.

VAN RIET-NALES, D. A. *et al.* Paediatric drug development and formulation design—a European perspective. **AAPS PharmSciTech.**, v. 18, n. 2, p. 241–249, 2017.

VIDOTTI, C. C. F.; DE CASTRO, L. L. C.; CALIL, S. S. New drugs in Brazil: do they meet Brazilian public health needs? **Rev. Panam. Salud Pública**, v. 24, n. 1, p. 36–45, 2008.

WIMMER, S. *et al.* The EU Paediatric Regulation: Still a Large Discrepancy Between Therapeutic Needs and Approved Paediatric Investigation Plans. **Pediatr. Drugs**, v. 16, n. 5, p. 397–406, 2014.

WILLIAMS, K. *et al.* Standart 6: age groups for pediatric trials. **Pediatrics**, v. 129, n. 3, p. 153-160, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. **WHO (nonserial publication)**. Geneva: WHO; 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **ATC/DDD Index**. 2014a. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em 25 fev. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **ICD-10 Version: 2010**. 2014b. Disponível em: <<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>>. Acesso em: 24 fev. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Who Drug Information. **Paediatric Medicines**. v. 26, n. 1, p. 15-21, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Burden of Disease**. 2015. Disponível em: <http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/en/>. Acesso em: 20 nov. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Drug Information**. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/>>. Acesso em: 12 jan. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Health statistics and information systems. WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2015**. 2017a. Disponível em: <http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalCOD_method_2000_2015.pdf> Acesso em: 04 mar. 2017.

World Health Organization. **Health statistics and information systems. Disease burden. DALY estimates, 2002-2015**. WHO Member States. 2017b. Disponível em: < http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html>. Acesso em: 04 mar. 2017.

ZAJICEK, A. The national institutes and the best pharmaceuticals for children act. **Pediatr. Drugs**, v. 11, n. 1, p. 45-47, 2009.

ZISOWSKY, J.; KRAUSE, A.; DINGEMANSE, J. Drug development for pediatric populations: Regulatory aspects. **Pharmaceutics**, v. 2, n. 4, pp. 364-388, 2010.

APÊNDICE A – Instrumento de coleta de dados

Medicamentos Novos Análise na Perspectiva da Criança
1. Características do medicamento
<p>1.1 Informações sobre o registro</p> <p>Número do questionário: _____</p> <p>Fármaco: _____</p> <p>Data do Registro no Exterior: ____/____/____</p> <p>Data do Registro no Brasil: ____/____/____</p> <p>Medicamento órfão: () sim () Não</p> <p>First Class: () sim () Não</p> <p>Natureza: () Química () Biológica</p> <p>ATC Terceiro Nível: _____</p> <p>CID10: _____</p>
<p>1.1 Inovação</p> <p>Grau de Inovação Terapêutica Segundo Motola:</p> <p>() Importante () Moderada () Modesta () Farmacológica () Tecnológica</p>
<p>1.2 Via de administração do medicamento</p> <p>Via de administração 1: _____</p> <p>Via de administração 2: _____</p> <p>Via de administração 3: _____</p> <p>1. oral 2. sublingual 3. retal 4. enteral 5. endovenoso 6. intramuscular 7. subcutâneo 8. intra-arterial 9. intratecal 10. intraperitoneal 11. pulmonar 12. dérmica 13. oftálmica 14. nasal 15. vaginal 16. Outro 99. não se aplica</p>
<p>1.3 Forma Farmacêutica Disponível no Brasil</p> <p>Forma Farmacêutica 1 : _____</p> <p>Forma Farmacêutica 2 : _____</p> <p>Forma Farmacêutica 3 : _____</p> <p>1. Aerosol dosimetrado 2. Cápsula 3. Comprimido efervescente uso oral 4. Comprimido mastigável 5. Comprimido orodispersível 6. Comprimido 7. Creme / pomada oftálmica 8. Creme nasal 9. Creme 10. Dispositivo de pó seco 11. Emulsão /suspensão uso oral 12. Enema 13. Gel 14. Loção 15. Parenteral endovenoso 16. Parenteral intramuscular 17. Parenteral sistema de bomba 18. Parenteral subcutâneo 19. Pó uso oral 20. Pomada nasal 21. Sistema transdérmico 22. Solução nasal 23. Solução oftálmica 24. Solução/gotas uso oral 25. Supositório 26. Unguento 27. Outro</p>

2. Indicação pediátrica**2.1 Indicação Pediátrica no Exterior**

CID 10 da Indicação I: _____

CID 10 da Indicação II: _____

A indicação do registro no Exterior é para condição clínica específica de adulto:

 sim não

A indicação é para uma condição crônica complexa em pediatria:

 sim não não se aplica

O registro inicial do medicamento na Exterior é exclusivamente para adulto:

 sim não

Após o registro inicial do medicamento na Exterior houve inclusão de indicação pediátrica:

 sim não não se aplica

Data de inclusão da primeira indicação pediátrica pós-registro: ____/____/____

Números de inclusões de indicação pediátrica: _____

Inclusões: CID 10 da inclusão de Indicação I: _____

CID 10 da inclusão de Indicação II: _____

Data de inclusão da primeira indicação pediátrica pós-registro: ____/____/____

Números de expansões de faixa etária pediátrica: _____

Inclusões: CID 10 da inclusão de Indicação I: _____

CID 10 da inclusão de Indicação II: _____

O medicamento era indicado ou houve nova indicação no Exterior para paciente pediátrico:

 sim, sem especificar faixa etária sim, especificando faixa etária não

O medicamento é indicado na FDA para recém-nascido (0 a < 28 dias):

 sim não não se aplica subgrupo

O medicamento é indicado na FDA para recém-nascido prematuro (< 37 semanas):

 sim não não se aplica subgrupoO medicamento é indicado na FDA para lactente (≥ 28 dias e < 2 anos): sim não não se aplica subgrupoO medicamento é indicado na FDA para pré-escolar (≥ 2 e < 6 anos): sim não não se aplica subgrupoO medicamento é indicado na FDA para escolar (≥ 6 e < 12 anos): sim não não se aplica subgrupoO medicamento é indicado na FDA para adolescente (≥ 12 anos e < 18 anos): sim não não se aplica subgrupo

Faixa etária especial (subgrupo): _____ Qual? _____

2.2 Indicação pediátrica no Brasil

O medicamento é indicado no Brasil para paciente pediátrico:
 sim, sem especificar faixa etária sim, especificando faixa etária não

O medicamento é indicado no Brasil para recém-nascido prematuro (<37 semanas):
 sim não não se aplica subgrupo

O medicamento é indicado no Brasil para recém-nascido a termo (0 a <28 dias):
 sim não não se aplica subgrupo

O medicamento é indicado no Brasil para lactente (≥28 dias e <2 anos):
 sim não não se aplica subgrupo

O medicamento é indicado no Brasil para pré-escolar (≥2 e <6anos):
 sim não não se aplica subgrupo

O medicamento é indicado no Brasil para escolar (≥6 e <12 anos):
 sim não não se aplica subgrupo

O medicamento é indicado no Brasil para adolescente (≥12 anos e <18 anos):
 sim não não se aplica subgrupo

Faixa etária especial (subgrupo): _____ Qual? _____

Texto Disponível sobre População Pediátrica na seção População Especial:

2.3. Divergência Exterior X Brasil

Divergência do Brasil em relação à indicação pediátrica no exterior:
 sim não não se aplica

Divergência da faixa etária do Brasil em relação ao exterior:
 sim não não se aplica

3. Adequação dos Medicamentos a Faixa Etária Pediátrica

3.1 Adequação da Forma Farmacêutica 1 segundo EMA 2006

Classificação para recém-nascido prematuro: _____

Classificação para recém-nascido a termo: _____

Classificação para lactente: _____

Classificação para pré-escolar: _____

Classificação para escolar: _____

Classificação para adolescente: _____

3.2 Adequação da Forma Farmacêutica 2 segundo EMA 2006

Classificação para recém-nascido prematuro: _____

Classificação para recém-nascido a termo: _____

Classificação para lactente: _____

Classificação para pré-escolar: _____

Classificação para escolar: _____

Classificação para adolescente: _____

<p>3.3 Análise da Capacidade da Forma Farmacêutica 1 Fornecer a Dose Exata</p> <p>Classificação para recém-nascido prematuro: 0 () Capaz 1 () Incapaz Classificação para recém-nascido a termo: 0 () Capaz 1 () Incapaz Classificação para lactente: 0 () Capaz 1 () Incapaz Classificação para pré-escolar: 0 () Capaz 1 () Incapaz Classificação para escolar: 0 () Capaz 1 () Incapaz Classificação para adolescente: 0 () Capaz 1 () Incapaz</p>
<p>3.4 Análise da Capacidade da Forma Farmacêutica 2 Fornecer a Dose Exata</p> <p>Recém-nascido prematuro: 0 () Capaz 1 () Incapaz Recém-nascido a termo: 0 () Capaz 1 () Incapaz Lactente: 0 () Capaz 1 () Incapaz Pré-escolar: 0 () Capaz 1 () Incapaz Escolar: 0 () Capaz 1 () Incapaz Adolescente: 0 () Capaz 1 () Incapaz</p>
<p>3.5 Adequação do Medicamento na Forma Farmacêutica 1</p> <p>Recém-nascido prematuro: 0 () Adequado 1 () Inadequado Recém-nascido a termo: 0 () Adequado 1 () Inadequado Lactente: 0 () Adequado 1 () Inadequado Pré-escolar: 0 () Adequado 1 () Inadequado Escolar: 0 () Adequado 1 () Inadequado Adolescente: 0 () Adequado 1 () Inadequado</p>
<p>3.6 Adequação do Medicamento na Forma Farmacêutica 2</p> <p>Recém-nascido prematuro: 0 () Adequado 1 () Inadequado Recém-nascido a termo: 0 () Adequado 1 () Inadequado Lactente: 0 () Adequado 1 () Inadequado Pré-escolar: 0 () Adequado 1 () Inadequado Escolar: 0 () Adequado 1 () Inadequado Adolescente: 0 () Adequado 1 () Inadequado</p>
<p style="text-align: center;">4. EXCIPIENTES</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p style="text-align: center;">5. Alertas de segurança</p>
<p>5.1 Nacional</p> <p>Alerta de segurança nacional relacionada à pediatria: () sim () não Data do Alerta: ____/____/____</p> <p>Descrição do Alerta: _____</p>
<p>5.2 Internacional</p> <p>Alerta de segurança internacional relacionada à pediatria: () sim () não Data do Alerta: ____/____/____</p> <p>Descrição do Alerta: _____</p>

APÊNDICE B – Artigo Submetido a European Journal of Clinical Pharmacology

New drugs registered in Brazil from 2003 to 2013: analysis from the perspective of child health

Castro, Jaqueline Silveira Xavier¹; Botelho, Stephanie Ferreira²; Martins, Maria Auxiliadora Parreiras³; Vieira, Liliana Batista⁴; Reis, Adriano Max Moreira^{5*}.

1. Master Student. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Endereço: Av. Professor Alfredo Balena nº 110, Bairro: Santa Efigênia. Belo Horizonte. Brasil. CEP: 30130-100

2. MSc. Hospital Risoleta Tolentino Neves. Endereço: Rua das Gabirobas, 01 - Vila Clóris. Belo Horizonte. Brasil. Cep: 31.744-012.

3. PhD. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Endereço: Av. Antônio Carlos 6627 Pampulha, Belo Horizonte - MG

4. PhD. Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alfenas.

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700. Centro. Alfenas. Brasil. CEP: 37130-001

5*. PhD. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Endereço: Av. Antônio Carlos 6627 Pampulha, Belo Horizonte – MG

Telefone: 55 (31) 3409-6943

E-mail: amreis@outlook.com

*Autor Correspondente

Acknowledgements:

This research was supported by Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) and by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) covenant recorded in SICONV 794078/2013.

New drugs registered in Brazil from 2003 to 2013: analysis from the perspective of child health

Abstract:

Purpose: This study aims to analyze the new drugs registered in Brazil from 2003 to 2013 from the perspective of childcare needs, drug safety and considering the disease burden of the country.

Methods: This is a retrospective cohort study including new drugs registered in Brazil between 2003 and 2013. Drug indications were related to the Disability-Adjusted Life Year (DALY) of the 2015 Global Burden of Disease Study. Association between the number of new drugs and DALY was determined by Spearman's coefficient. Post-marketing safety alerts specific to the pediatric population have been identified in the WHO Drug Information Bulletin and on websites of drug regulatory agencies.

Results: A total of 134 new drugs were included in the cohort and 46 (34.3%) had a pediatric indication. There was no evidence of an association between the disease burden in children in Brazil and the number of pediatric drugs. The safety alert data associated with the pediatric population published after registration of the new drugs were scarce.

Conclusions: The number of new drugs launched in Brazil with a pediatric indication was small, reflecting the international challenges of developing effective and safe medicines for children. No association was found between the number of new drugs and the disease burden. The publication of post-marketing safety alerts needs to be expanded to increase knowledge about drug safety.

Keywords: New drugs. Approval of medications. Pediatric. Safety alert. Disease burden.

INTRODUCTION

Medicines are an important health technology in child health. Despite the widespread use of drugs in the prevention, treatment and diagnosis of pediatric diseases, availability of medicines that are appropriate to the needs of children and with information based on evidence from clinical research is insufficient to ensure effective and safe use [1-3]. The ethical and methodological challenges related to the development of pediatric drugs, together

with the pharmaceutical industry's considerations of market size and profitability determine this setting that is common to several countries [3,4].

Health professionals committed to providing safe and quality childcare recognize the need for scientifically validated medications. In this context, there is a growing concern to encourage the development of research in the different fields of pediatric clinical pharmacology and the training of human resources for research and teaching in this area [2,5]. Clinical research should be promoted and encouraged by looking at the burden of children diseases in countries; this strategy will contribute to expand the therapeutic alternatives for treatment of children-prevalent diseases, including neglected tropical diseases in the case of low- and middle-income countries [6,7].

Expanding the provision of adequate and safe medicines that meet children's therapeutic needs is an ongoing initiative in Europe and the United States over the past decade. In the United States, highlight legislations such as the *Pediatric Research and Equity Act* and *The Best Pharmaceutical for Children Act*, and in Europe, the *EU Pediatric Regulation* [8,9,10]. Few legislations and regulatory initiatives aimed at facilitating the development of pediatric medicines and reducing the prevalence of off-label use have been implemented in other countries [11]. The World Health Organization launched in 2007 the "*Make Medicines Child Size*" campaign aimed at improving research, regulation and access to pediatric medicines [8].

Brazil currently lacks a policy to foster clinical research geared to the pediatric population and the National Health Surveillance Agency (Anvisa) does not have specific regulations for the registration of child-specific medicines. Investigations on new drugs in Brazil did not address particularities of the different age groups [12,13]. The off-label use of medications by children at different levels of care has been described in the country [14]. Therefore, this study aims to analyze the new drugs registered in Brazil from 2003 to 2013 from the perspective of child health's needs, drug safety and considering the disease burden of the country.

METHODS

This retrospective cohort study included new drugs registered from January 2003 to December 2013 by Anvisa, the authority responsible for drug approval in Brazil. The definition of the cohort investigated was detailed in a previous study [15]. The cohort was defined after the identification of new drugs launched in other countries during the period of the research and which were concurrently approved by Anvisa.

New drugs registered in the United States during the study period were identified in the Drugs@FDA (Food and Drug Administration) database. Drugs registered in other countries were identified using the annual "To Market, To Market" review articles published by Annual Reports in Medicinal Chemistry. The register of new drugs in Anvisa were surveyed in site of Brazilian government responsible for official publications. The drugs were surveyed using the drug names adopted in Brazilian Portuguese from international non-proprietary names [15]. Drugs that were still marketed in Brazil were identified in the January 2016 list of medicines prices published by Anvisa [16]. In this investigation, we analyzed drugs registered from 2003 to 2013 and whose sales were upheld in January 2016.

Drugs were classified according to the third pharmacological therapeutic level of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification of the World Health Organization [17]. The following drug characteristics were also identified: first class, orphan drug, small molecule or biological drug, referring to the Food and Drug Administration (FDA) database and the "To Market, To Market" review articles [15].

The algorithm published by Motola et al. in 2004, which classifies medicines as important, moderate, modest, pharmacological or technological innovations [18] was used to evaluate therapeutic innovation. Clinical studies that supported the registration of new drugs with the FDA and the information published in the "To Market, To Market" review papers were used to determine the level of therapeutic innovation.

It was verified whether medicines were registered for pediatric use at Anvisa and the therapeutic indication referring to Anvisa's electronic drugs' package inserts [19]. When the package insert was not available on Anvisa's website, we requested the manufacturer's laboratory by email.

The pediatric indication at the time of registration, inclusion of pediatric indication and expanded child's age range after registration were searched in the following FDA documents: *Medical Review, Pharmacology Review and Approval Letter, available in the sections Approval History, Letters, Reviews and Related Documents or in the European Public Assessment Reports and Summary of Product Characteristics of the European Medicine Agency* [20,21]. This strategy was adopted because Anvisa does not provide new drug registration supporting documents. It established the time lapse (in months) to include this information regarding pediatric use.

The main indication for medicines was classified according to the International Classification of Diseases (ICD-10), using the first three ICD-10 characters. Drugs' indications were related to the categories of diseases of the classification system defined in the 2015 Global Burden of Disease Study [22,23]. The study is developed by the World Health Organization (WHO) to establish the disease burden in the population and to obtain information on prevalence, incidence, severity, disability and mortality of more than 100 causes of diseases. The Disability-Adjusted Life Year (DALY) of the different categories of diseases for the Brazilian population aged 0-14 years was collected in the Estimated DALYs ('000) table by cause, gender and WHO Member State (1), 2015 [23].

Medications were also classified in relation to the indication for Pediatric Complex Chronic Conditions using the Pediatric Complex Chronic Conditions Classification System version 2: updated for ICD-10 [24].

Among the drugs registered as exclusive adult use, we identified those with potential interest for pediatric indication considering, besides the occurrence of the disease in this age group, the possibility of applying the action mechanism of the drug's therapeutic class in clinical conditions of pediatric interest, such as, for example, drugs classified in groups B01A, C10A, GO4B, N03A, N06A, R03A; to validate this classification, the availability of clinical trials involving children with drugs of these groups in Anvisa's and Clinical Trials' databases [25,26] was investigated. The antineoplastic agents of groups L01B, L01C, L01X, L03A and L04A were considered of potential pediatric interest.

Specific post-marketing safety alerts for the pediatric age group published up to October 30, 2016 were investigated by searching: the Drug Safety and Availability database, available on FDA's website, information available on Anvisa's website – Pharmacovigilance [27] and WHO Drug Information accessed on WHO's website [28]. The time elapsed (in months) between approval of the drug and the publication of the first safety alert related to the pediatric age group in Brazil and abroad was recorded. The justification for published the post-marketing safety alert was also recorded.

Statistical Analysis

For categorical variables, frequency and proportions were calculated. The quantitative variables were described showing measures of central tendency and variability. Normality was assessed through the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests, considering a

statistically significant p-value <0.05 . The association between the number of new medicines with pediatric indication and the DALY indicator was verified by correlation using Spearman's coefficient, considering p value <0.05 . The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows, version 21.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) software was used to perform the statistical analyses.

RESULTS

From January 2003 to December 2013, 159 new drugs were registered in Brazil. However, the sale of 25 drugs was suspended in the country following registration. The cohort investigated consisted of 134 new drugs that were being sold in January 2016. At the time of registration abroad, 110 (82.1%) of these drugs received indications exclusively for adults and 24 (17.9%) for pediatric and adult use. None of the medicines had a specific indication for children. Regarding registered pediatric drugs, nine received additional pediatric information related to expanded age and one received new pediatric indication. After registration, of the 110 new drugs without a pediatric indication, 22 received a pediatric indication, of which 6 had expanded age range. The number of pediatric drugs included in the cohort was 46 (34.3%) (Figure 1).

ENTRA FIGURA 1

Regarding indication, of the 110 drugs with registrations exclusively for adults, 6 were indicated for adult-specific clinical condition and 30 drugs had a potential pediatric indication considering the drug's action mechanism.

Of the 46 drugs, only 37 had a pediatric indication in Brazilian package inserts registered with Anvisa. The nine drugs that had pediatric registration abroad and had no registration in Brazil are anidulafungin, aprepitant, duloxetine, denosumab, eltrombopag, asenapine maleate, etravirine, palonosetron, dexlansoprazole.

Of the 46 pediatric medicines, 31 (67.4%) were small molecules, 15 (32.6%) were biological drugs, 11 (23.9%) were first in class and 5 (10.9%) were orphan medicines. Regarding the level of therapeutic innovation, 21 (45.7%) were classified as pharmacological, 10 (21.7%) moderate and 9 (19.6%) were important. The most frequent drugs were of the following ATC groups: A-Alimentary tract and metabolism (26.1%), J-Anti-infectives for systemic use (21.7%), L-Antineoplastic and immunomodulatory agents (13%) and R-Respiratory system (10.9%). The ATC classification of the 46 drugs is shown in Table 1.

ENTRA TABELA 1

The main pediatric indications of the 46 new drugs were infectious and parasitic diseases (10, 21.7%), endocrine, nutritional and metabolic diseases (10, 21.7%), respiratory diseases (5, 10.9%), mental and behavioral disorders (4, 8.7%) and rheumatoid arthritis (4, 8.7%) (Table 2). For 16 medicines (34.8%), indication was a pediatric complex chronic condition.

ENTRA TABELA 2

There was no evidence of association between the disease burden of children under 15 years of age in Brazil and the number of pediatric drugs ($\rho = 0.272$, $p\text{-value} = 0.448$). Table 3 shows the number of new drugs registered in Brazil with a pediatric indication and the burden of diseases for children aged 0-14 years according to 2015 Global Burden of Disease Study, showing lack of medicines for respiratory infections, maternal conditions, neonatal conditions, nutritional deficiencies and congenital anomalies.

ENTRA TABELA 3

Inclusions of pediatric indications were mainly for drugs used in the treatment of HIV ($n = 5$), neoplasms ($n = 3$), juvenile arthritis ($n = 4$) and mental and behavioral disorders ($n = 4$). Time lapse for inclusion of pediatric indication after registration was at least 10 months and maximum of 149 months, with a mean of 66.8 months and standard deviation 36.1 months.

The safety alert data associated with the pediatric population published after registration of new drugs were identified for four drugs. Adalimumab evidenced an alert for risks of malignancy, infection and fungal tuberculosis, and lisdexamfetamine, of serious cardiovascular reactions. These alerts were published both in Brazil and abroad. Adolescent suicide risk alert was identified for duloxetine, and a risk of hypomagnesaemia was noted for dexlansoprazole. Alerts for these drugs were only published abroad. Time elapsed between approval and the first international alert ranged from 26 to 79 months, with a mean of 48.8 months and a standard deviation of 24.1 months. In Brazil, the time lapse between ANVISA's approval and the first alert ranged from 23 months to 34 months, with mean of 28.5 months and a standard deviation of 7.8 months.

DISCUSSION

The analysis of new drugs registered from 2003 to 2013 in Brazil showed that the incorporation of drugs in the pharmaceutical market does not consider children's needs and

specificities, since the number of medicines with a pediatric indication at the time of registration was small, as was the number of incorporated additional information or pediatric indication at post-registration. In addition, no medicine had an exclusive pediatric indication. This setting is worrying because children with diverse clinical conditions and different age groups are deprived of access to therapeutic innovations [29], which can contribute to effective treatment, prevent disease development to advanced stages, and promote the improvement of the quality of life.

In order to interrupt the designation of children as therapeutic orphans and promote access to effective, safe and adequate medicines, legislation and public policies to encourage research and development of pediatric medicines are being developed in several countries, especially in the United States and the European Union. However, these actions have little effect, as an evaluation of the drugs registered from 2003 to 2012 with the Food and Drug Administration did not show a significant increase in the registration of new medicines with pediatric information [10]. In Europe, after 9 years of EU Pediatric Regulation, advances in the development of pediatric medicines are also incipient, but expectations are that, in the future, it will reach a market with better and safer pediatric medicines [30].

In Brazil, government actions to encourage research and development of pediatric medicines have not been implemented so far, which may explain the low availability of new drugs for children in the cohort investigated. More effective initiatives to raise awareness and improve this situation have been developed by university researchers.

The Ministry of Health published in 2017 on report with recommendations and strategies for increased access and rational use of medicines in children in Brazil. This report is a measure that can significantly change the setting, since it shows a set of multi-sectoral actions to be developed in integrated fashion with universities, the pharmaceutical industry and the Brazilian Unified Health System [31]. The effective implementation of these actions will lead to the development of research of interest to pediatrics, increased availability of drugs necessary and appropriate to Brazilian children and optimizing of pediatric pharmacotherapy results.

The late approval of pediatric drugs and package inserts review remains pre-eminent compared to adults. Delay in providing clinical pharmacology data in children for new drugs contributes to pediatric pharmacotherapy's increased gap [10]. In Brazil, this issue is more worrisome, since about a fifth of medicines with pediatric indication abroad still did not have

this information incorporated in its package inserts, which can contribute to off label prescription and bring risks to the child.

It is important to note that the development of a new drug depends on the level of research on a particular disease. In addition, some diseases may require investments of more significant resources to develop innovative medicines. Market demand is also a factor that interferes with the availability of new drugs [7].

To meet the needs of the health system in the development of new medicines for children, it is essential to consider the burden of diseases of different pediatric age groups [7,32]. The number of pediatric drugs launched in Brazil from 2003 to 2013 was not associated with the number of DALYs in children younger than 15 years. Therefore, the analysis of new drugs suggests that, considering children's health needs, some pediatric diseases such as respiratory infections, maternal conditions, perinatal conditions, nutritional deficiencies, respiratory diseases, congenital anomalies are more neglected than others. On the other hand, infectious diseases, musculoskeletal disorders, endocrine, immunological and blood disorders evidenced a greater number of drugs compared to the number of DALYs.

This imbalance between the number of new drugs and DALY is in line with a study that assessed the proportionality between pediatric clinical trials and the global disease burden in different country categories, identifying under- and over-studied diseases [6]. In countries classified by the World Bank in the middle-income category, such as Brazil, among the under-studied diseases are practically the same ones that are neglected in relation to the number of new medicines in Brazil. However, for neonatal conditions and respiratory diseases, authors identified an association between disease burden and number of clinical trials. Non-respiratory infectious diseases had a greater number of clinical trials, and musculoskeletal diseases, neoplasms, respiratory diseases and diabetes were considered over-studied as well [6].

Antiinfectives registered for children in 2003-2013 were mostly antiretrovirals, reflecting the progress made in the development of these drugs in recent years. However, the current availability of antiretrovirals is still inadequate to ensure efficient coverage of HIV-infected children [33]. Due to the importance of invasive fungal infections, especially in immunosuppressed children, registration of new antifungal drugs reflects medications that meet pediatric demands, as morbidity and mortality from these infections are significant [34]. On the other hand, the lack of new antibacterials is of concern, since drugs of this class are

safe and effective and are important in view of the high antimicrobial resistance in children [35]. The disease burden from pediatric respiratory infections is also an important determinant of the research for new antibiotics. The potential delayed registration of new antibiotics for children leads to an increase in off label prescriptions and hampers the adequate treatment of pediatric infections [35].

With the increasing diagnosis of pediatric neoplasms, morbidity and mortality of children due to cancer becomes a social concern [36]. Despite advances already made in pediatric oncology, it is still necessary to expand the research of new therapeutic agents to treat these diseases in children, as well as the effectiveness of integrated actions of the industry, academia, regulatory agencies and patient relatives' associations to achieve the discovery of more effective treatments favoring healing and eliminating the burden of long periods of treatment in oncological clinics [37,38].

Most of the immunosuppressants launched in Brazil during the period investigated were biological drugs, cytokine modulators and were registered for treatment of juvenile rheumatoid arthritis. The inclusion of biological drugs in therapy has shown significant advances in pediatric rheumatology, but due to the high cost and safety profile, requires well-defined criteria to ensure a rational prescription [39,40].

The frequency of drugs that were important therapeutic innovation and first class in the cohort investigated was reduced. There was a predominance of pharmacological innovations, an aspect also identified in the evaluations of new adult-specific drugs [15] that is an international trend [41,42]. The small molecule ratio also showed the same pattern detected in studies on adults. There is a growing perspective of using biological drugs in the treatment of pediatric diseases [43], justifying that these drugs account for a third of medications.

Significant advances in the understanding of the biochemical and molecular bases of inborn errors of intermediate metabolism have provided an increasing therapeutic arsenal for the management of many of these rare genetic diseases in children [44, 45]. The registration of seven new substances for enzymatic replacement in pediatric metabolic diseases contributed to the fact that ATC's group A was the class of medications included in the cohort with the highest frequency.

Research, development and registration of drugs in the category of orphan drugs have contributed significantly to the development of enzyme replacement therapies in rare

metabolic diseases [45]. However, in pediatrics, for rare genetic and oncologic diseases, the results of this strategy are still incipient [46]. Thus, in order to achieve deep improvements in the availability of effective treatment for the countless rare diseases in children, the social need has to be one of the guiding elements of the new drugs research. Academia plays a prominent role because the industry is often guided by market profitability [46]. Given the morbidity and mortality profile of these diseases in the country, regulatory agency must implement actions that contribute to the development of new drugs.

Among the various challenges of pediatrics is the provision of adequate treatment for children with complex chronic conditions [47], the drug therapy research that significantly influences the course of the disease and the improvement of symptoms and contributes to better quality of life becomes a priority. Considering the diverse complex chronic conditions and the lack of previous publications on new drugs for these conditions, the significance of the finding of about 40% of these drugs does not provide conclusions on the impact for the medical therapy of these diseases.

The therapeutic potential of a new pediatric drug should be investigated by considering the mechanism of drug action, since many drugs that were originally indicated exclusively for adults, with another indication, may be used in children. In our study, it was shown that among adult condition-specific drugs were phosphodiesterase inhibitors that are used in the treatment of pulmonary hypertension in children and drugs that act on coagulation and platelet aggregation, which can be used in pediatric conditions that compromise homeostasis. The largest share was found in antineoplastic drugs. It has been described that, while indicated for tumors that are often rare in children, the adult-specific drug's action mechanism may have potential value in other pediatric malignancies [10,48,49], and many drugs evaluated for cancer in adults act on different growth factors and signaling pathways that may contribute to the development of new pediatric oncology drugs.

Post-marketing surveillance is an important part of the life cycle of a drug, especially for pediatric use, because after registration, safety knowledge is restricted due to the limited number of children in clinical trials [11]. In order to put pressure on governments, industry and health professionals to improve the monitoring of safe use of medicines in the pediatric population, WHO published in 2007 the document "*Promoting safety of medicines for children*" [50,51].

However, the specific alerts for children identified with the new drugs investigated were few, a finding similar to a study that evaluated pediatric drugs registered with the FDA [12]. Expanding knowledge about pediatric drug safety is an important step towards improving the rational use of medicines by children.

One limitation of this investigation is the systematic identification of the drug registration in the site of Brazilian government responsible for official publications, which may have led to failures in the identification of new drug registrations in Brazil. There would be greater accuracy if Anvisa's website made registration information available, as well as regarding the inclusion of new indications such as occurs on the FDA's and EMA's websites. Another limitation is showing the disease burden considering only the DALYs of 0-14 years because the organization structure of data provided in the 2015 Global Burden of Disease Study does not allow showing that of 0-18 years, but nevertheless the profile of disease burden in children is representative. A strength of the study is the search for safety alerts in the WHO Drug Information Bulletin and on Anvisa's and FDA's websites, increasing accuracy in the identification of alerts. In addition, it is the first research on new pediatric drug registered in Brazil.

CONCLUSION

The number of new medicines launched in Brazil from 2003 to 2013 with a pediatric indication at the time of registration was small, reflecting the international challenges of developing effective and safe medicines for children. The incorporation of additional information or pediatric indication in post-registration was scarce.

New drugs with important therapeutic innovations for pediatric pharmacotherapy have not been reported in expressive numbers. There is no association between the number of new drugs and the burden of disease. The publication of post-marketing safety alerts related to drug use in children has to be increased in order to expand knowledge about medicines safety and curb the risk of adverse reactions.

Acknowledgements:

This research was supported by Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) and by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) covenant recorded in SICONV 794078/2013.

References

1. Kimland E, Odland V (2012) Off-label drug use in pediatric patients. *Clinical Clin Pharmacol Ther* 91: 796-801
2. MacLeod SM (2017) Improving medicines use for children: a global imperative. *Clin Pharmacol Ther* 101:715-717
3. García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM (2017) Off-label and unlicensed drug use: results from a pilot study in a paediatric intensive care unit. *An Pediatr* 86:28-36
4. Bourgeois FT, Murthy S, Pinto C, Olson KL, Ioannidis JP, Mandl KD (2012) Pediatric versus adult drug trials for conditions with high pediatric disease burden. *Pediatrics* 130:285-292
5. MacLeod SM (2015) A quarter century of progress in paediatric clinical pharmacology: a personal view. *Br J Clin Pharmacol* 81:228-234
6. Bourgeois FT, Olson KL, Ioannidis JP, Mandl KD (2014) Association between pediatric clinical trials and global burden of disease. *Pediatrics* 133:78-87
7. Catalá-López F, García-Altés A, Álvarez-Martín E, Gènova-Maleras R, Morant-Ginestar C (2010) Does the development of new medicinal products in the European Union address global and regional health concerns? *Popul Health Metr* 8: 34
8. Finney E (2011) Children's Medicines: a situational analysis. IOP Publishing PhysicsWeb. http://www.who.int/childmedicines/progress/CM_analysis.pdf. Accessed 30 January 2016
9. Wimmer S, Rascher W, McCarthy S, Neubert A (2014) The EU paediatric regulation: still a large discrepancy between therapeutic needs and approved paediatric investigation plans. *Pediatr Drugs* 16:397-406
10. Samiee-Zafarghandy S, Mazer-Amirshahi M, Van Den Anker JN (2014) Trends in paediatric clinical pharmacology data in US pharmaceutical labelling. *Arch Dis Child* 99:862-865
11. Turner MA, Catapano M, Hirschfeld S, Giaquinto C (2014). Paediatric drug development: the impact of evolving regulations. *Advanced drug delivery reviews* 73: 2-13
12. Gava CM, Bermudez JAZ, Pepe VLE, Reis ALA (2010) Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico. *Ciênc Saúde Coletiva* 15:3403-12
13. Vidotti CCF, Castro LLCD, Calil SS (2008) New drugs in Brazil: do they meet Brazilian public health needs? *Rev Panam Salud Pública* 24: 36-45
14. Marinho RNA, Cabral CHK (2014) Estudo de adaptações de formulações farmacêuticas em um hospital universitário pediátrico. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde* 5:12-17
15. Botelho SF, Martins MAP, Vieira LB, Reis AMM (2017) Postmarketing safety events relating to new drugs approved in Brazil between 2003 and 2013: a retrospective cohort study. *J Clin Pharmacol* 57:493-499
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2016) Lista de preços de medicamentos. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://portal.anvisa.gov.br/consulta-lista-de-preco-de-medicamento>. Accessed 31 January 2016
17. World Health Organization (2014) ATC/DDD Index. IOP Publishing PhysicsWeb. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed 24 January 2014

18. Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N (2005) Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. *Br J Clin Pharmacol* 59: 475-478
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2016) Bulário Eletrônico. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>. Accessed 30 January 2016
20. Food and Drug Administration (2016) Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Accessed 30 January 2016
21. European Medicine Agency (2016) Search for medicines. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Accessed 30 January 2016
22. World Health Organization (2016) WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2015. Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS/IER/GHE/2016.3. Geneva: Department of Health Statistics and Information Systems, World Health Organization
23. World Health Organization (2016) Health statistics and information systems. Disease Burden. DALY estimates, 2002-2015. WHO Member States. IOP Publishing PhysicsWeb. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html. Accessed 04 march 2017
24. Feudtner C, Feinstein JA, Zhong W, Hall M, Dai D (2014) Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. *BMC Pediatrics* 14:199 doi: 10.1186/1471-2431-14-199
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2016) Consulta de Ensaio Clínicos Autorizados pela Anvisa. IOP Publishing PhysicsWeb. http://www7.anvisa.gov.br/Datavisa/Consulta_Comunicados/Consulta_CE_Autorizados.asp. Accessed 30 August 2016
26. National Institutes of Health (2016) Clinical Trial.gov. IOP Publishing PhysicsWeb. <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>. Accessed 30 September 2016
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2016) Farmacovigilância. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://portal.anvisa.gov.br/alertas>. Accessed 30 November 2016
28. World Health Organization (2016) WHO Drug Information. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/>. Accessed 30 November 2016
29. Ceci A, Felisi M, Baiardi P, Bonifazi F, Catapano M, Giaquinto C, Wong I (2006) Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. *Eur J Clin Pharmacol* 62:947-952
30. Chin WWL, Joos A (2016) Moving toward a paradigm shift in the regulatory requirements for pediatric medicines. *Eur J Pediatr* 175:1881-1891
31. Ministério da Saúde (2017) Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil: recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em crianças. IOP Publishing PhysicsWeb. http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia_farmacutica_pediatria_brasil_recomendacoes.pdf. Accessed 30 March 2017
32. Balakrishnan K, Grieve J, Tordoff J, Norris P, Reith D (2006) Pediatric licensing status and the availability of suitable formulations for new medical entities approved in the United States between 1998 and 2002. *J Clin Pharmacol* 46:1038-1043
33. Dubrocq G, Rakhmanina N, Phelps BR (2017) Challenges and opportunities in the development of HIV medications in pediatric patients. *Pediatr Drugs* 19:91-98

34. Lehrnbecher T (2015) Antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing therapy for cancer: drugs and dosing. *Curr Opin Infect Dis* 28:523-31.
35. Garazzino S, Lutsar I, Bertaina C, Tovo PA, Sharland M (2013) New antibiotics for paediatric use: A review of a decade of regulatory trials submitted to the European Medicines Agency from 2000—Why aren't we doing better? *Int J Antimicrob Agents* 42:99-118
36. Vassal G, et al (2015) Creating a unique, multi-stakeholder Paediatric Oncology Platform to improve drug development for children and adolescents with cancer. *Eur J Cancer* 51:218-224
37. Milne, CP (2017) More efficient compliance with European Medicines Agency and Food and Drug Administration Regulations for pediatric oncology drug development: problems and solutions. *Clin Ther* 39:238-245
38. Adamson, PC (2015) Improving the outcome for children with cancer: development of targeted new agents. *CA Cancer J C* 65:212-220
39. Horneff, G (2015) Safety of biologic therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 14:1111-1126
40. Blazina Š, Markelj G, Avramović M Z, Toplak N, Avčin T (2016) Management of juvenile idiopathic arthritis: a clinical guide. *Pediatr Drugs* 18:397-412
41. Ward DJ, Slade A, Genus T, Martino OI, Stevens AJ (2014) How innovative are new drugs launched in the UK? A retrospective study of new drugs listed in the British National Formulary (BNF) 2001–2012. *BMJ open* 4:e006235
42. Vitry AI, Shin NH, Vitre, P (2013) Assessment of the therapeutic value of new medicines marketed in Australia. *J Pharm Policy Pract* 6:2
43. Horneff G (2013) Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Bio Ther* 13:361-376
44. Schwartz IV, Souza CFMD, Giugliani R (2008) Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr (Rio J)* 84: S8-S19
45. Das AM (2016) Pharmacotherapy of inborn errors of metabolism illustrating challenges in orphan diseases. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 81:9-14
46. Rose K (2017) New drugs for rare diseases in children. *Clin Ther* 39:246-252
47. Cohen E, Patel H (2014) Responding to the rising number of children living with complex chronic conditions. *Can Med Assoc J* 186:1199-1200
48. Vassal G, Georger B, Morland B (2013) Is the European pediatric medicine regulation working for children and adolescents with cancer? *Clin Cancer Res* 19:1315-25
49. Guidance for Industry: E11 (2016) Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. Accessed 31 March 2016
50. World Health Organization (2007) Promoting safety of medicines for children. World Health Organization, Geneva
51. Clavenna A, Bonati M (2009) Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child* 94:724-728

Figure 1: Flowchart of pediatric medicines from 2003 to 2013

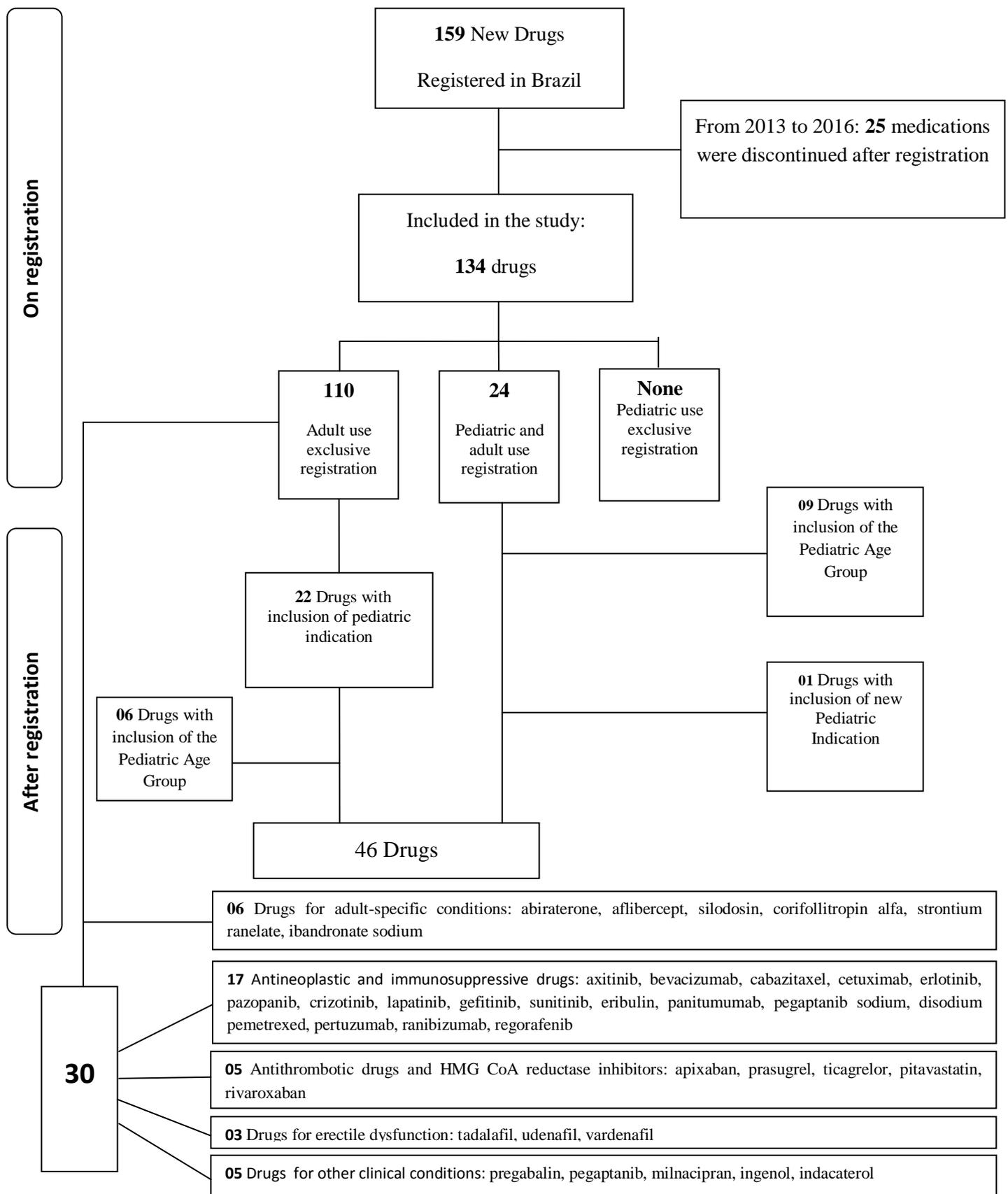


Table 1 - Anatomical Therapeutic Chemical Classification of the 46 pediatric drugs identified in the cohort of new drugs registered from 2003 to 2013

ATC Classification		n	%
ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM		12	26.2
A02B	Drugs For Peptic Ulcer and Gastro-Oesophageal Reflux Disease (GORD): dexlansoprazole	1	2.2
A04A	Antiemetics and Antinauseants: aprepitant, palonosetron	2	4.4
A10A	Insulins and Analogues: insulin detemir, insulin glulisine	2	4.4
A16A	Other Alimentary Tract and Metabolism Products: alglucosidase alfa, velaglucerase alfa, sapropterin, galsulfase, idursulfase, laronidase, miglustat	7	15.2
CARDIOVASCULAR SYSTEM		1	1
C10A	Lipid Modifying Agents, Plain: rosuvastatin	1	2.2
ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE		10	21.3
J02A	Antimycotics for Systemic Use: anidulafungin, micafungin, posaconazole	3	6.5
J05A	Direct Acting Antivirals: enfuvirtid, entecavir, darunavir, etravirine, fosamprenavir, raltegravir potassium, atazanavir	7	15.2
ANTINEOPLASTIC AGENTS AND IMMUNOMODULATORY AGENTS		6	13.0
L01X	Other Antineoplastic Agents: nimotuzumab	1	2.2
L04A	Immunosuppressants: abatacept, adalimumab, canaquinumab, everolimus, tocilizumab	5	10.9
RESPIRATORY SYSTEM		5	11.0
R01A	Decongestants and Other Nasal Preparations For Topical Use: ciclesonide, fluticasone	2	4.4
R03D	Other Systemic Drugs for Obstructive Airway Diseases: omalizumab	1	2.2
R06A	Antihistamines for Systemic Use: bilastine, rupatadine	2	4.4
NERVOUS SYSTEM		4	8.8
N05A	Antipsychotics: asenapine, paliperidone	2	4.4
N06A	Antidepressants: duloxetine	1	2.2
N06B	Psychostimulants, Agents Used For Adhd And Nootropics: lisdexanfetamine	1	2.2
GENITOURINARY SYSTEM AND HORMONES		2	4.4
G03A	Hormonal Contraceptives for Systemic Use: dienogest+estradiol, drospirenone+ethinylestradiol	2	4.4
Sense Organs		2	4.4
S01A	Antiinfectives: besifloxacin	1	2.2
S01G	Decongestants And Antiallergics: alcaftadine	1	2.2
Dermatological		1	2.2
D06A	Antibiotics For Topical Use: retapamulin	1	2.2
MUSCULOSKELETAL SYSTEM		1	2.2
M05B	Drugs Affecting Bone Structure and Mineralization: denosumab	1	2.2
BLOOD AND HEMATOPOIETIC ORGANS		1	2.2
B02B	Vitamin K and Other Hemostatics: eltrombopag Olamine	1	2.2
VARIOUS		1	2.2
V03A	All Other Therapeutic Products: Sugammadex	1	2.2
Total		46	100.0

Table 2 Indication of the 46 medicines with pediatric indication identified in the cohort of new drugs registered from 2003 to 2013

Indications	On Registration			Post-Registration		
	Drugs	n	%	Drugs	n	%
Infectious and Parasitic Diseases						
Viral hepatitis		-	-	entecavir	1	4,5
Treatment of children living with Human Immunodeficiency Virus (HIV)	enfuvirtide	1	4,2	atazanavir, darunavir, etravirine, fosamprenavir, raltegravir	5	22,8
Fungal Infections	anidulafungin, posaconazole	2	8,3	miconazole	1	4,5
Neoplasms						
Glioma	nimotuzumab	1	4,2	-	-	-
Subependymal giant cell astrocytoma	-	-	-	everolimus	1	4,5
Nutritional and Metabolic Endocrine Diseases						
Diabetes Mellitus	insulin detemir	1	4,2	insulin glulisine	1	4,5
Aromatic Amino Acids Metabolism Disorders: Hyperphenylalaninemia	sapropterin	1	4,2	-	-	-
Other Carbohydrate Metabolism Disorders: Pompe's Disease	alglucosidase alfa	1	4,2	-	-	-
Sphingolipids Metabolism Disorders and Other Lipid Deposits Disorders: Gaucher's Disease Type I	velaglycerase alfa, miglustat	2	8,3	-	-	-
Glycosaminoglycan Metabolism Disorders: Mucopolysaccharidosis I and II Maroteaux-Lamy Syndrome	galsulfase, idursulfase, laronidase	3	12,4	-	-	-
Lipoproteins Metabolism Disorders and Other Lipidemias	-	-	-	rosuvastatin	1	4,5
Mental and Behavioral Disorders						
Schizophrenia	-	-	-	asenapine paliperidone	2	9,3
Generalized Anxiety Disorder	-	-	-	duloxetine	1	4,5
Attention Deficit / Hyperactivity Disorder	lisdexamfetamin	1	4,2	-	-	-
Respiratory Diseases						
Allergic and Vasomotor Rhinitis	bilastine, rupatadine, fluticasone	3	12,4	-	-	-
Asthma	ciclesonide, omalizumab	2	8,3	-	-	-

Other Diseases						
Rheumatoid arthritis	canaquinumab	1	4,2	Abatacept, adalimumab, tocilizumab	3	13,6
Conjunctivitis	alcaftadine, besifloxacin	2	8,3	-	-	-
Gastroesophageal Reflux Disease	-	-	-	dexlansoprazole	1	4,5
Impetigo	retapamulin	1	4,2	-	-	-
Treatment of skeletally mature adolescents with giant cell bone tumor	-	-	-	denosumab	1	4,5
Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting	-	-	-	aprepitant ,palonosetron	2	9,3
Contraception	dienogest+ estradiol valerate	1	4,2	drospirenone+ ethinylestradiol	1	4,5
Poisoning with neuromuscular blocker	sugammadex	1	4,2	-	-	-
Idiopathic thrombocytopenic purpura	-	-	-	eltrombopag olamine	1	4,5
Total		24	100,0		22	100,0

* Of the 24 medicines with pediatric indication at the time of registration, 09 obtained inclusion of expanded pediatric age group and 01 obtained a new pediatric indication

** Of the 22 medicines with pediatric indication after registration, 06 obtained inclusion of expanded age group

Table 3 - Number of pediatric new drugs registered in Brazil from 2003 to 2013 and number of DALYs of children from 0 to 14 years according to ICD-10 categorization of the indication.

Indications	Number of medicines	%	DALY*10 ³	%
COMMUNICABLE DISEASES				
Infectious and parasitic diseases	08	21.6	517.9	6.5
Respiratory infections	-	-	545.9	6.8
Maternal conditions	-	-	0.1	0.001
Neonatal conditions	-	-	2320.2	29.1
Nutritional deficiencies	-	-	727.6	9.1
NONCOMMUNICABLE DISEASES				
Malignant neoplasms	02	5.4	198.8	2.5
Endocrine, Immune and Blood Disorders	08	21.6	154.8	1.9
Mental Disorders and Substance Use	02	5.4	418.6	5.2
Cardiovascular diseases	-	-	204.5	2.6
Diabetes mellitus	02	5.4	13	0.2
Musculoskeletal diseases	04	10.8	54.7	0.7
Skin diseases	01	2.7	216.3	2.7
Respiratory diseases	05	13.5	398.1	5.0
Congenital anomalies	-	-	1170.3	14.7
Diseases of the sensory organ	02	5.4	23.3	0.3
Digestive diseases	-	-	45.9	0.6
Other Diseases	03	8.1	350.4	4.3
Injuries				
Intentional and unintentional injuries	-	-	622.7	7.8
Total	37	100.0	7983.1	100.0

ANEXO A – Categorias de adequação da via de administração e da forma farmacêutica à faixa etária pediátrica, segundo a European Medicines Agency (2006)

Via de administração Forma Farmacêutica	Recém-nascido prematureo	Recém-nascido a termo (0 a 28d)	Lactentes (1m a 2a)	Crianças (pré-escolar) (2 a 5a)	Crianças (escolar) (6 a11a)	Adolescente (12 a 16/18a)
Oral						
Solução/gotas	2	4	5	5	4	4
Emulsão/ suspensão	2	3	4	5	4	4
Comprimido efervescente	2	4	5	5	4	5
Pó/Multiparticulados	1	2	2	4	4	5
Comprimidos	1	1	1	3	4	5
Cápsulas	1	1	1	2	4	5
Comprimido orodispersível	1	2	3	4	5	5
Comprimido mastigável	1	1	1	3	5	5
Nasal						
Solução	3	4	4	4	4	4
Creme ou Pomada	2	3	3	4	4	4
Retal						
Supositório	4	4	5	4	3	2
Enema	5	4	4	3	3	2
Cápsula retal	2	3	4	4	4	3
Tópico/Transdérmico						
Pomada, creme, gel	4	4	4	5	5	5
Loção	4	4	4	5	4	4
Adesivo transdérmico	1	2	2	4	4	5
Parenteral						
Solução IV	5	4	4	4	4	3
IM	3	3	3	4	4	3
SC	4	4	4	4	4	3
Sistema de bomba	5	4	4	4	4	3
Pulmonar						
Nebulizador	2	3	4	5	4	3
Aerossol dosimetrado	1	3	4	5	4	4
Dispositivo de pó seco	1	1	3	4	5	5
Oftálmica						
Solução	3	4	4	4	5	5
Creme /Pomada	2	3	4	4	4	4

Recém Nascido a Escolar:

- 1 - Inadequado
- 2 - Adequado com problemas
- 3 - Adequado, mas não preferível
- 4 - Boa adequação
- 5 - Excelente adequação

Adolescente:

- 1 - Inaceitável
- 2 - Aceitável, sob reserva
- 3 - Aceitável
- 4 - Preferida
- 5 - Forma farmacêutica de escolha

ANEXO B – Comprovante de Submissão do Artigo

European Journal of Clinical Pharmacology

New drugs registered in Brazil from 2003 to 2013: analysis from the perspective of child health
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	EJCL-D-17-00270
Full Title:	New drugs registered in Brazil from 2003 to 2013: analysis from the perspective of child health
Article Type:	Original Article
Section/Category:	Pharmacoepidemiology and Prescription
Funding Information:	
Abstract:	<p>Purpose: This study aims to analyze the new drugs registered in Brazil from 2003 to 2013 from the perspective of childcare needs, drug safety and considering the disease burden of the country.</p> <p>Methods: This is a retrospective cohort study including new drugs registered in Brazil between 2003 and 2013. Drug indications were related to the Disability-Adjusted Life Year (DALY) of the 2015 Global Burden of Disease Study. Association between the number of new drugs and DALY was determined by Spearman's coefficient. Post-marketing safety alerts specific to the pediatric population have been identified in the WHO Drug Information Bulletin and on websites of drug regulatory agencies.</p> <p>Results: A total of 134 new drugs were included in the cohort and 46 (34.3%) had a pediatric indication. There was no evidence of an association between the disease burden in children in Brazil and the number of pediatric drugs. The safety alert data associated with the pediatric population published after registration of the new drugs were scarce.</p> <p>Conclusions: The number of new drugs launched in Brazil with a pediatric indication was small, reflecting the international challenges of developing effective and safe medicines for children. No association was found between the number of new drugs and the disease burden. The publication of post-marketing safety alerts needs to be expanded to increase knowledge about drug safety.</p>
Corresponding Author:	Adriano Max Moreira Reis, Ph.D Universidade Federal de Minas Gerais BELO HORIZONTE, Not Applicable BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal de Minas Gerais
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Jaqueline Cristina Silveira Xavier Castro, Master Student
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Jaqueline Cristina Silveira Xavier Castro, Master Student Stephanie Ferreira Botelho, MSc Maria Auxiliadora Parreiras Martins, PhD Liliana Batista Vieira, PhD Adriano Max Moreira Reis, Ph.D
Order of Authors Secondary Information:	
Author Comments:	Rune Dahlqvist Editor in Chief of the