



COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS

Bruxelas, 29.9.2004  
COM(2004) 599 final

2004/0217 (COD)

Proposta de

**REGULAMENTO DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO**

**relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE)  
n.º 1768/92, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004**

(apresentada pela Comissão)

{SEC(2004) 1144}

## EXPOSIÇÃO DE MOTIVOS

### 1. INTRODUÇÃO E ANTECEDENTES

#### *Preocupações de saúde pública e respectivas causas*

A população em idade pediátrica constitui um grupo particularmente vulnerável, que apresenta diferenças em relação aos adultos, quer de desenvolvimento, quer de natureza fisiológica e psicológica, o que torna importante que beneficie de uma investigação centrada na sua idade e desenvolvimento. Contrariamente ao que se verifica com os adultos, mais de 50% dos medicamentos utilizados no tratamento das crianças na Europa não foram objecto de ensaios nem de uma autorização específica para uso pediátrico, pelo que a saúde e, por conseguinte, a qualidade de vida destas crianças podem ser afectadas por esta situação.

Muito embora a realização de ensaios na população em idade pediátrica suscite preocupações, estas devem ser contrabalançadas com o dilema ético de ministrar medicamentos a uma população junto da qual não foram testados e cujos efeitos, favoráveis ou desfavoráveis, são, por conseguinte, desconhecidos. No intuito de dar resposta às preocupações manifestadas quanto à realização de ensaios com crianças, a directiva comunitária relativa a ensaios clínicos<sup>1</sup> estabelece os requisitos específicos para proteger as crianças que participem em ensaios clínicos na UE.

*Iniciativas conexas: regulamento comunitário sobre medicamentos órfãos e legislação norte-americana sobre medicamentos pediátricos.*

A inexistência de investigação sobre o tratamento de doenças raras levou a Comissão a propor o regulamento sobre medicamentos órfãos, que seria adoptado em Dezembro de 1999. Este regulamento revelou-se eficaz no incentivo de investigações conducentes à autorização de medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras.

Nos Estados Unidos da América, foi adoptada legislação específica para incentivar a realização de ensaios clínicos com crianças, que conjuga medidas de incentivo e obrigações e graças à qual se conseguiu fomentar a elaboração de medicamentos para uso pediátrico.

#### *Resolução do Conselho*

A Resolução do Conselho de 14 de Dezembro de 2000 convidou a Comissão a apresentar propostas sob a forma de incentivos, medidas regulamentares e outras medidas de apoio em matéria de investigação e desenvolvimento clínicos, para que os novos medicamentos pediátricos e os medicamentos já comercializados se possam adaptar plenamente às necessidades específicas das crianças.

---

<sup>1</sup> JO L 121 de 1.5.2001, p. 34.

## **2. JUSTIFICAÇÃO**

### **OBJECTIVOS**

O objectivo político geral da proposta visa melhorar a saúde das crianças da Europa através do aumento da investigação, da elaboração e da autorização de medicamentos para uso pediátrico.

Os objectivos gerais visam aumentar o desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico, garantir que os medicamentos utilizados no tratamento de crianças sejam objecto de uma investigação de elevada qualidade e sejam especificamente autorizados para administração a crianças, melhorar a informação disponível sobre o uso de medicamentos neste grupo da população e concretizar estes objectivos sem sujeitar as crianças a ensaios clínicos desnecessários, no pleno respeito da directiva comunitária relativa aos ensaios clínicos.

### **Âmbito de aplicação, base jurídica e procedimento**

O sistema proposto abrange os medicamentos para uso humano na acepção da Directiva 2001/83/CE.

A proposta baseia-se no artigo 95.º do Tratado CE. O artigo 95.º, que estabelece o procedimento de co-decisão previsto no artigo 251.º, constitui a base jurídica para alcançar os objectivos previstos no artigo 14.º do Tratado, entre os quais se inclui (no n.º 2) a livre circulação de mercadorias, neste caso específico os medicamentos para uso humano. Mesmo tendo em conta que qualquer regulamentação relativa ao fabrico e à distribuição de medicamentos deve ter por principal objectivo a protecção da saúde pública, este objectivo deve concretizar-se de forma a não impedir a livre circulação de medicamentos na Comunidade. Desde a entrada em vigor do Tratado de Amesterdão, todas as disposições legislativas adoptadas pelo Parlamento Europeu e o Conselho neste domínio tiveram por base esse artigo, dado que as diferenças entre as disposições nacionais, legislativas, regulamentares e administrativas em matéria de medicamentos tendem a colocar obstáculos ao comércio intracomunitário e, por conseguinte, a afectar directamente o funcionamento do mercado interno. Qualquer medida que vise o desenvolvimento e a autorização de medicamentos para uso pediátrico é justificada a nível europeu, tendo em conta a necessidade de prevenir ou eliminar estes obstáculos.

### **Subsidiariedade e proporcionalidade**

A proposta assenta na experiência adquirida com o actual quadro regulamentar comunitário em matéria de medicamentos, bem como com os requisitos e incentivos aplicáveis aos medicamentos pediátricos nos EUA e o regulamento comunitário relativo aos medicamentos órfãos. Tendo em conta os dados disponíveis, afigura-se pouco provável que o actual problema de saúde pública relativo aos medicamentos pediátricos seja solucionado na UE na ausência de um sistema legislativo específico.

A acção comunitária permite fazer o melhor uso possível dos instrumentos instituídos no sector farmacêutico para realizar o mercado interno. Além disso, a autorização de medicamentos pediátricos é uma questão de âmbito europeu. Não obstante, os Estados-Membros desempenharão um papel importante na concretização dos objectivos da proposta.

### **Simplificação legislativa e administrativa**

Todas as medidas fundamentais da proposta assentam no actual quadro regulamentar dos medicamentos, ou visam reforçá-lo. A presente proposta está directamente relacionada com cinco actos legislativos comunitários em vigor: a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001<sup>2</sup>, que estabelece o quadro de regulamentação dos medicamentos, o Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004<sup>3</sup>, que institui a Agência Europeia de Medicamentos (AEAM) e o procedimento centralizado de autorização de medicamentos, a Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril de 2001, que estabelece um quadro para a regulação e a condução de ensaios clínicos na Comunidade, o Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, que institui um sistema comunitário de designação de certos medicamentos como medicamentos órfãos e cria incentivos à sua produção e autorização<sup>4</sup>, e o Regulamento (CEE) n.º 1768/92 do Conselho, de 18 de Junho de 1992<sup>5</sup>, que institui o certificado complementar de protecção.

A presente proposta de regulamento estabelece um quadro jurídico preciso; não obstante, para os casos que requeiram disposições de aplicação mais pormenorizadas, não só se prevê um regulamento da Comissão, como se propõe que esta instituição adopte disposições ulteriores sob a forma de orientações, em consulta com os Estados-Membros, a AEAM e as partes interessadas.

### **Coerência relativamente a outras políticas comunitárias**

Envidar-se-ão esforços no sentido de assegurar a coerência com as actividades empreendidas nos domínios da investigação e do desenvolvimento, da saúde e da defesa do consumidor.

### **Consultas externas**

As partes interessadas foram amplamente consultadas sobre esta proposta. A avaliação de impacto exaustiva que acompanha a presente proposta inclui informações pormenorizadas sobre as consultas realizadas pela Comissão.

---

<sup>2</sup> JO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

<sup>3</sup> JO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

<sup>4</sup> JO L 18 de 22.1.2000, p. 1.

<sup>5</sup> JO L 182 de 2.7.1992, p. 1.

## **Avaliação da proposta: avaliação de impacto exaustiva**

A presente proposta foi objecto de uma avaliação de impacto exaustiva, que figura em anexo, realizada pela Comissão, com base em dados recolhidos por um estudo realizado por um contratante independente.

### **3. APRESENTAÇÃO**

Apresenta-se, em seguida, uma breve descrição dos principais elementos da proposta. Para uma descrição mais pormenorizada, remete-se para o documento explicativo da Comissão, anexado à presente proposta.

#### **Medidas fundamentais incluídas na proposta**

##### *O Comité Pediátrico*

Um comité que possua experiência em todos os aspectos relativos aos medicamentos pediátricos é fundamental para a proposta e a sua realização. O Comité Pediátrico será fundamentalmente responsável pela avaliação e aprovação dos planos de investigação pediátrica e dos pedidos de isenção e diferimento que a seguir se descrevem. Poderá, também, avaliar a conformidade com os planos de investigação pediátrica e, mediante pedido, avaliar os resultados dos estudos efectuados. Em todas as suas acções, o Comité deverá considerar os eventuais benefícios terapêuticos da realização de estudos com crianças, bem como a necessidade de evitar estudos desnecessários; deve igualmente respeitar os requisitos comunitários existentes e evitar quaisquer atrasos na autorização de medicamentos para outros grupos da população em virtude da necessidade de realizar estudos com crianças.

##### *Requisitos relativos à autorização de introdução no mercado.*

O plano de investigação pediátrica, no qual se basearão os estudos com crianças, deve ser aprovado pelo Comité Pediátrico. Ao avaliar estes planos, o Comité Pediátrico deve tomar em consideração dois princípios orientadores: que os estudos se realizem apenas quando deles advenha um eventual benefício terapêutico para as crianças (convém também evitar a duplicação de estudos) e que a necessidade de realizar estudos com crianças não atrase a autorização de medicamentos destinados a outros grupos da população.

Uma das medidas fundamentais consiste num novo requisito, de acordo com o qual os resultados de todos os estudos realizados em conformidade com um plano de investigação pediátrica aprovado e completado deverão ser apresentados no momento do pedido de autorização, salvo se existir uma isenção ou um diferimento. Este requisito fundamental foi incluído a fim de garantir que a preparação de medicamentos pediátricos tenha por base as necessidades terapêuticas das crianças. O plano de investigação pediátrica constituirá o documento de referência em relação ao qual se determinará o cumprimento da obrigação supramencionada.

### *Isenção dos requisitos*

Nem todos os medicamentos preparados para adultos se adequam a crianças ou são necessários para o seu tratamento. Assim, convém evitar a realização de estudos desnecessários com crianças. Para dar resposta a estas situações, propõe-se um sistema de isenção dos requisitos supramencionados. Uma vez instituído, o Comité Pediátrico procederá à elaboração de listas de isenção de determinados medicamentos e de classes de medicamentos. Relativamente aos medicamentos que não façam parte das listas publicadas, prevê-se que as empresas possam solicitar isenções através de um procedimento simples.

### *Diferimento do início ou da conclusão dos estudos com crianças*

Por vezes, os estudos com crianças são mais adequados quando já existe alguma experiência prévia de utilização de um medicamento em adultos. Os estudos com crianças podem também prolongar-se por mais tempo do que os estudos com adultos. Tal pode aplicar-se ao conjunto da população em idade pediátrica, ou apenas a um subgrupo da mesma. Por conseguinte, para dar resposta a estas situações, propõe-se um sistema de diferimentos, em conjunto com um procedimento de aprovação dos mesmos pelo Comité Pediátrico.

### *Procedimentos de autorização de introdução no mercado*

A proposta não altera os procedimentos estabelecidos na actual legislação farmacêutica. Os requisitos supramencionados exigirão que as entidades competentes verifiquem a conformidade com o plano de investigação pediátrica na fase de validação dos pedidos de autorização de introdução no mercado. A avaliação da segurança, da qualidade e da eficácia dos medicamentos pediátricos e a concessão das autorizações de introdução no mercado continuam a ser da responsabilidade das entidades competentes. A fim de aumentar a disponibilidade de medicamentos pediátricos na Comunidade, tendo em conta que os requisitos da proposta estão associados às recompensas comunitárias e para não falsear as regras de comércio livre na Comunidade, propõe-se que um pedido de autorização de introdução no mercado que inclua, no mínimo, uma indicação pediátrica baseada nos resultados de um plano de investigação pediátrica aprovado possa usufruir do procedimento centralizado comunitário.

### *Autorização de introdução no mercado para uso pediátrico*

A fim de propiciar incentivos para medicamentos que não estejam protegidos por patentes, propõe-se um novo tipo de autorização de introdução no mercado, nomeadamente, a autorização de introdução no mercado para uso pediátrico (AIMUP). A AIMUP utilizará os procedimentos de autorização de introdução no mercado em vigor, mas destinar-se-á apenas aos medicamentos preparados exclusivamente para administração à população em idade pediátrica.

A denominação de um medicamento que seja objecto de uma AIMUP pode coincidir com a designação comercial do medicamento correspondente autorizado para uso em adultos, mas será seguida pela letra P, em expoente, para facilitar o seu reconhecimento e a sua prescrição.

Desta forma, as empresas farmacêuticas poderão tirar partido do reconhecimento da marca do medicamento e, em simultâneo, usufruir da exclusividade dos dados inerente a uma nova autorização de introdução no mercado. O período de protecção de dados associado a uma AIMUP poderá revelar-se de maior utilidade à luz da recente jurisprudência do Tribunal de Justiça das Comunidades Europeias respeitante à interpretação das normas de protecção dos dados<sup>6</sup>.

O pedido de AIMUP deve incluir os dados necessários para atestar a segurança, a qualidade e a eficácia para o grupo específico da população em idade pediátrica, recolhidos em conformidade com um plano de investigação pediátrica aprovado. Contudo, um pedido de AIMUP pode fazer referência a dados constantes de um processo de um medicamento que é ou tenha sido objecto de uma autorização na Comunidade.

#### *Prorrogação do prazo do certificado complementar de protecção*

Para os medicamentos novos e para os medicamentos protegidos por uma patente ou por um certificado complementar de protecção, se todas as medidas constantes do plano de investigação pediátrica aprovado tiverem sido cumpridas, se o medicamento estiver autorizado em todos os Estados-Membros e se as informações relativas ao produto incluírem todos os dados pertinentes sobre os resultados dos estudos efectuados, será concedida uma prorrogação de seis meses do certificado complementar de protecção. Para o efeito, incluir-se-á na autorização de introdução no mercado uma declaração atestando o cumprimento das referidas medidas. As empresas poderão, assim, apresentar a autorização de introdução no mercado aos institutos de patentes que lhes concederão a prorrogação do certificado complementar de protecção. É necessário obter uma autorização de introdução no mercado em todos os Estados-Membros para evitar a obtenção de recompensas comunitárias sem que existam benefícios à escala comunitária para a saúde da população em idade pediátrica. Uma vez que a recompensa se concede por realizar estudos com crianças e não por demonstrar a segurança e a eficácia do medicamento junto das mesmas, deve proceder-se à sua concessão mesmo nos casos em que a indicação pediátrica não seja autorizada. Contudo, as informações relativas ao produto autorizado devem conter dados pertinentes sobre o seu uso nos diversos grupos da população em idade pediátrica.

#### *Prorrogação da exclusividade de mercado dos medicamentos órfãos*

Ao abrigo do regulamento comunitário relativo aos medicamentos órfãos, os medicamentos que sejam designados medicamentos órfãos beneficiam de um período de exclusividade de comercialização de dez anos aquando da concessão de uma autorização de introdução no mercado com a indicação órfã. Dado que, com frequência, estes medicamentos não estão protegidos por patentes, a recompensa sob a forma de um certificado complementar de protecção não é aplicável; em contrapartida, se estiverem protegidos por patentes, o certificado complementar de protecção constituirá um duplo incentivo. Por conseguinte, no

---

<sup>6</sup> Processo C-106/01, Novartis Pharmaceuticals, UK, acórdão de 29 de Abril de 2004, ainda não publicado.

que diz respeito aos medicamentos órfãos, propõe-se que o período de dez anos de exclusividade comercial do medicamento órfão seja alargado a doze anos se os requisitos relativos à apresentação dos dados sobre o respectivo uso pediátrico forem integralmente cumpridos.

#### *Programa de estudos no domínio da pediatria: investigação sobre medicamentos para as crianças da Europa*

A concessão de financiamento para estudos sobre o uso pediátrico dos medicamentos que não estejam protegidos por patentes ou por um certificado complementar de protecção poderá constituir um instrumento suplementar para promover uma investigação ética e de qualidade conducente à elaboração e autorização de medicamentos pediátricos. A Comissão tenciona analisar a possibilidade de instituir um programa de estudos no domínio da pediatria – investigação sobre medicamentos para as crianças da Europa – tendo em conta os actuais programas comunitários.

#### *Informação sobre o uso de medicamentos pediátricos*

Um dos objectivos da presente proposta é aumentar a informação existente sobre o uso de medicamentos pediátricos. Uma maior disponibilidade da informação pode contribuir para aumentar o uso seguro e eficaz de medicamentos pediátricos e, assim, promover a saúde pública. Além disso, a existência desta informação contribuirá para evitar a duplicação de estudos e a realização de estudos desnecessários com crianças.

A directiva comunitária relativa aos ensaios clínicos criou uma base de dados de ensaios clínicos (EudraCT). A proposta visa utilizar esta base de dados como fonte de referência para a informação sobre todos os estudos pediátricos em curso ou já concluídos, realizados tanto na Comunidade como em países terceiros.

O Comité Pediátrico elaborará ainda, com base num inquérito sobre o uso actual de medicamentos na Europa, um inventário das necessidades terapêuticas da população em idade pediátrica.

Uma outra proposta apresentada diz respeito à criação de uma rede comunitária de redes e centros de ensaios clínicos nacionais, a fim de gerar as competências necessárias a nível europeu, facilitar a realização de estudos, aumentar a cooperação e evitar a duplicação de estudos.

As empresas farmacêuticas já realizaram, em determinados casos, ensaios clínicos com crianças. Porém, com frequência, os resultados destes estudos não foram apresentados às entidades competentes, nem deram origem à actualização das informações sobre o medicamento em questão. Para solucionar este problema, propõe-se que quaisquer estudos completados antes da adopção da presente proposta legislativa não sejam elegíveis para as recompensas e os incentivos comunitários previstos. Esses estudos devem, todavia, ser tomados em consideração para fins dos requisitos constantes da proposta e as empresas serão obrigadas a apresentá-los às entidades competentes quando a legislação proposta for adoptada.

### *Outras medidas*

A AEAM gerirá a interface entre o Comité dos Medicamentos para Uso Humano, o respectivo grupo de trabalho de aconselhamento científico, outros comités e grupos de trabalho comunitários em matéria de medicamentos e o Comité Pediátrico. Prevê-se também que a AEAM preste aconselhamento científico gratuito aos promotores de medicamentos pediátricos.

A presente proposta colocará exigências às entidades competentes e, em especial, à AEAM. Assim, propõe-se que a subvenção comunitária a atribuir à AEAM seja aumentada para ter em conta as novas tarefas. A presente proposta é acompanhada de uma ficha financeira.

Proposta de

**REGULAMENTO DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO**

**relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE)  
n.º 1768/92, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004**

**(Texto relevante para efeitos do EEE)**

O PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia, nomeadamente o artigo 95.º,

Tendo em conta a proposta da Comissão<sup>1</sup>,

Tendo em conta o parecer do Comité Económico e Social Europeu<sup>2</sup>,

Tendo em conta o parecer do Comité das Regiões<sup>3</sup>,

Deliberando em conformidade com o procedimento previsto no artigo 251.º do Tratado<sup>4</sup>,

Considerando o seguinte:

- (1) Antes da introdução no mercado de um ou mais Estados-Membros, os medicamentos para uso humano devem, em geral, ser submetidos a estudos exaustivos, entre os quais se incluem ensaios pré-clínicos e clínicos, a fim de atestar a sua segurança, qualidade elevada e eficácia relativamente à população destinatária.
- (2) Esses estudos poderão não ter sido realizados no que respeita ao uso pediátrico, e muitos dos medicamentos actualmente utilizados no tratamento da população em idade pediátrica poderão não ter sido objecto de estudo nem ter recebido autorização para o efeito. Por si só, as forças de mercado revelaram-se insuficientes para incentivar a investigação, o desenvolvimento e a autorização de medicamentos para uso pediátrico.
- (3) Entre os problemas derivados da ausência de medicamentos devidamente adaptados à população em idade pediátrica figuram a informação inadequada em matéria de dosagem, que contribui para aumentar o risco de reacções adversas, incluindo a morte, o tratamento ineficaz em virtude de uma subdosagem, a inexistência de progressos terapêuticos no domínio pediátrico, bem como o recurso a fórmulas extemporâneas, que se poderão revelar de baixa qualidade, para o tratamento desta população.

---

<sup>1</sup> JO C [...] de [...], p. [...].

<sup>2</sup> JO C [...] de [...], p. [...].

<sup>3</sup> JO C [...] de [...], p. [...].

<sup>4</sup> JO C [...] de [...], p. [...].

- (4) O presente regulamento tem por objectivo incrementar o desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico, bem como garantir que os medicamentos utilizados no tratamento da população em idade pediátrica têm elevada qualidade, são objecto de uma investigação que tem em conta princípios éticos e estão adequadamente autorizados para uso pediátrico, e melhorar a informação disponível sobre o uso de medicamentos nos diferentes grupos da população em idade pediátrica. Esses objectivos devem ser alcançados sem que se submetam as crianças a ensaios clínicos desnecessários e sem atrasar a autorização de medicamentos para outros grupos da população.
- (5) Mesmo tendo em conta que qualquer regulamentação relativa aos medicamentos deve ter por principal objectivo a protecção da saúde pública, este objectivo deve concretizar-se de forma a não impedir a livre circulação de medicamentos na Comunidade. As diferenças entre as disposições nacionais, legislativas, regulamentares e administrativas em matéria de medicamentos tendem a colocar obstáculos ao comércio intracomunitário e, por conseguinte, a afectar directamente o funcionamento do mercado interno. Qualquer medida que vise o desenvolvimento e a autorização de medicamentos para uso pediátrico funda-se, por conseguinte, na necessidade de prevenir ou eliminar esses obstáculos. O artigo 95.º do Tratado é, por conseguinte, o fundamento jurídico adequado.
- (6) A criação de um sistema de obrigações, recompensas e incentivos revela-se necessária para atingir os referidos objectivos. A natureza exacta das obrigações, das recompensas e dos incentivos deve ter em conta o estatuto de cada medicamento em questão. O presente regulamento aplicar-se-á a todos os medicamentos de que a população em idade pediátrica possa necessitar, pelo que o seu âmbito de aplicação deve abranger os medicamentos em fase de desenvolvimento e ainda sem autorização, os medicamentos autorizados ainda protegidos por direitos de propriedade intelectual e os medicamentos autorizados que já não estejam protegidos por direitos de propriedade intelectual.
- (7) A preocupação de realizar ensaios com a população em idade pediátrica deve ser contrabalançada pelo dilema ético de administrar medicamentos a uma população junto da qual eles não foram testados. O risco para a saúde pública de administrar à população em idade pediátrica medicamentos não submetidos a ensaios pode ser devidamente controlado através do estudo de medicamentos pediátricos, os quais deverão ser cuidadosamente controlados e monitorizados com base nas normas específicas de protecção das crianças que participam em ensaios clínicos na Comunidade previstas na Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na conclusão dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup> JO L 121 de 1.5.2001, p. 34.

- (8) Convém criar um comité científico, nomeadamente, um Comité Pediátrico no âmbito da Agência Europeia de Medicamentos (a seguir denominada "a Agência"), com conhecimentos e competência em matéria de desenvolvimento e avaliação de todos os aspectos dos medicamentos pediátricos. O Comité Pediátrico deve ter como responsabilidade fundamental a avaliação e aprovação dos planos de investigação pediátrica, e do respectivo sistema de isenções e diferimentos, devendo ainda assumir um papel essencial no quadro das diversas medidas de apoio previstas no presente regulamento. Em todas as suas acções, o Comité Pediátrico deve considerar os eventuais benefícios terapêuticos consideráveis da realização de estudos com crianças, bem como a necessidade de evitar estudos desnecessários, deve respeitar as normas comunitárias existentes, nomeadamente a Directiva 2001/20/CE e a orientação E11 da Conferência Internacional sobre Harmonização (CIH) relativa à preparação dos medicamentos para uso pediátrico e, por último, deve evitar quaisquer atrasos na autorização de medicamentos para outros grupos da população em virtude da necessidade de realizar estudos com crianças.
- (9) Devem estabelecer-se procedimentos que permitam à Agência aprovar e alterar um plano de investigação pediátrica, documento este em que se basearão a preparação e a autorização dos medicamentos para uso pediátrico. O plano de investigação pediátrica deve incluir informação pormenorizada sobre o calendário e as medidas propostas para demonstrar a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento para a população em idade pediátrica. Tendo em conta que esta população é, de facto, composta por diversos subgrupos, o plano de investigação pediátrica deve especificar quais os subgrupos que devem ser estudados, bem como a forma e o prazo de realização desse estudo.
- (10) A introdução do plano de investigação pediátrica no quadro jurídico relativo aos medicamentos para uso humano visa garantir que a preparação de medicamentos para uso pediátrico se torne parte integrante do programa de desenvolvimento de medicamentos para adultos. Por conseguinte, os planos de investigação pediátrica devem ser apresentados numa fase precoce da preparação do medicamento, a fim de que os estudos com crianças possam ser realizados antes da apresentação dos pedidos de autorização de introdução no mercado.
- (11) No que diz respeito aos medicamentos novos e aos medicamentos autorizados protegidos por patentes ou por certificados complementares de protecção, é necessário exigir a apresentação do resultado dos estudos realizados em crianças em conformidade com o plano de investigação pediátrica aprovado, a fim de verificar se o pedido de autorização de introdução no mercado, ou os pedidos relativos a uma nova indicação, uma nova forma farmacêutica ou uma nova via de administração estão ou não em conformidade com a lei. O plano de investigação pediátrica deve constituir o documento de referência em relação ao qual se determinará o cumprimento da referida exigência. Todavia, essa exigência não deve aplicar-se com relação a genéricos, medicamentos biológicos semelhantes e medicamentos autorizados em virtude de um uso médico bem determinado, bem como a medicamentos homeopáticos e

medicamentos tradicionais à base de plantas autorizados nos termos do processo de registo simplificado previsto na Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano<sup>6</sup>.

- (12) A fim de garantir que a investigação com crianças seja realizada apenas para dar resposta às suas necessidades terapêuticas, devem criar-se procedimentos que permitam à Agência dispensar daquela exigência medicamentos específicos ou classes ou partes de classes de medicamentos. A lista de isenções será em seguida publicada pela Agência. Tendo em conta a evolução dos conhecimentos no domínio da ciência e da medicina, convém prever a possibilidade de alteração das listas de isenções. Todavia, em caso de revogação de uma isenção, a referida exigência não deve aplicar-se durante um determinado período, para que se possa aprovar um plano de investigação pediátrica e se iniciem estudos com crianças antes do pedido de autorização de introdução no mercado.
- (13) Em determinados casos, a Agência deve adiar o início ou a conclusão de algumas ou de todas as medidas constantes de um plano de investigação pediátrica, no intuito de garantir que a investigação só se realize quando estiverem reunidas as condições éticas e de segurança requeridas, e que a necessidade de estudar dados relativos à população em idade pediátrica não impede ou atrasa a autorização de medicamentos destinados a outros grupos da população.
- (14) A Agência deverá prestar aconselhamento científico gratuito a título de incentivo aos promotores de medicamentos pediátricos. Para assegurar a coerência científica, a Agência deve gerir a interface entre o Comité Pediátrico e o grupo de trabalho de aconselhamento científico do Comité dos Medicamentos para Uso Humano e, bem como a interacção entre o Comité Pediátrico e os restantes comités e grupos de trabalho comunitários em matéria de medicamentos.
- (15) Não se devem alterar os procedimentos em vigor de autorização de introdução no mercado de medicamentos para uso humano. Contudo, em virtude da necessidade de apresentar os resultados dos estudos realizados com crianças em conformidade com o plano de investigação pediátrica aprovado, as entidades competentes devem verificar o cumprimento do referido plano de investigação e quaisquer isenções ou diferimentos na fase de verificação dos pedidos de autorização de introdução no mercado. A avaliação da segurança, da qualidade e da eficácia dos medicamentos para uso pediátrico e a concessão das autorizações de introdução no mercado devem continuar a ser da responsabilidade das entidades competentes. É conveniente prever a possibilidade de solicitar ao Comité Pediátrico um parecer em matéria de cumprimento ou em matéria de segurança, qualidade e eficácia de um medicamento destinado à população em idade pediátrica.

---

<sup>6</sup> JO L 311 de 28.11.2001, p. 67. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 2004/27/CE (JO L 136 de 30.4.2004, p. 34).

- (16) Para que os profissionais da saúde e os doentes possam dispor de informação sobre a utilização segura e eficaz dos medicamentos pediátricos, e como medida de transparência, as informações relativas ao medicamento devem conter dados sobre os resultados dos estudos com crianças, bem como sobre o estado dos planos de investigação pediátrica, as isenções e os diferimentos. Uma vez cumpridas todas as medidas constantes do plano de investigação pediátrica, tal facto deverá ser registado na autorização de introdução no mercado, passando então o plano a constituir a referência com base na qual as empresas poderão obter recompensas em caso de cumprimento.
- (17) A fim de distinguir os medicamentos autorizados para administração à população em idade pediátrica, depois da conclusão de um plano de investigação pediátrica aprovado, e possibilitar a sua prescrição, acrescentar-se-á à sua denominação a letra "P" em azul, dentro do contorno de uma estrela, também em azul.
- (18) Para criar incentivos para medicamentos autorizados que já não estejam protegidos por direitos de propriedade intelectual, é necessário estabelecer um novo tipo de autorização de introdução no mercado: a autorização de introdução no mercado para uso pediátrico. A autorização de introdução no mercado para uso pediátrico deve ser concedida através dos procedimentos de autorização de introdução no mercado em vigor, mas aplicar-se, em concreto, aos medicamentos preparados exclusivamente para administração à população em idade pediátrica. Importa permitir que a denominação do medicamento ao qual tenha sido concedida uma autorização de introdução no mercado para uso pediátrico utilize a designação comercial do medicamento correspondente autorizado para uso em adultos, para que se possa, em simultâneo, tirar partido do reconhecimento da sua marca e usufruir da exclusividade dos dados inerente a uma nova autorização de introdução no mercado.
- (19) O pedido de autorização de introdução no mercado para uso pediátrico deve ser acompanhado por dados relativos ao uso do medicamento na população em idade pediátrica, recolhidos em conformidade com o plano de investigação pediátrica aprovado. Esses dados podem provir de literatura já publicada ou de novos estudos. O pedido de autorização de introdução no mercado para uso pediátrico deve, também, poder tomar como referência os dados constantes do processo de um medicamento que seja ou tenha sido objecto de uma autorização na Comunidade. Tal disposição visa propiciar um incentivo suplementar que estimule as pequenas e médias empresas, incluindo as que fabricam genéricos, a preparar medicamentos para uso pediátrico não sujeitos a patente.
- (20) O presente regulamento deve conter medidas que maximizem o acesso da população da Comunidade a novos medicamentos sujeitos a ensaios e adaptados ao uso pediátrico e minimizem a possibilidade de conceder recompensas e incentivos comunitários sem que todos os grupos da população em idade pediátrica da Comunidade disponham de um medicamento recentemente autorizado. Um pedido de autorização de introdução no mercado, bem como um pedido de autorização de introdução no mercado para uso pediátrico que contenha os resultados de estudos realizados nos termos de um plano de investigação pediátrica aprovado deve ser elegível para fins do procedimento centralizado comunitário previsto nos

artigos 5.º a 15.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos<sup>7</sup>.

- (21) Quando um plano de investigação pediátrica tenha dado origem à autorização de uma indicação pediátrica de um medicamento já introduzido no mercado para outras indicações, o titular da autorização de introdução no mercado deve comercializar o medicamento incorporando a informação pediátrica no prazo de dois anos a contar da data de aprovação dessa indicação. Essa exigência deve dizer respeito apenas aos medicamentos já autorizados e não aos medicamentos autorizados através de uma autorização de introdução no mercado para uso pediátrico.
- (22) Deve criar-se um procedimento facultativo que permita obter um parecer comunitário único relativo a um medicamento autorizado a nível nacional quando os dados pediátricos resultantes de um plano de investigação pediátrica integrem o pedido de autorização de introdução no mercado. Para o efeito, poderá recorrer-se ao procedimento previsto nos artigos 32.º a 34.º da Directiva 2001/83/CE. Tal permitirá adoptar uma decisão comunitária harmonizada sobre a administração do medicamento à população em idade pediátrica e introduzi-la em todas as informações nacionais sobre o medicamento.
- (23) É essencial garantir que os mecanismos de farmacovigilância estejam adaptados para dar resposta aos desafios específicos da recolha de dados sobre segurança junto da população em idade pediátrica, incluindo dados sobre eventuais efeitos a longo prazo. Também a eficácia para a população em idade pediátrica poderá requerer estudos suplementares após a autorização. Por conseguinte, ao apresentar um pedido de autorização de introdução no mercado que inclua os resultados de estudos realizados nos termos de um plano de investigação pediátrica aprovado, o requerente terá o dever suplementar de indicar como tenciona garantir o acompanhamento a longo prazo das eventuais reacções adversas à utilização do medicamento, bem como da sua eficácia para a população em idade pediátrica. Além disso, quando haja motivos de preocupação, poderá exigir-se ao requerente, como condição para a concessão da autorização de introdução no mercado, que apresente e aplique um sistema de gestão do risco e/ou que realize estudos específicos de pós-comercialização.
- (24) No que diz respeito aos medicamentos abrangidos pela exigência de apresentação de dados pediátricos, se todas as medidas incluídas no plano de investigação pediátrica aprovado tiverem sido cumpridas, se o produto estiver autorizado em todos os Estados-Membros e se a informação pertinente sobre o resultado dos estudos tiver sido incluída na informação disponível sobre o medicamento, será concedida uma recompensa que consistirá na prorrogação, por seis meses, do certificado complementar de protecção criado pelo Regulamento (CEE) n.º 1768/92<sup>8</sup>.

---

<sup>7</sup> JO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

<sup>8</sup> JO L 182 de 2.7.1992, p. 1. Regulamento com a última redacção que lhe foi dada pelo Acto de Adesão de 2003.

- (25) Uma vez que a recompensa se concede por realizar estudos com crianças e não por demonstrar a segurança e a eficácia do medicamento junto das crianças, deve proceder-se à sua concessão mesmo nos casos em que a indicação pediátrica não seja autorizada. Todavia, a fim de melhorar a informação disponível sobre o uso de medicamentos nos grupos da população em idade pediátrica, convém incluir os dados pertinentes a esse respeito nas informações relativas ao medicamento autorizado.
- (26) Ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 1999, relativo aos medicamentos órfãos<sup>9</sup>, os medicamentos que sejam designados medicamentos órfãos beneficiam de um período de exclusividade de comercialização de dez anos aquando da concessão de uma autorização de introdução no mercado com a indicação órfã. Dado que, com frequência, estes medicamentos não estão protegidos por patentes, a recompensa sob a forma de uma extensão no tempo do certificado complementar de protecção não é aplicável. Se estiverem protegidos por patentes, a referida extensão constituirá um duplo incentivo. Por conseguinte, no que diz respeito aos medicamentos órfãos, em vez de uma extensão no tempo do certificado complementar de protecção, o período de dez anos de exclusividade comercial do medicamento órfão deve ser alargado a doze anos se as exigências relativas à apresentação dos dados sobre o uso pediátrico forem integralmente cumpridas.
- (27) As medidas constantes do presente regulamento não devem impedir a aplicação de outros incentivos ou recompensas. Para garantir a transparência das diferentes medidas disponíveis a nível da Comunidade e dos Estados-Membros, a Comissão deve elaborar uma lista pormenorizada de todos os incentivos existentes, com base em informações fornecidas pelos Estados-Membros. As medidas previstas no presente regulamento, incluindo a aprovação dos planos de investigação pediátrica, não servirão de fundamento para a obtenção de qualquer outro incentivo comunitário de apoio à investigação, como o financiamento de projectos de investigação ao abrigo dos programas-quadro plurianuais da Comunidade Europeia de acções de investigação, de desenvolvimento tecnológico e de demonstração.
- (28) A fim de aumentar a disponibilidade da informação sobre o uso de medicamentos pediátricos e evitar a repetição de estudos com crianças que não contribuam para aumentar o conhecimento colectivo, a base de dados europeia prevista no artigo 11.º da Directiva 2001/20/CE deve incluir informação sobre todos os estudos pediátricos em curso, terminados prematuramente ou já concluídos, realizados quer na Comunidade, quer em países terceiros.
- (29) Na sequência de consultas com a Comissão, os Estados-Membros e os interessados directos, o Comité Pediátrico deve adoptar e actualizar periodicamente um inventário das necessidades terapêuticas da população em idade pediátrica. O inventário deve identificar os medicamentos para uso pediátrico existentes e sublinhar as necessidades terapêuticas da população em idade pediátrica, bem como as prioridades em matéria de investigação e desenvolvimento. Desta forma, as empresas poderão identificar com facilidade as oportunidades de desenvolvimento comercial, o Comité Pediátrico

---

<sup>9</sup> JO L 18 de 22.1.2000, p. 1.

poderá determinar melhor a necessidade de dispor de medicamentos e de estudos ao avaliar os projectos de planos de investigação pediátrica, as isenções e os diferimentos, e os profissionais da saúde e os doentes disporão de uma fonte de informação na qual se poderão apoiar para escolher os medicamentos.

- (30) Os ensaios clínicos realizados junto da população em idade pediátrica poderão exigir conhecimentos especializados, uma metodologia específica e, em determinados casos, instalações próprias, devendo ser realizados por investigadores com formação específica. Uma rede que reúna as iniciativas nacionais e europeias e os centros de estudo existentes, a fim de gerar as competências necessárias a nível europeu, facilitaria a cooperação e evitaria a duplicação de estudos. Tal rede contribuiria para os trabalhos de reforço dos alicerces do espaço europeu da investigação no contexto dos programas-quadro comunitários de acções de investigação, de desenvolvimento tecnológico e de demonstração, traria benefícios à população em idade pediátrica e constituiria uma fonte de informação e experiência para a indústria.
- (31) No que diz respeito a determinados medicamentos autorizados, as empresas farmacêuticas poderão já dispor de dados sobre a sua segurança ou eficácia pediátrica. A fim de melhorar a informação disponível sobre o uso de medicamentos pela população em idade pediátrica, poderá exigir-se às empresas que possuem esses dados que os apresentem a todas as entidades competentes dos países em que o produto está autorizado. Desta forma, os dados podem ser avaliados e, se for caso disso, poderão ser incluídos na informação relativa ao medicamento autorizado destinada aos profissionais da saúde e aos doentes.
- (32) Deve prever-se financiamento comunitário para todos os aspectos da actividade do Comité Pediátrico e da Agência que resultem da aplicação do presente regulamento, tais como a avaliação dos planos de investigação pediátrica, a isenção do pagamento das taxas do aconselhamento científico e as medidas de informação e transparência, tais como a base de dados de estudos pediátricos e a rede.
- (33) As medidas necessárias à execução do presente regulamento deverão ser aprovadas nos termos da Decisão 1999/468/CE do Conselho, de 28 de Junho de 1999, que fixa as regras de exercício das competências de execução atribuídas à Comissão<sup>10</sup>.
- (34) O Regulamento (CEE) n.º 1768/92, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 devem ser consequentemente alterados,

---

<sup>10</sup> JO L 184 de 17.7.1999, p. 23.

ADOPTARAM O PRESENTE REGULAMENTO:

## **TÍTULO I**

### **Disposições introdutórias**

#### **CAPÍTULO 1**

##### **OBJECTO E DEFINIÇÕES**

###### *Artigo 1.º*

O presente regulamento estabelece as regras relativas ao desenvolvimento de medicamentos para uso humano, a fim de dar resposta às necessidades terapêuticas específicas da população em idade pediátrica sem submeter as crianças a ensaios clínicos desnecessários e em conformidade com o disposto na Directiva 2001/20/CE.

###### *Artigo 2.º*

Para além das definições previstas no artigo 1.º da Directiva 2001/83/CE, são aplicáveis, para efeitos do presente regulamento, as seguintes definições:

- (1) *População em idade pediátrica*: a população desde o nascimento até aos 18 anos.
- (2) *Plano de investigação pediátrica*: um programa de investigação e desenvolvimento que visa garantir a produção dos dados necessários para determinar os termos em que um medicamento pode ser autorizado para tratar a população em idade pediátrica.
- (3) *Medicamento autorizado para uma indicação pediátrica*: o medicamento autorizado para utilização num grupo ou no conjunto da população em idade pediátrica, constando do resumo das características do medicamento elaborado em conformidade com o artigo 11.º da Directiva 2001/83/CE, as precisões da indicação autorizada.

#### **CAPÍTULO 2**

##### **COMITÉ PEDIÁTRICO**

###### *Artigo 3.º*

1. É criado um Comité Pediátrico no quadro da Agência Europeia de Medicamentos criada pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004, a seguir denominada "a Agência".

Esta assegurará o secretariado do Comité Pediátrico e lhe prestará apoio técnico e científico.

2. Salvo disposição em contrário do presente regulamento, aplicam-se ao Comité Pediátrico as disposições do Regulamento (CE) n.º 726/2004.
3. O director executivo da Agência deve garantir a coordenação entre o Comité Pediátrico e o Comité dos Medicamentos para Uso Humano, o Comité dos Medicamento Órfãos, os respectivos grupos de trabalho e outros grupos de aconselhamento científico.

A Agência estabelecerá procedimentos específicos para as eventuais consultas entre os diversos grupos e comités.

#### *Artigo 4.º*

1. O Comité Pediátrico é composto pelos seguintes membros:
  - a) cinco membros designados pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano;
  - b) uma pessoa designada por cada Estado-Membro cuja entidade nacional competente não esteja representada por um dos membros designados pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano;
  - c) seis pessoas nomeadas pela Comissão com base num convite público à manifestação de interesse, a fim de representar os médicos pediatras e os interesses das associações de doentes.

Para efeitos da alínea b), os Estados-Membros devem cooperar sob coordenação do director executivo da Agência, de forma a garantir que a composição final do Comité Pediátrico abranja os domínios científicos pertinentes para os medicamentos para uso pediátrico e inclua, no mínimo: desenvolvimento farmacêutico, medicina pediátrica, farmácia pediátrica, farmacologia pediátrica, investigação pediátrica, farmacovigilância e ética.

2. Os membros do Comité Pediátrico são designados por um período renovável de três anos. Aquando das reuniões do Comité Pediátrico, podem fazer-se acompanhar de peritos.
3. O Comité Pediátrico elege presidente um dos seus membros, cujo mandato é de três anos, renovável uma vez.
4. A Agência publicará os nomes e as qualificações científicas dos membros do Comité Pediátrico.

#### *Artigo 5.º*

1. Na elaboração dos seus pareceres, o Comité Pediátrico deve diligenciar no sentido de chegar a um consenso científico. Se tal não for possível, o parecer será o da maioria dos membros e das posições divergentes e respectivas fundamentações.

2. O Comité Pediátrico estabelece o seu regulamento interno para fins da execução das suas tarefas. O regulamento interno produz efeitos após parecer favorável do Conselho de Administração da Agência e, subsequentemente, da Comissão Europeia.
3. Aos representantes da Comissão, ao director executivo da Agência ou aos seus representantes assiste o direito de participar em todas as reuniões do Comité Pediátrico.

#### *Artigo 6.º*

Os membros do Comité Pediátrico e os seus peritos comprometem-se a agir ao serviço do interesse público e num espírito de independência. Não terão interesses financeiros, ou de outra natureza, na indústria farmacêutica, que possam comprometer a sua imparcialidade.

Todos os interesses indirectos que possam relacionar-se com a indústria farmacêutica devem constar de um registo mantido pela Agência e aberto a consulta pública, actualizado anualmente.

Os membros do Comité Pediátrico e os seus peritos devem declarar, em cada reunião, os interesses específicos que possam ser considerados prejudiciais à sua independência relativamente aos diversos pontos da ordem de trabalhos.

Os membros do Comité Pediátrico ficam obrigados, mesmo após a cessação de funções, a não divulgar quaisquer informações que, pela sua natureza, sejam abrangidas pelo dever de segredo profissional.

#### *Artigo 7.º*

1. O Comité Pediátrico tem, nomeadamente, as seguintes funções:
  - a) apreciar o conteúdo de todos os planos de investigação pediátrica de um medicamento que lhe sejam apresentados ao abrigo do presente regulamento, e emitir parecer a seu respeito;
  - b) apreciar das isenções e dos diferimentos e emitir parecer a seu respeito;
  - c) a pedido do Comité, de uma entidade competente ou do requerente, apreciar a conformidade do pedido de introdução no mercado com o respectivo plano de investigação pediátrica, e emitir parecer a seu respeito;
  - d) a pedido do Comité dos Medicamentos para Uso Humano, da entidade entidade competente, ou do requerente, apreciar quaisquer dados produzidos em conformidade com um plano de investigação pediátrica aprovado e emitir parecer sobre a qualidade, a segurança ou a eficácia do medicamento para fins da sua utilização na população em idade pediátrica;
  - e) prestar aconselhamento sobre o conteúdo e o formato dos dados a recolher para fins do inquérito a que faz referência o artigo 41.º, e adoptar um inventário de necessidades terapêuticas, tal como referido no artigo 42.º;

- f) prestar apoio e aconselhamento à Agência no que diz respeito à criação da rede europeia referida no artigo 43.º;
  - g) prestar assistência científica à elaboração de quaisquer documentos relacionados com o cumprimento dos objectivos do presente regulamento;
  - h) prestar aconselhamento sobre qualquer questão relacionada com medicamentos para uso pediátrico, a pedido do director executivo da Agência ou da Comissão.
2. No desempenho das suas tarefas, o Comité Pediátrico deve analisar se os eventuais estudos propostos oferecerão benefícios terapêuticos consideráveis para a população em idade pediátrica.

## **TÍTULO II**

### **Requisitos relativos à autorização de introdução no mercado**

#### **CAPÍTULO 1**

#### **REQUISITOS GERAIS EM MATÉRIA DE AUTORIZAÇÃO**

##### *Artigo 8.º*

1. O pedido de autorização de introdução no mercado, nos termos do artigo 6.º da Directiva 2001/83/CE, de um medicamento para uso humano, não autorizado na Comunidade à data de entrada em vigor do presente regulamento só pode ser objecto de decisão se, para além dos dados e da documentação mencionados no n.º 3 do artigo 8.º da Directiva 2001/83/CE, incluir um dos seguintes elementos:
- a) os resultados de todos os estudos realizados e os pormenores de toda a informação recolhida em conformidade com um plano de investigação pediátrica aprovado;
  - b) uma decisão de isenção da Agência relativamente a um medicamento específico;
  - c) uma decisão de isenção por classe da Agência;
  - d) uma decisão da Agência que conceda um diferimento.
- Para efeitos da alínea a), deve também incluir-se no pedido a decisão da Agência que tiver aprovado o plano de investigação pediátrica em causa.
2. Os documentos apresentados nos termos do n.º 1 abrangerão, cumulativamente, todos os subgrupos da população em idade pediátrica.

### *Artigo 9.º*

No que diz respeito aos medicamentos autorizados protegidos por um certificado complementar de protecção nos termos do Regulamento (CEE) n.º 1768/92, ou por uma patente susceptível de ser objecto de um certificado complementar de protecção, o artigo 8.º do presente regulamento é aplicável com relação a pedidos de autorização de novas indicações, incluindo as indicações pediátricas, novas formas farmacêuticas e novas vias de administração.

### *Artigo 10.º*

Os artigos 8.º e 9.º não são aplicáveis aos produtos autorizados nos termos dos artigos 10.º, 10.º A, 13.º a 16.º e 16.º A a 16.º I da Directiva 2001/83/CE.

### *Artigo 11.º*

A Comissão, em consulta com os Estados-Membros, a Agência e outros interessados directos, fixará as modalidades relativas ao formato e ao conteúdo a que os pedidos de apresentação ou alteração de um plano de investigação pediátrica e os requerimentos de isenção ou de diferimento devem obedecer para poderem ser objecto de decisão.

## **CAPÍTULO 2 ISENÇÕES**

### *Artigo 12.º*

1. No que diz respeito a determinados medicamentos ou classes de medicamentos, a apresentação da informação referida na alínea a) do n.º 1 do artigo 8.º não é exigida se houver prova de uma das seguintes situações:
  - a) a eventual ineficácia ou ausência de segurança do medicamento ou da classe de medicamento em questão para parte ou para toda a população em idade pediátrica;
  - b) a doença ou patologia a que o medicamento ou classe de medicamento em questão se destina ocorre apenas na população adulta;
  - c) o medicamento específico não apresenta um benefício terapêutico significativo em relação aos tratamentos pediátricos existentes.
2. A isenção concedida nos termos do n.º 1 pode dizer respeito exclusivamente a um ou mais subgrupos específicos da população em idade pediátrica, a uma ou mais indicações terapêuticas específicas ou a uma combinação de ambas as situações.

### *Artigo 13.º*

O Comité Pediátrico pode, por iniciativa própria e com base nos motivos previstos no n.º 1 do artigo 12.º, emitir parecer favorável à concessão de uma isenção, nos termos do n.º 1 do artigo 12.º, relativamente a um medicamento específico ou a uma classe de medicamento.

Adoptado parecer pelo Comité Pediátrico, é aplicável o procedimento previsto no Capítulo 4. No caso de uma isenção por classe, só é aplicável o n.º 4 do artigo 26.º.

### *Artigo 14.º*

1. Com base nos motivos previstos no n.º 1 do artigo 12.º, o requerente pode solicitar à Agência a concessão de uma isenção relativamente a um medicamento específico.
2. No prazo de sessenta dias a contar da recepção do pedido, o Comité Pediátrico emitirá parecer, favorável ou desfavorável, à concessão de isenção relativamente a um medicamento específico.

No decurso do prazo de sessenta dias, quer o requerente quer o Comité Pediátrico podem solicitar a realização de uma reunião.

Se for o caso, o Comité Pediátrico pode solicitar ao requerente que complemente os dados e documentos apresentados. Se o Comité Pediátrico fizer uso desta faculdade, fica suspenso o prazo de sessenta dias até serem fornecidos os dados complementares solicitados.

3. Adoptado parecer pelo Comité Pediátrico, é aplicável o procedimento previsto no Capítulo 4. A Agência dará, de imediato, conhecimento desse facto ao requerente que deve ser informado das razões que o fundamentam.

### *Artigo 15.º*

1. A Agência manterá uma lista de todas as isenções.
2. O Comité Pediátrico pode, em qualquer altura, emitir parecer favorável à revisão de uma isenção concedida.

Se se verificarem alterações que afectem a isenção relativamente a um medicamento específico, é aplicável o procedimento previsto no Capítulo 4.

Se se verificarem alterações que afectem uma isenção por classe, é aplicável o n.º 5 do artigo 26.º.

3. Em caso de revogação da isenção concedida relativamente a um medicamento específico ou a uma classe de medicamento, as normas de requisito dos artigos 8.º e 9.º não são aplicáveis durante o período de trinta e seis meses, a contar da data da sua supressão da lista de isenções.

## **CAPÍTULO 3**

### **PLANO DE INVESTIGAÇÃO PEDIÁTRICA**

#### **SECÇÃO 1**

#### **PEDIDO DE APROVAÇÃO**

##### *Artigo 16.º*

1. Se pretender apresentar um pedido nos termos das alíneas a) ou d) do n.º 1 do artigo 8.º, o requerente deve elaborar e apresentar à Agência um plano de investigação pediátrica, acompanhado do pedido de aprovação.
2. O plano de investigação pediátrica deve precisar o calendário e as medidas propostas para avaliar a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento para todos os subgrupos destinatários da população em idade pediátrica. Além disso, deve descrever quaisquer medidas com vista à adaptação da composição de um medicamento para que a sua administração seja mais aceitável, fácil, segura ou eficaz para os diversos subgrupos da população em idade pediátrica.

##### *Artigo 17.º*

1. No caso dos pedidos previstos nos artigos 8.º e 9.º, o plano de investigação pediátrica deve, salvo justificação em contrário, ser apresentado juntamente com um pedido de aprovação, o mais tardar aquando da conclusão dos estudos farmacocinéticos realizados em adultos, tal como estabelecido no ponto 5.2.3. da Parte I do Anexo I da Directiva 2001/83/CE, a fim de garantir a emissão de um parecer sobre o uso do medicamento em questão na população em idade pediátrica no momento da apreciação da autorização de introdução no mercado ou de qualquer outro pedido em causa.
2. No prazo de trinta dias após recepção do pedido referido no n.º 1, a Agência verificará se está em condições de ser instruído e elaborará um relatório de síntese dirigido ao Comité Pediátrico.
3. Se for o caso, a Agência pode solicitar ao requerente a apresentação de dados e documentos complementares, ficando suspenso o prazo de trinta dias até ao momento em que seja fornecida a informação complementar solicitada.

##### *Artigo 18.º*

1. No prazo de sessenta dias a contar da data de recepção da proposta de plano de investigação pediátrica, nos termos devidos, o Comité Pediátrico emitirá parecer no qual considerará se os estudos propostos garantem, ou não, a produção de dados necessários para definir em que condições o medicamento pode ser utilizado no

tratamento da população em idade pediátrica ou dos seus subgrupos, e se os benefícios terapêuticos previstos justificam, ou não, a realização dos estudos propostos.

No mesmo prazo, o requerente ou o Comité Pediátrico podem solicitar a realização de uma reunião.

2. No prazo de sessenta dias previsto no n.º 1, o Comité Pediátrico pode solicitar ao requerente que proponha alterações ao plano, podendo o prazo previsto no n.º 1 ser prorrogado por um máximo de sessenta dias para fins da emissão do parecer final. Neste caso, o requerente ou o Comité Pediátrico podem solicitar a realização de uma reunião suplementar durante esse período. O prazo fica suspenso até à recepção das informações complementares solicitadas.

#### *Artigo 19.º*

Adoptado parecer, favorável ou desfavorável, pelo Comité Pediátrico, é aplicável o procedimento previsto no Capítulo 4.

#### *Artigo 20.º*

Se, uma vez estudado o plano de investigação pediátrica, o Comité Pediátrico concluir que as alíneas a), b) ou c) do n.º 1 do artigo 12.º se aplicam ao medicamento em causa, emitirá parecer desfavorável nos termos do disposto no n.º 1 do artigo 18.º.

Em tal caso, o Comité Pediátrico emitirá parecer favorável a uma isenção nos termos do disposto no artigo 13.º, após o que é aplicável o procedimento previsto no Capítulo 4.

## **SECÇÃO 2 DIFERIMENTOS**

#### *Artigo 21.º*

1. Em simultâneo com a apresentação do plano de investigação pediátrica nos termos do n.º 1 do artigo 17.º, pode apresentar-se um pedido de diferimento do início ou da conclusão de algumas ou de todas as medidas constantes desse plano. Tal diferimento deve fundar-se em razões científicas e técnicas ou de saúde pública.

Em qualquer caso, o diferimento será concedido quando for adequado realizar estudos com adultos antes de iniciar estudos junto da população em idade pediátrica, ou quando os estudos com a população em idade pediátrica se prolongarem por mais tempo do que os estudos com adultos.

2. Com base na experiência adquirida com a aplicação do disposto no presente artigo, a Comissão pode adoptar disposições em conformidade com o procedimento previsto no n.º 2 do artigo 51.º por forma a definir, com mais pormenor, as razões subjacentes à concessão de um diferimento.

### *Artigo 22.º*

1. Emitido parecer favorável nos termos do disposto no n.º1 do artigo 18.º, o Comité Pediátrico, quer por iniciativa própria quer na sequência de pedido apresentado pelo requerente ao abrigo do artigo 21.º e desde que observado o disposto neste artigo, emitirá parecer favorável ao diferimento do início ou da conclusão de algumas ou de todas as medidas constantes do plano de investigação pediátrica.

O parecer favorável ao diferimento precisará os prazos de início ou conclusão das medidas em causa.

2. Após a emissão, pelo Comité Pediátrico, do parecer favorável ao diferimento, nos termos do n.º 1, é aplicável o procedimento previsto no Capítulo 4.

## **SECÇÃO 3 ALTERAÇÃO DE UM PLANO DE INVESTIGAÇÃO PEDIÁTRICA**

### *Artigo 23.º*

Se, após a decisão de aprovação do plano de investigação pediátrica, o requerente se deparar com dificuldades de aplicação que inviabilizem a realização do plano ou o tornem inadequado, pode propor ao Comité Pediátrico a introdução de alterações ou solicitar um diferimento ou uma isenção, fundamentando pormenorizadamente o seu pedido. O Comité Pediátrico examinará as alterações, após o que emitirá parecer no qual proporá a sua recusa ou aceitação. Após a adopção do parecer, favorável ou desfavorável, pelo Comité Pediátrico, é aplicável o procedimento previsto no Capítulo 4.

## **SECÇÃO 4 CUMPRIMENTO DO PLANO DE INVESTIGAÇÃO PEDIÁTRICA**

### *Artigo 24.º*

Nos casos seguintes, o Comité Pediátrico pode ser solicitado a emitir parecer sobre a conformidade dos estudos realizados pelo requerente com o plano de investigação pediátrica aprovado:

- a) pelo requerente, antes da apresentação de um pedido de autorização de introdução no mercado ou de alteração, em conformidade, respectivamente, com os artigos 8.º e 9.º;
- b) pela Agência ou pela entidade competente que verifique que o pedido, referido na alínea a), está em condições de ser instruído e o referido pedido não incluir o parecer de conformidade solicitado nos termos da alínea a);

- c) pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano ou pela entidade competente na apreciação do pedido referido na alínea a), sempre que haja dúvidas relativamente ao cumprimento do plano e não tiver ainda sido emitido parecer na sequência de solicitação apresentada ao abrigo das alíneas a) ou b).

Os Estados-Membros terão em consideração o referido parecer.

Solicitado a emitir parecer nos termos do primeiro parágrafo, o Comité Pediátrico deve emití-lo no prazo de sessenta dias após recepção da solicitação.

#### *Artigo 25.º*

Se, na apreciação científica de um pedido em condições de ser objecto de apreciação, a entidade competente concluir que os estudos não cumprem o plano de investigação pediátrica aprovado, não haverá recompensas nos termos dos artigos 36.º e 37.º, com relação ao medicamento em causa.

### **CAPÍTULO 4 PROCEDIMENTO**

#### *Artigo 26.º*

1. No prazo de trinta dias após recepção do parecer emitido pelo Comité Pediátrico, o requerente pode apresentar à Agência, por escrito, um pedido devidamente fundamentado de revisão do parecer.
2. No prazo de trinta dias após recepção do pedido de revisão do parecer previsto no n.º 1, o Comité Pediátrico, tendo designado novo relator, emitirá novo parecer, confirmando ou modificando o parecer anterior. O parecer deve ser devidamente fundamentado e as razões subjacentes às conclusões serão anexadas ao novo parecer, que se tornará definitivo.
3. Se, durante o prazo de trinta dias referido no n.º 1, o requerente não solicitar a revisão do parecer do Comité Pediátrico, este tornar-se-á definitivo.
4. A Agência tomará, de imediato, uma decisão, que será comunicada ao requerente.
5. No caso de uma isenção por classe, referida no artigo 13.º, a Agência tomará uma decisão que será publicada.

## **CAPÍTULO 5**

### **DISPOSIÇÕES DIVERSAS**

#### *Artigo 27.º*

O promotor de um medicamento para uso pediátrico pode, antes da apresentação de um plano de investigação pediátrica e durante a sua aplicação, solicitar aconselhamento científico junto da Agência sobre a concepção e a realização dos diversos estudos e ensaios necessários para demonstrar a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento para a população em idade pediátrica, em conformidade com a alínea n) do n.º 1 do artigo 57.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

O promotor pode também solicitar aconselhamento sobre a concepção e a aplicação dos sistemas de farmacovigilância e de gestão de risco referidos no artigo 35.º.

Os conselhos da Agência nos termos deste artigo são dados a título gratuito.

## **TÍTULO III**

### **Procedimentos de autorização de introdução no mercado**

#### *Artigo 28.º*

Salvo disposição em contrário do presente título, os procedimentos de autorização de introdução no mercado no que respeita às autorizações de introdução no mercado abrangidas pelo presente título são regidos pelas disposições do Regulamento (CE) n.º 726/2004 ou da Directiva 2001/83/CE.

#### **CAPÍTULO 1**

### **PROCEDIMENTOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVOS A PEDIDOS ABRANGIDOS PELOS ARTIGOS 8.º E 9.º**

#### *Artigo 29.º*

1. Os pedidos de autorização de introdução no mercado referidos no n.º 1 do artigo 8.º do presente regulamento que inclua uma ou mais indicações pediátricas baseadas em estudos realizados de acordo com um plano de investigação pediátrica aprovado, são apresentados em conformidade com o procedimento previsto nos artigos 5.º a 15.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

Se a autorização for concedida, os resultados desses estudos devem ser incluídos no resumo das características do produto e, se for o caso, na bula do medicamento, independentemente de todas as indicações pediátricas em causa terem, ou não, sido aprovadas.

2. Sempre que se conceder ou alterar uma autorização de introdução no mercado, quaisquer isenções ou diferimentos concedidos ao abrigo do presente regulamento serão registados no resumo das características do produto e, se for o caso, na bula do medicamento em questão.
3. Se o pedido cumprir todas as medidas constantes do plano de investigação pediátrica aprovado e completado e se o resumo das características do produto reflectir os resultados dos estudos realizados de acordo com o plano de investigação pediátrica aprovado, a entidade competente certificará na autorização de introdução no mercado que o pedido cumpre o plano de investigação pediátrica aprovado e completado.

#### *Artigo 30.º*

No caso de medicamentos autorizados ao abrigo da Directiva 2001/83/CE, podem ser apresentados, em conformidade com o procedimento previsto nos artigos 32.º, 33.º e 34.º da referida directiva, e, nos termos do artigo 9.º do presente regulamento, pedidos de autorização de novas indicações, incluindo a extensão da autorização para uso pediátrico, novas formas farmacêuticas e novas vias de administração.

Os referidos pedidos devem cumprir o requisito previsto na alínea a) do n.º 1 do artigo 8.º.

O referido procedimento limitar-se-á à apreciação dos capítulos específicos do resumo das características do produto a alterar.

## **CAPÍTULO 2**

### **AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO PARA USO PEDIÁTRICO**

#### *Artigo 31.º*

1. Para efeitos do presente regulamento, entende-se por autorização de introdução no mercado para uso pediátrico uma autorização de introdução no mercado concedida relativamente a um medicamento para uso humano que não esteja protegido por um certificado complementar de protecção ao abrigo do Regulamento (CEE) n.º 1768/92 ou por uma patente que dê direito à obtenção de um certificado complementar de protecção, que abranja unicamente as indicações terapêuticas pertinentes para utilização nos grupos da população em idade pediátrica, como sejam a dosagem adequada, a forma farmacêutica ou a via de administração do medicamento.
2. A apresentação de um pedido de autorização de introdução no mercado para uso pediátrico não prejudica o direito de requerer uma autorização de introdução no mercado relativa a outras indicações.

3. O pedido de autorização de introdução no mercado para uso pediátrico deve ser acompanhado dos dados pormenorizados e da documentação necessários para assegurar a segurança, a qualidade e a eficácia para a população em idade pediátrica, bem como de quaisquer dados específicos necessários para fundamentar a dosagem adequada, a forma farmacêutica ou a via de administração do medicamento, em conformidade com um plano de investigação pediátrica aprovado.

O pedido deve também incluir a decisão da Agência que tiver aprovado o plano de investigação pediátrica em causa.

4. O pedido de autorização de introdução no mercado para uso pediátrico pode, em conformidade com o disposto no n.º 11 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 ou no artigo 10.º da Directiva 2001/83/CE, fazer referência a dados existentes no processo de um medicamento que esteja ou tenha sido autorizado na Comunidade.
5. O medicamento objecto de uma autorização de introdução no mercado para uso pediátrico pode manter a designação de outro medicamento que contenha a mesma substância activa e relativamente ao qual o mesmo titular tiver recebido uma autorização para administração em adultos.

#### *Artigo 32.º*

Sem prejuízo do n.º 2 do artigo 3.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o pedido de autorização de introdução no mercado para uso pediátrico pode ser apresentado em conformidade com o procedimento previsto nos artigos 5.º a 15.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

### **CAPÍTULO 3 IDENTIFICAÇÃO**

#### *Artigo 33.º*

Sempre que um medicamento tiver sido objecto de autorização de introdução no mercado para uma indicação pediátrica com base nos estudos realizados em conformidade com um plano de investigação pediátrica aprovado, o rótulo incluirá, em qualquer apresentação pediátrica, a designação do medicamento seguida pela letra "P" de cor azul, em expoente, dentro do contorno de uma estrela, também azul.

O primeiro parágrafo aplica-se quer a denominação do medicamento seja um nome de fantasia quer seja uma designação comum, nos termos, respectivamente, dos n.ºs 20 e 21 do artigo 1.º da Directiva 2001/83/CE.

## TÍTULO IV

### Situações jurídicas pós-autorização

#### *Artigo 34.º*

Sempre que um plano de investigação pediátrica aprovado e completado levar à autorização de uma indicação pediátrica de um medicamento já introduzido no mercado para outras indicações, o titular da autorização de introdução no mercado comercializará o produto tendo em conta a indicação pediátrica, no prazo de dois anos a contar da data de autorização da referida indicação.

#### *Artigo 35.º*

1. Nos casos seguintes, para além das regras habituais de acompanhamento pós-introdução no mercado, o requerente deve precisar as medidas destinadas a garantir o acompanhamento da eficácia e das eventuais reacções adversas do uso pediátrico do medicamento:
  - a) pedidos de autorização de introdução no mercado que incluam uma indicação pediátrica;
  - b) pedidos de inclusão de uma indicação pediátrica numa autorização de mercado já existente;
  - c) pedidos de autorização de introdução no mercado para uso pediátrico.
2. Quando haja motivo de preocupação, a entidade competente pode exigir, como condição para a concessão de uma autorização de introdução no mercado, que seja criado um sistema de gestão de risco ou que se realizem e se apresentem para apreciação estudos específicos posteriores à introdução no mercado. O sistema de gestão do risco compreenderá um conjunto de actividades e intervenções destinadas a evitar ou minimizar os riscos relacionados com os medicamentos, incluindo a avaliação da eficácia dessas intervenções.

A avaliação da eficácia de qualquer sistema de gestão de risco e os resultados de quaisquer estudos realizados serão incluídos nos relatórios periódicos de actualização em matéria de segurança, referidos no n.º 6 do artigo 104.º da Directiva 2001/83/CE e no n.º 3 do artigo 24.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

A entidade competente também pode solicitar a apresentação de relatórios suplementares relativos à avaliação da eficácia de qualquer sistema de minimização de risco, bem como dos resultados de quaisquer estudos realizados nesse contexto.

3. Em caso de diferimento, o titular da autorização de introdução no mercado apresentará à Agência um relatório anual, no qual se actualizarão os progressos registados a nível dos estudos pediátricos, em conformidade com a decisão da Agência que tiver aprovado o plano de investigação pediátrica e concedido o diferimento.

A Agência informará a entidade competente se verificar que o titular da autorização de introdução no mercado não cumpriu a decisão da Agência que tiver aprovado o plano de investigação pediátrica e concedido o diferimento.

4. A Agência elaborará orientações detalhadas relativas à aplicação do presente artigo.

## TÍTULO V

### Recompensas e incentivos

#### *Artigo 36.º*

1. Sempre que um pedido nos termos dos artigos 8.º ou 9.º incluir os resultados de todos os estudos realizados em conformidade com um plano de investigação pediátrica aprovado, o titular da patente ou do certificado complementar de protecção tem direito a uma prorrogação de seis meses do período referido nos n.ºs 1 e 2 do artigo 13.º do Regulamento (CEE) n.º 1768/92.

O primeiro parágrafo também é aplicável nos casos em que a conclusão de um plano de investigação pediátrica aprovado não conduza à autorização de uma indicação pediátrica, mas os resultados dos estudos realizados se reflectam no resumo das características do produto e, se for o caso, na bula do medicamento em questão.

2. A inclusão, na autorização de introdução no mercado, da certificação referida no n.º 3 do artigo 29.º servirá para efeitos de aplicação do n.º 1 do presente artigo.
3. Se se tiver recorrido ao procedimento previsto na Directiva 2001/83/CE, a prorrogação do período referido no n.º 1 do presente artigo só tem lugar se o medicamento estiver autorizado em todos os Estados-Membros.
4. Os n.ºs 1, 2 e 3 são aplicáveis relativamente a medicamentos protegidos quer por certificados complementares de protecção ao abrigo do Regulamento (CEE) n.º 1768/92 quer por patentes que dão direito a certificados complementares de protecção. Não se aplicam a medicamentos designados como medicamentos órfãos, nos termos do Regulamento (CE) n.º 141/2000.

### *Artigo 37.º*

Sempre que o pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento designado como medicamento órfão nos termos do Regulamento (CE) n.º 141/2000 incluir os resultados de todos os estudos feitos em conformidade com um plano de investigação pediátrica aprovado, e a autorização de introdução no mercado concedida incluir a certificação referida no n.º 3 do artigo 29.º do presente regulamento, o período de dez anos previsto no n.º 1 do artigo 8.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000 é alargado para doze anos.

O primeiro parágrafo também é igualmente aplicável nos casos em que a conclusão de um plano de investigação pediátrica aprovado não conduza à autorização de uma indicação pediátrica, mas os resultados dos estudos realizados se reflectam no resumo das características do produto e, se for o caso, na bula do medicamento em questão.

### *Artigo 38.º*

1. Se a autorização de introdução no mercado for concedida nos termos dos artigos 5.º a 15.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, aplicam-se os períodos de protecção dos dados e da comercialização referidos no n.º 11 do artigo 14.º desse regulamento.
2. Se a autorização de introdução no mercado para uso pediátrico for concedida nos termos do procedimento previsto na Directiva 2001/83/CE, aplicam-se os períodos de protecção dos dados e da comercialização referidos no n.º 1 do artigo 10.º dessa directiva.

### *Artigo 39.º*

1. Para além das recompensas e dos incentivos previstos nos artigos 36.º, 37.º e 38.º, os medicamentos para uso pediátrico podem ser objecto de incentivos concedidos pela Comunidade ou pelos Estados-Membros para apoiar a investigação, o desenvolvimento e a disponibilidade de medicamentos para uso pediátrico.
2. No prazo de um ano a contar da data de entrada em vigor do presente regulamento, os Estados-Membros informarão detalhadamente a Comissão sobre quaisquer medidas que tiverem adoptado para apoiar a investigação, o desenvolvimento e a disponibilidade de medicamentos para uso pediátrico. Esta informação será actualizada periodicamente a pedido da Comissão.
3. No prazo de dezoito meses a contar da data de entrada em vigor do presente regulamento, a Comissão publicará um inventário pormenorizado de todos os incentivos existentes na Comunidade e nos Estados-Membros para apoiar a investigação, o desenvolvimento e a disponibilidade de medicamentos para uso pediátrico. Esse inventário será actualizado periodicamente.

## TÍTULO VI

### Comunicação e coordenação

#### *Artigo 40.º*

1. A informação detalhada pertinente relativa aos ensaios constantes dos planos de investigação pediátrica aprovados, incluindo os que se realizem em países terceiros, deve ser introduzida na base de dados europeia criada pelo artigo 11.º da Directiva 2001/20/CE.
2. Mediante proposta da Agência e em consulta com os Estados-Membros e os interessados directos, a Comissão elaborará orientações sobre a natureza da informação referida no n.º 1 a introduzir na base de dados europeia criada pelo artigo 11.º da Directiva 2001/20/CE.

#### *Artigo 41.º*

Os Estados-Membros recolherão os dados disponíveis sobre todos os tipos de uso actuais dos medicamentos junto da população em idade pediátrica e fornecerão esses dados à Agência no prazo de dois anos a contar da data de entrada em vigor do presente regulamento.

O Comité Pediátrico prestará aconselhamento sobre o conteúdo e o formato dos dados a recolher.

#### *Artigo 42.º*

1. Os dados referidos no artigo 41.º serão avaliados pela Agência, sobretudo para identificar prioridades de investigação.
2. Com base na avaliação prevista no n.º 1 do presente artigo e noutra informação disponível, e na sequência de consultas com a Comissão, os Estados-Membros e os interessados directos, o Comité Pediátrico elaborará um inventário de necessidades terapêuticas.

A Agência publicará o inventário no prazo de três anos a contar da data de entrada em vigor do presente regulamento e actualizá-lo-á periodicamente.

3. A elaboração do inventário de necessidades terapêuticas terá em conta a prevalência da patologia na população em idade pediátrica, a gravidade da patologia a tratar, a disponibilidade e a adequação dos tratamentos alternativos para essa patologia junto da população em idade pediátrica, bem como a eficácia e o perfil das reacções adversas desses tratamentos e quaisquer questões de segurança específicas no domínio da pediatria.

#### *Artigo 43.º*

1. Com o apoio científico do Comité Pediátrico, a Agência criará uma rede europeia de redes nacionais e europeias, investigadores e centros existentes com conhecimentos e experiência específicos em matéria de realização de estudos na população em idade pediátrica.
2. A rede europeia terá, nomeadamente, por objectivo coordenar os estudos relativos aos medicamentos pediátricos, reunir as competências científicas e administrativas necessárias a nível europeu e evitar a duplicação de estudos e ensaios que envolvam crianças.
3. No prazo de um ano a contar da data de entrada em vigor do presente regulamento, o Conselho de Administração da Agência, mediante proposta do director executivo, após consulta da Comissão, os Estados-Membros e os interessados directos, adoptará uma estratégia de aplicação destinada a estabelecer e gerir a rede europeia. A rede deve, se for o caso, ser compatível com os trabalhos de reforço dos alicerces do espaço europeu da investigação no contexto dos programas-quadro comunitários de acções de investigação, de desenvolvimento tecnológico e de demonstração.

#### *Artigo 44.º*

1. Quaisquer estudos pediátricos que tenham sido concluídos antes da entrada em vigor do presente regulamento e digam respeito a medicamentos autorizados na Comunidade devem ser apresentados, no prazo de um ano a contar da data de entrada em vigor do presente regulamento, à entidade competente para fins de avaliação.

A entidade competente actualizará, se for o caso, o resumo das características do produto e a bula do medicamento e alterará a autorização de introdução no mercado em conformidade. As entidades competentes trocarão informação relativa aos estudos apresentados e às respectivas implicações para todas as autorizações de introdução no mercado afectadas.

O referido intercâmbio de informação será coordenado pela Agência.

2. Todos os estudos pediátricos existentes, referidos no n.º 1 devem ser tidos em conta pelo Comité Pediátrico na apreciação dos pedidos de planos de investigação pediátrica, isenção ou diferimento, e pelas entidades competentes, na apreciação dos pedidos apresentados ao abrigo dos artigos 8.º, 9.º ou 31.º.
3. Não são tomados em consideração para efeitos de recompensas e incentivos previstos nos artigos 36.º, 37.º e 38.º os estudos pediátricos referidos no n.º 1 que, à data de entrada em vigor do presente regulamento, tiverem já sido apresentados para avaliação em países terceiros.

### *Artigo 45.º*

Independentemente de se realizar, ou não, no quadro de um plano de investigação pediátrica aprovado, qualquer outro estudo promovido pelo titular de uma autorização de introdução no mercado que implique a administração de um medicamento autorizado à população em idade pediátrica será apresentado à entidade competente no prazo de seis meses a contar da data da sua conclusão.

O primeiro parágrafo é aplicável quer o titular da autorização de introdução no mercado tencione pedir uma autorização de indicação pediátrica, ou não.

A entidade competente actualizará, se for o caso, o resumo das características do produto e a bula do medicamento e alterará a autorização de introdução no mercado em conformidade.

As entidades competentes trocarão informação relativa aos estudos apresentados e às respectivas implicações para todas as autorizações de introdução no mercado em causa.

O referido intercâmbio de informação será coordenado pela Agência.

## **TÍTULO VII**

### **Disposições gerais e finais**

#### **CAPÍTULO 1 DISPOSIÇÕES GERAIS**

#### **SECÇÃO 1**

#### **TAXAS, DESPESA COMUNITÁRIA, COIMAS E RELATÓRIOS**

### *Artigo 46.º*

1. Apresentado um pedido de autorização de introdução no mercado para uso pediátrico nos termos do procedimento previsto no Regulamento (CE) n.º 726/2004, o montante das taxas reduzidas aplicáveis para efeitos do exame do pedido e da manutenção da autorização de introdução no mercado será determinado nos termos do artigo 70.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

2. É aplicável o disposto no Regulamento (CEE) n.º 297/95<sup>11</sup> do Conselho.
3. O Comité Pediátrico efectuará, a título gratuito, as seguintes apreciações:
  - a) apreciação de pedidos de isenção;
  - b) apreciação de pedidos de diferimento;
  - c) apreciação de planos de investigação pediátrica;
  - d) apreciação do cumprimento dos planos de investigação pediátrica aprovados.

*Artigo 47.º*

A contribuição comunitária prevista no artigo 67.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 destina-se a cobrir todos os aspectos do trabalho do Comité Pediátrico, incluindo o apoio científico prestado por peritos, e da Agência, incluindo a apreciação dos planos de investigação pediátrica, o aconselhamento científico e quaisquer isenções de taxa previstos no presente Regulamento, bem como a apoiar as actividades da Agência no quadro dos artigos 40.º e 43.º do presente regulamento.

*Artigo 48.º*

1. Sem prejuízo do Protocolo relativo aos Privilégios e Imunidades das Comunidades Europeias, cada Estado-Membro determinará as sanções a aplicar em caso de infracção ao disposto no presente regulamento ou às suas normas de execução no que diz respeito aos medicamentos autorizados nos termos da Directiva 2001/83/CE e tomará todas as medidas necessárias para garantir a aplicação dessas sanções. As sanções previstas devem ser efectivas, proporcionadas e dissuasivas.

Os Estados-Membros devem informar a Comissão das disposições em causa até [...]. Qualquer alteração posterior deve ser comunicada o mais rapidamente possível.
2. Os Estados-Membros informarão imediatamente a Comissão do início de qualquer processo sancionatório por infracção ao presente regulamento.
3. A pedido da Agência, a Comissão pode impor coimas por infracção ao presente regulamento ou às suas normas de execução no que diz respeito aos medicamentos autorizados nos termos do Regulamento (CE) n.º 726/2004. Os montantes máximos, bem como os termos e modo de cobrança das coimas, são fixados pela Comissão nos termos do n.º 2 do artigo 51.º do presente regulamento.
4. A Comissão publicará os nomes dos titulares de autorizações de introdução no mercado a que tiverem sido aplicadas coimas, bem como o montante e o motivo da sua aplicação.

---

<sup>11</sup> JO L 35 de 15.2.1995, p. 1.

### *Artigo 49.º*

1. Com base em relatório da Agência e, no mínimo, anualmente, a Comissão publicará uma lista das empresas que tiverem beneficiado de qualquer recompensa ou incentivo concedidos ao abrigo do presente regulamento, bem como das empresas que não tiverem dado cumprimento a qualquer dever nele previsto. Esta informação será fornecida pelos Estados-Membros à Agência.
2. No prazo de seis anos a contar da data de entrada em vigor do presente regulamento, a Comissão publicará um relatório geral sobre a experiência adquirida com a sua aplicação que incluirá, em especial, um inventário pormenorizado de todos os medicamentos para uso pediátrico autorizados desde a sua entrada em vigor.

## **SECÇÃO 2**

### **COMITÉ**

### *Artigo 50.º*

A Comissão, após consulta da Agência, aprovará as disposições adequadas para o cumprimento das tarefas do Comité Pediátrico referido no artigo 7.º sob a forma de regulamento, nos termos do n.º 2 do artigo 51.º.

### *Artigo 51.º*

1. A Comissão será assistida pelo Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano criado pelo artigo 121.º da Directiva 2001/83/CE.
2. Sempre que se remeter para o presente número, são aplicáveis os artigos 5.º e 7.º da Decisão 1999/468/CE, tendo em conta o disposto no seu artigo 8.º.

O prazo previsto no n.º 6 do artigo 5.º da Decisão 1999/468/CE é de três meses.

## **CAPÍTULO 2 ALTERAÇÕES**

### *Artigo 52.º*

O Regulamento (CEE) n.º 1768/92 passa a ter a seguinte redacção:

- (1) Ao artigo 7.º, é aditado um n.º 3 com a seguinte redacção:

"3. O pedido de prorrogação da validade de um certificado já concedido nos termos do n.º 3 do artigo 13.º do presente regulamento e do artigo 36.º do Regulamento (CE) n.º [.../...] do Parlamento Europeu e do Conselho (Regulamento "pediatria")\*] deve ser apresentado, o mais tardar, dois anos antes do termo de validade do certificado.

---

\* JO L ..."

(2) O artigo 8.º é alterado do seguinte modo:

a) é acrescentada ao n.º 1 a seguinte alínea d):

"d) Se o pedido de certificado incluir um pedido de prorrogação da eficácia no tempo do certificado nos termos do n.º 3 do artigo 13.º do presente regulamento e do artigo 36.º do Regulamento (CE) n.º [.../...] (Regulamento "pediatria")]:

i) uma cópia da certificação de cumprimento de um plano de investigação pediátrica aprovado e completado, mencionada no n.º 3 do artigo 36.º do Regulamento (CE) n.º [.../...] (Regulamento "pediatria");

ii) se for o caso, para além da cópia das autorizações de colocação no mercado referidas na alínea b), cópias das autorizações de colocação no mercado dos restantes Estados-Membros, nos termos do disposto no n.º 4 do artigo 36.º do Regulamento (CE) n.º [.../...] (Regulamento "pediatria")."

b) é aditado o seguinte número 1a:

"1a. O pedido de prorrogação da validade de um certificado já concedido conterà:

a) uma cópia do certificado já concedido;

b) uma cópia da certificação de cumprimento de um plano de investigação pediátrica aprovado e completado, mencionada no n.º 3 do artigo 36.º do Regulamento (CE) n.º [.../...] (Regulamento "pediatria");

c) cópias das autorizações de colocação do medicamento no mercado de todos os Estados-Membros."

c) o n.º 2 passa a ter a seguinte redacção:

"2. Os Estados-Membros podem exigir o pagamento de uma taxa aquando da apresentação de um pedido de certificado ou de um pedido de prorrogação da validade de um certificado."

(3) O artigo 9.º é alterado do seguinte modo:

a) ao n.º 1 é aditado o seguinte parágrafo:

"O pedido de prorrogação da validade de um certificado já concedido deve ser apresentado à entidade competente em matéria de propriedade industrial do Estado-Membro que tiver passado o certificado."

b) é aditado o seguinte número 3:

"3. O n.º 2 é aplicável à notificação do pedido de prorrogação da validade de um certificado já concedido. A notificação conterà, também, o pedido de prorrogação de validade do certificado nos termos do artigo 36.º do Regulamento (CE) n.º [.../...] (Regulamento "pediatria")."

(4) Ao artigo 11.º, é aditado um n.º 3 com a seguinte redacção:

"3. Os n.ºs 1 e 2 são aplicáveis à notificação da concessão ou da recusa de prorrogação de um certificado já concedido. "

(5) Ao artigo 13.º, é aditado um n.º 3 com a seguinte redacção:

"3. Os períodos previstos nos n.ºs 1 e 2 serão objecto de uma prorrogação de seis meses no caso do artigo 36.º do Regulamento (CE) n.º [.../...] (Regulamento "pediatria"). Nesse caso, o período previsto no n.º 1 do presente artigo só pode ser prorrogado uma única vez."

#### *Artigo 53.º*

O primeiro parágrafo do n.º 1 do artigo 6.º da Directiva 2001/83/CE passa a ter a seguinte redacção:

"Nenhum medicamento pode ser introduzido no mercado de um Estado-Membro sem que para tal tenha sido emitida, pela entidade competente desse Estado-Membro, uma autorização de introdução no mercado, nos termos da presente Directiva, ou sem que tenha sido concedida uma autorização nos termos do Regulamento (CE) n.º 726/2004, conjugado com o Regulamento (CE) n.º [.../...] do Parlamento Europeu e do Conselho (Regulamento "pediatria")\*].

---

\* JO L ..."

#### *Artigo 54.º*

O Regulamento (CE) n.º 726/2004 é alterado do seguinte modo:

(1) O n.º 1 do artigo 56.º, passa a ter a seguinte redacção:

"1. A Agência terá:

- a) Um Comité dos Medicamentos para Uso Humano, responsável pela elaboração do parecer da Agência sobre qualquer questão relativa à avaliação dos medicamentos para uso humano;
- b) Um Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário, responsável pela elaboração do parecer da Agência sobre qualquer questão relativa à avaliação dos medicamentos veterinários;
- c) Um Comité dos Medicamentos Órfãos;
- d) Um Comité dos Medicamentos à Base de Plantas;
- e) Um Comité Pediátrico;
- f) Uma Secretria destinada a fornecer apoio técnico, científico e administrativo aos comités e assegurar uma coordenação adequada entre eles;
- g) Um director executivo com as responsabilidades estabelecidas no artigo 64.º;
- h) Um Conselho de Administração com as responsabilidades estabelecidas nos artigos 65.º, 66.º e 67.º;"

(2) É inserido o seguinte artigo 73.ºA:

*"Artigo 73.ºA*

As decisões tomadas pela Agência nos termos do Regulamento (CE) n.º [.../... do Parlamento Europeu e do Conselho (Regulamento "pediatria"\*)] podem ser impugnadas no Tribunal de Justiça das Comunidades Europeias, nos termos do artigo 230.º do Tratado.

---

\* JO L ..."

**CAPÍTULO 3**  
**DISPOSIÇÕES FINAIS**

*Artigo 55.º*

O requisito previsto no n.º 1 do artigo 8.º não é aplicável a pedidos em condições de ser instruídos, pendentes à data de entrada em vigor do presente regulamento.

*Artigo 56.º*

1. O presente regulamento entra em vigor no trigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.
2. O artigo 8.º é aplicável a partir de ... [dezoito meses após a data de entrada em vigor do presente regulamento].

O artigo 9.º é aplicável a partir de ... [vinte e quatro meses após a data de entrada em vigor do presente regulamento].

Os artigos 31.º e 32.º são aplicáveis a partir de ... [seis meses após a data de entrada em vigor do presente regulamento].

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e directamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em [...]

*Pelo Parlamento Europeu*  
*O Presidente*  
[...]

*Pelo Conselho*  
*O Presidente*  
[...]

## LEGISLATIVE FINANCIAL STATEMENT

**Policy area(s):** Internal market

**Activities:** The activities of the European Medicines Agency are included in the following policies:

- Support for the development of paediatric medicines ;
- Improvement in the protection of public health and for consumers across the Community
- Maintaining a reliable and independent source of scientific advice and information, and
- Support and achievement of the internal market for the pharmaceutical sector.

**TITLE OF ACTION: REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL ON MEDICINAL PRODUCTS FOR PAEDIATRIC USE AND AMENDING REGULATION (EEC) No 1768/92, DIRECTIVE 2001/83/EC AND REGULATION (EC) No 726/2004**

### 1. BUDGET LINE(S) + HEADING(S)

02.040201 – European Agency for the Evaluation of Medicinal Products — Subsidy under Titles 1 and 2

02.040202 – European Agency for the Evaluation of Medicinal Products — Subsidy under Title 3

### 2. OVERALL FIGURES

#### 2.1. Total allocation for action (Part B): € million for commitment

EUR 21 282 million

#### 2.2. Period of application:

2007 to 2012

#### 2.3. Overall multiannual estimate of expenditure:

(a) Schedule of commitment appropriations/payment appropriations (financial intervention) (*see point 6.1.1*)

EUR million (*to three decimal places*)

	Year 2007	2008	2009	2010	2011	2012 and subs. Years	Total
Commitments	1,000	3,039	3,377	3,598	5,053	5,215	21,282
Payments	1,000	3,039	3,377	3,598	5,053	5,215	21,282

(b) Technical and administrative assistance and support expenditure (see point 6.1.2)

Commitments							
Payments							

Subtotal a+b							
Commitments	1,000	3,039	3,377	3,598	5,053	5,215	21,282
Payments	1,000	3,039	3,377	3,598	5,053	5,215	21,282

(c) Overall financial impact of human resources and other administrative expenditure (see points 7.2 and 7.3)

Commitments/ payments							
--------------------------	--	--	--	--	--	--	--

TOTAL a+b+c							
Commitments	1,000	3,039	3,377	3,598	5,053	5,215	21,282
Payments	1,000	3,039	3,377	3,598	5,053	5,215	21,282

**2.4. Compatibility with financial programming and financial perspective**

Proposal will entail reprogramming of the relevant heading in the financial perspective. The proposal is compatible with the new financial framework (2007-2013) proposed by the Commission (Communication from the Commission to the Council and the European Parliament COM(2004) 101).

**2.5. Financial impact on revenue<sup>1</sup>:**

Proposal has no financial implications (involves technical aspects regarding implementation of a measure)

**3. BUDGET CHARACTERISTICS**

Type of expenditure		Budget line	New	EFTA contribution	Contributions from applicant countries	Heading in financial perspective
Non-comp	Non-diff	02.040201	NO	YES	NO	1 a
Non-comp	Non-diff	02.040202	NO	YES	NO	1 a

<sup>1</sup> For further information, see separate explanatory note.

#### **4. LEGAL BASIS**

- Treaty establishing the European Community and notably article 235.
- Draft Regulation of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use (to support the Agency’s work required for the operation of the draft Regulation including all work of the Paediatric Committee, scientific advice and any fee waivers provided for by virtue of the draft Regulation).
- Regulation (EC) No 726/2004 of the European parliament and of the Council of 30 May 2004, establishing the community procedures for the authorisation and follow up of medicines for human and veterinary use, and establishing the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (OJ L 136, 30.4.2004, p. 1).
- Council Regulation (EC) No 297/95 of 10 February 1995 modified by Council Regulation (EC) No 2743/98 of 14 December 1998 concerning fees payable to the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (OJ L 345, 19.12.1998, p. 3).

#### **5. DESCRIPTION AND GROUNDS**

##### **5.1. Need for Community intervention**

###### *5.1.1. Objectives pursued*

It is estimated that between 50 and 90% of medicinal products used in the paediatric population have never been specifically studied or authorised (licensed) for use in that age group. This leaves no alternative to the prescriber than to use products “off-label” (i.e. use of product authorised for adults - products that have not been tested or authorised for paediatric use) or use of completely unauthorised products with the associated risks of inefficacy and/or adverse reactions (side effects).

The overall policy objective is to improve the health of the children of Europe by increasing the research, development and authorisation of medicines for use in children.

General objectives are to:

- increase the development of medicines for use in children;
- ensure that medicines used to treat children are subject to high quality research;
- ensure that medicines used to treat children are appropriately authorised for use in children;
- improve the information available on the use of medicines in children;
- achieve these objectives without subjecting children to unnecessary clinical trials and in full compliance with the EU Clinical Trials Directive.

### *5.1.2. Measures taken in connection with ex ante evaluation*

The draft Regulation of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use was the subject of a Commission Extended Impact Assessment (EIA). The EIA accompanies this Financial Statement. The Commission's EIA is based on an independent, externally contracted study, specifically designed to estimate the economic, social and environmental impacts of the proposal. The EIA also draws on experience with the existing EU pharmaceutical market and regulatory framework, experience with legislation on paediatric medicines in the US, experience with orphan medicines in the EU, extensive consultation with stakeholders, and the published literature.

### *5.1.3. Measures taken following ex post evaluation*

The draft Regulation of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use is a new legislative proposal and no interim or ex post evaluation has been conducted.

## **5.2. Action envisaged and budget intervention arrangements**

The key measures included in the draft paediatric regulation are:

- the establishment of an expert committee, the Paediatric Committee within the EMEA;
- a requirement at the time of marketing authorisation applications for new medicines and line-extensions for existing patent-protected medicines for data on the use of the medicine in children resulting from an agreed paediatric investigation plan;
- a system of waivers from the requirement for medicines unlikely to benefit children;
- a system of deferrals of the requirement to ensure medicines are tested in children only when it is safe to do so and to prevent the requirements delaying the authorisation of medicines for adults;
- excluding orphan medicines, a mixed reward and incentive for compliance with the requirement in the form of a six-month extension to the supplementary protection certificate (in effect, a six-month patent extension on the active moiety);
- for orphan medicines, a mixed reward and incentive for compliance with the requirement in the form of an additional two-years of market exclusivity added to the existing ten years awarded under the EU orphan regulation;
- a new type of marketing authorisation, the PUMA, which allows ten years of data protection for innovation (new studies) on off-patent products;
- amended data requirements for PUMA applications to attract SMEs including generics companies;
- a reference in the explanatory memorandum to the establishment, via separate legislation of an EU paediatric study programme to fund research leading to the development and authorisation of off-patent medicine for children;

- access to an optional centralised procedure via the community referral procedure for existing nationally authorised medicines to gain an EU-wide Commission Decision on use in children;
- measures to increase the robustness of pharmacovigilance for medicines for children;
- a requirement for industry to submit to the authorities study reports they already hold on use of their medicine in children, to maximise the utility of existing data and knowledge;
- an EU inventory of the therapeutic needs of children to focus research, development and authorisation of medicines;
- an EU network of investigators and trial centres to conduct the research and development required;
- a system of free scientific advice for the industry, provided by the EMEA;
- a database of paediatric studies (based on the existing database set up by the EU Directive on clinical trials (OJ L 121, 1.5.2001, p. 34).

Populations affected by the activity:

- more than 100 million children in the newly enlarged EU stand to benefit from better medicines for children. Children will also be enrolled into clinical trials;
- healthcare professionals will benefit through the supply of medicines specifically developed for children and may take part in clinical research on medicines for children;
- all pharmaceutical companies seeking to access the EU market will be affected by the draft Regulation;
- the EMEA and all National competent authorities will have to change their working practices as a result of the draft Regulation;

### **Expense type**

Article 47 of the draft Regulation on medicinal products for paediatric use foresees a contribution from the Community to cover the work resulting from the draft Regulation on medicinal products for paediatric use, incorporated into the contribution provided for in Article 67 of Regulation (EC) No 726/2004 and in Article 7 of Regulation (EC) No 141/2000 to be allocated to the European Medicines Agency. This contribution should cover all aspects of the work of the European Medicines Agency to implement and operate the draft Regulation, in particular: the operation of the Paediatric Committee including assessment of paediatric investigation plans, requests for waivers and deferrals, assessment of compliance with paediatric investigation plans and assessment of the safety, quality and efficacy of medicinal products for paediatric use; an EU inventory of the therapeutic needs of children; an EU network of investigators and trial centres to conduct the research; free scientific advice for the industry; a database of paediatric studies.

The explanatory memorandum of the draft paediatric regulation makes a reference to the possible creation of a paediatric study programme: Medicines Investigation for the Children of Europe (MICE)<sup>2</sup>. The creation of the funding and its operation would be included in a separate Commission initiative. A detailed assessment of the impacts of the programme will accompany that separate initiative. However, given the interface between legislation on a paediatric study programme and the draft paediatric Regulation assessed here, some consideration is required. An EU paediatric study programme, focussed on funding or part funding studies on off-patent medicines will be important if research and authorisation for children of off-patent products are to occur for the majority of products needed by children. It is envisaged that the paediatric study programme may be funded, at least in part, from the Community budget. The paediatric study programme would also need to take account of other relevant Community funding, including the 6<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> Framework Programmes operated by the Commission Directorate General Research. Community funding for studies into off-patent medicines for children (which may lead to the authorisation of an off-patent medicine for children) may only be partial, e.g. 50% funding: the remainder of the funding may need to come from industry, Member State governments or medical charities.

An EU paediatric study programme has the potential to stimulate research and development of off-patent medicines for children and could have a major beneficial impact on EU pharmaceutical companies, including SMEs, and a major impact on clinical trials conducted in the EU including strengthening pharmaceutical R&D in Europe.

#### **Estimated resources and costs of the paediatric Regulation, based on the draft proposal released for consultation by the European Commission on 8 March 2004**

The increased contribution will cover: increased administration costs of the European Medicines Agency relating to all tasks of the Paediatric Committee; the costs of free scientific advice and fee reductions for paediatric use marketing authorisations.

#### *Justifications of the resources implications based on its coming into force in 2007*

As of 2006, the EMEA would have to set up a task force to prepare for the work of the Paediatric Committee and the procedures as laid out in the Regulation. It is estimated that the task force would require 1 A grade full time and 1 C grade half time. This will be covered by an internal redeployment.

#### **In 2007**

Activities planned for the first year. All activities are based on the EMEA's experience of Committee activities, and in particular the experience gained in the last 3 years of activities on orphan medicinal products and the Committee for orphan medicinal products. Activities will start in full as soon as the Regulation is implemented due to the legal obligations created by it.

---

<sup>2</sup> The impact of the referenced paediatric study programme will critically depend on its funding, size and awarding rules. A fund, set up under the United States Best Pharmaceuticals for Children Act 2002, is of \$ 200 000 000 for fiscal year 2000 and such sums as are necessary for each of the succeeding five years for the study of the use in the paediatric population of medicinal products for which there is no patent protection or market exclusivity. The CHMP Paediatric Expert Group has produced a preliminary list of sixty-five off-patent active substances considered to be priorities for research and development for children in the EU.

## **A. Paediatric Committee**

### Functioning of the Paediatric Committee

- Meeting costs

A monthly meeting of 2-3 days is necessary. Eleven meetings a year with 31 members are envisaged, representing 682-1023 expert days. In addition, it is anticipated that additional experts will be needed on an ad-hoc basis by the Paediatric Committee.

- Meeting Management and Conference services

Eleven meetings a year of 31 members plus additional experts will have heavy implications on the Meeting Management & Conferences Sector of the EMEA which will have to organise travel and accommodation and meetings, as well as on the meeting room occupation.

- Secretariat costs

The secretariat of the Paediatric Committee represents a full time position all year round, therefore taking into consideration the need for a back-up, this represents 1.5 A grade and 1.5 C grade positions.

- Expert costs

Estimated at 5-10 experts per Paediatric Committee meeting, in addition to members of the Paediatric Committee (i.e. 55-110 experts per year).

### Activities of the Paediatric Committee

- Paediatric Investigation Plans
- Deferrals
- Waiver of Paediatric Investigation Plans
- Paediatric needs
- Paediatric priorities
- Compliance
- Expert work

In the draft paediatric Regulation, there is an obligation to submit the results of studies performed according to an agreed Paediatric Investigation Plan for applications for marketing authorisations of new products (Marketing Authorisation Applications) and variations for patented products. The best estimate of the number of Paediatric Investigation Plans to be submitted per year to the Agency in the first years is about 235-285.

The activities related to the submission of Paediatric Investigation Plans are rather similar to the work done for orphan drug designation. However the level of scientific involvement to judge the submitted plan is considered higher, more complex, and the number of procedures is 2.5 times more than the current number of orphan applications.

- Agreed Paediatric Investigation Plans revisions
  - Procedures

It is not expected that applications for the revision of Paediatric Investigation Plans would occur in the first year. Only procedures would have to be established.

## **B. Other activities created by the Regulation**

### **– Paediatric scientific advice**

There will be an increase in scientific advice for paediatric development. It is expected that up to 60% of companies may seek advice (the current situation is about 30% for products submitted for Marketing Authorisation). This represents about three times the current number of Scientific Advice requests (currently 100 per year). See section 6.2 for details of the financial implications of fee waivers for paediatric scientific advice.

### **– Information publication and management**

This has implications on the current development of the databases at the EMEA and on other forms of EMEA communication.

### **– Survey of paediatric use and inventory of research priorities**

These activities will be performed by the staff in charge of other paediatric activities but will represent a significant part of the workload.

### **– Establishment of a paediatric research network**

This is a new type of activity for the EMEA, which will require at least a full time position for an A and a C grade.

## **C. Impact on the Agency**

In addition to involving specific staff all activities have direct implications on other sectors such as Meeting Management and Conference, IT and administration.

The activities will generate the need for regular training, workshops and will involve missions outside the Agency (for example for the establishment of a network of paediatric clinical research).

## **D. Need for Experts in Secondment**

To strengthen the collaboration between EMEA and Member States in particular in relation to paediatric activities on national products, authorisations and pharmacovigilance, the EMEA will invite Experts in Secondment to join the Agency to facilitate the work. This will be done also at the stage of the preparatory work.

## **A typical stabilised year**

It has been considered that year 2009 would represent a typical year, when the number of applications per year would be stable, and all activities provided for by the Regulation would be developed.

### **A. Paediatric Committee**

Functioning of the Paediatric Committee

- Meeting costs

No major changes in activities are anticipated.

- Meeting Management and Conference services

No major changes in activities are anticipated.

- Secretariat costs

No major changes in activities are anticipated.

- Experts costs

Changes in activities may be needed. Estimates are however given for the same numbers.

#### Activities of the Paediatric Committee

Figures for new products (on patent) should remain stable. Variations capturing products that never included a Paediatric Investigation Plan should slightly decrease, as some products would have been captured at the stage of marketing authorisation applications. This would however not be the case of variation applications in a new indication (new therapeutic area) for which a new Paediatric Investigation Plan may have to be submitted.

There should not be any more products undergoing purely national procedures in respect of the obligation to submit a Paediatric Investigation Plan.

The ‘stable’ number of Paediatric Use Marketing Authorisation procedures cannot be estimated. It is judged that the initial figure of 15 per year should be kept.

Overall the level of activities should remain around 235-285 procedures per year.

The additional (fully developed) tasks will include in particular the Annual Reports on deferrals, and the revision of agreed Paediatric Investigation Plans. Once a Paediatric Investigation Plan is agreed, the draft Regulation offers the possibility to amend it as often as needed on request from the sponsor. It is estimated that 30% of the Paediatric Investigation Plans may need revision at some point in time. This may represent a minimum of 80 additional applications a year.

## **B. Activities created by the Regulation**

### **– Scientific Advice**

Paediatric Scientific Advice and follow up procedures would increase progressively over time.

### **– Pharmacovigilance and risk management**

This activity will be fully developed.

### **– Information publication and management**

Modifications or developments of the current structures will take place over several years.

### **– Inventory of research priorities**

Regular updates are forecasted for in the Regulation.

### **– Establishment of a paediatric research network**

The implementation and running of the network should be in place.

## **C. Impact on the Agency**

In addition to involving specific staff all activities and their related increases have direct implications on other sectors.

### **5.3. Methods of implementation**

The draft Regulation will be implemented and operated primarily by the existing European Medicines Agency. Certain aspects will also be operated by the National Competent Authorities. The Commission will be responsible for an implementing regulation and a number of supporting guidelines.

## 6. FINANCIAL IMPACT

### 6.1. Total financial impact on Part B - (over the entire programming period)

*(The method of calculating the total amounts set out in the table below must be explained by the breakdown in Table 6.2. )*

#### 6.1.1. Financial intervention

Commitments (in EUR million to three decimal places)

Breakdown	2007	2008	2009	2010	2011	2012 and subs. Years	Total
02.040201 – European Agency for the Evaluation of Medicinal Products — Subsidy under Titles 1 and 2	0,800	2,397	2,688	2,881	4,280	4,409	17,455
02.040202 – European Agency for the Evaluation of Medicinal Products — Subsidy under Title 3	0,200	0,642	0,689	0,717	0,773	0,806	3,827
Action 2							
etc.							
<b>TOTAL</b>	<b>1,000</b>	<b>3,039</b>	<b>3,377</b>	<b>3,598</b>	<b>5,053</b>	<b>5,215</b>	<b>21,282</b>

6.1.2. *Technical and administrative assistance, support expenditure and IT expenditure (commitment appropriations)*

	2007	2008	2009	2010	2011	2012 and subs. Years	Total
1) Technical and administrative assistance	N.A.						
a) Technical assistance offices							
b) Other technical and administrative assistance:  - intra muros:  - extra muros:  <i>of which for construction and maintenance of computerised management systems</i>							
Subtotal 1							
2) Support expenditure							
a) Studies							
b) Meetings of experts							
c) Information and publications							
Subtotal 2							
<b>TOTAL</b>							

**6.2. Calculation of costs by measure envisaged in Part B (over the entire programming period)<sup>3</sup>**

*(Where there is more than one action, give sufficient detail of the specific measures to be taken for each one to allow the volume and costs of the outputs to be estimated.)*

Commitments (in EUR million to three decimal places)

Breakdown	Type of outputs (projects, files )	Number of outputs (total for years 2007-2012)	Average unit cost	Total cost (total for years 2007-2012)
	1	2	3	4=(2X3)
<u>Paediatric medicines management</u>  - Measure 1	Paediatric activities costs for the EMEA general subsidy  Staff  Expenditure other.			17,455  3,827
TOTAL COST				21,282

These costs are mainly due to: 1. the supplementary staff needed to perform the tasks induced by the new regulation on medicinal products for paediatric use, 2. scientific advice being given without a fee, and, 3. fee reductions for marketing authorisation applications.

Staff will be required to: provide the secretariat of the new expert committee the Paediatric Committee, administer requests for opinions from the Paediatric Committee, create and maintain an inventory of the therapeutic needs of the children of Europe, create and maintain an EU network of clinical trial centres to conduct tests of medicines for children, and, collation and publication of information about medicines for children. Projections for 2011 foresee that 24 people (14,5 A and 9,5 C) will be necessary to support the EMEA work related to the paediatric regulation. Support staff will bring the overall figure to 26.

Regarding scientific advice, currently, requests for such advice command a fee from the EMEA. This fee is used mainly to pay experts from the National agencies who conduct the scientific evaluation of the requests (with their accompanying dossiers). The draft paediatric regulation will lead to such scientific advice being given without the payment of fees.

<sup>3</sup> For further information, see separate explanatory note.

Therefore the EMEA will have to pay money to the National agencies and this will have to be covered. Furthermore, the total number of requests for scientific advice is predicted to increase dramatically as a result of the paediatric regulation. The current average fee for scientific advice is about 40 000 € and it is predicted that, For the period of six years starting in 2007, about 330 free pieces of scientific advice will be given.

Regarding fee reductions for marketing authorisation applications, the current fee is approximately 200 000 €. This pays mainly for the scientific evaluation conducted by experts from the National agencies. The fee reduction foreseen in the paediatric regulation is 50% and this will apply to a small proportion of all paediatric marketing authorisations (the so called Paediatric Use Marketing Authorisations – PUMAs). For the period of six-years starting in 2007 it is estimated that about 30 paediatric use marketing authorisation applications will be made that will attract the 50% fee reduction. Hence the EMEA will have to pay the National agencies but this will not be covered by adequate fees.

Staff requirement	2007	2008	2009	2010	2011	2012 and subs. Years
Secretariat Paediatric	1	3	3	3	3	3
Committee Paediatric						
Investigation Plan applications	1	10	10	10	14	14
Paediatric Research Network		1	1	1	3	3
Funding of studies			1	2	2	2
Support staff	1	2	2	2	4	4
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>26</b>	<b>26</b>

Expenditure costs will mostly cover the reimbursement of the experts in relation with the new committee ‘Paediatric Committee’, as well as other missions and trainings. Some IT developments will also be necessary in order to include this new category of medicinal products in the several existing databases.

Expenditure Other	2007	2008	2009	2010	2011	2012 and subs. Years
Meetings Paediatric Committee						
31 members and 5 experts 11 x 2-day meetings	0,050	0,413	0,452	0,474	0,498	0,523
Workshops, trainings and missions	0,100	0,119	0,127	0,133	0,165	0,173
IT development and web publication	0,050	0,110	0,110	0,110	0,110	0,110
<b>TOTAL</b>	<b>0,200</b>	<b>0,642</b>	<b>0,689</b>	<b>0,717</b>	<b>0,773</b>	<b>0,806</b>

## 7 IMPACT ON STAFF AND ADMINISTRATIVE EXPENDITURE

### 7.1. Impact on human resources

Types of post		Staff to be assigned to management of the action using existing resources		Total	Description of tasks deriving from the action
		Number of permanent posts	Number of temporary posts		
Officials or temporary staff	A	N.A.			<i>If necessary, a fuller description of the tasks may be annexed.</i>
	B				
	C				
Other human resources					
Total					

## 7.2. Overall financial impact of human resources

Type of human resources	Amount (€)	Method of calculation *
Officials	N.A.	
Temporary staff		
Other human resources (specify budget line)		
Total		

The amounts are total expenditure for twelve months.

## 7.3. Other administrative expenditure deriving from the action

Budget line (number and heading)	Amount €	Method of calculation
<b>Overall allocation (Title A7)</b>	N.A.	
ex A0701 – Missions		
ex A07030 – Meetings		
ex A07031 – Compulsory committees <sup>1</sup>		
Paediatric Committee		
A07032 – Non-compulsory committees <sup>1</sup>		
A07040 – Conferences		
ex A0705 – Studies and consultations		
Other expenditure (specify)		
Training		
<b>Information systems (A-5001/A-4300)</b>		
<b>Other expenditure - Part A (specify)</b>		
IT developments		
Total		

The amounts are total expenditure for twelve months.

<sup>1</sup> Specify the type of committee and the group to which it belongs.

- |      |                                     |
|------|-------------------------------------|
| I.   | Annual total (7.2 + 7.3) in 2011    |
| II.  | Duration of action                  |
| III. | Total cost of action (2007 to 2012) |

The needs for human and administrative resources shall be covered within the allocation granted to the managing DG in the framework of the annual allocation procedure

## **8. FOLLOW-UP AND EVALUATION**

### **8.1. Follow-up arrangements**

Many of the effects of the draft paediatric legislation lend themselves to measurement. Others, including the overall objective of improved child health will be more difficult to measure due to a lack of robust EU-wide data. Collection of the following data is possible.

- The dates on which the Paediatric Committee and EU network of clinical trialists are established and guidelines and first inventory of therapeutic needs are adopted.
- The date on which the database of paediatric studies becomes operational.
- The number of clinical trials in children initiated and completed (broken down by country and type of trial).
- The number of children enrolled into clinical trials.
- The number of draft paediatric investigation plans submitted for assessment and the number of paediatric investigation plans agreed by the Paediatric Committee.
- The number of requests for waivers and the number of waivers granted by the Paediatric Committee.
- The number of requests for deferrals and the number of deferrals granted by the Paediatric Committee.
- The number of requests for scientific advice.
- The numbers of marketing authorisation applications made and granted for adults and children.
- The number of PUMA applications made and PUMAs (with their associated data protection) granted.
- The number of requests for post-marketing studies, pharmacovigilance plans and risk management systems and the delivery against those plans.
- The number of existing studies in children submitted and the number of marketing authorisations updated as a result.

- The number of times marketing authorisations record that a paediatric investigation plan has been complied with. This provides a measure of the number of supplementary protection certificates that can be extended.
- Impact on the budget of the EMEA.

These data would provide a robust measure of the impact of the draft paediatric regulation in terms of stimulating research, development and authorisation of medicines for children and any collateral effect on the authorisation of medicines for other populations. They would also provide a measure of the financial impacts on the EMEA.

Prospective measurement of the costs to industry and on the price of medicines is not proposed as such measurement lends itself better to a post-hoc study.

Section 4 of the extended impact assessment points out that the impact, both financial and social, of improved health of the children of Europe is very difficult to measure. Unless there is major investment in the central collection of indices of EU child health, this difficulty will remain when attempting to measure, in the future, the impact of the draft paediatric Regulation.

## **8.2. Arrangements and schedule for the planned evaluation**

The draft paediatric regulation includes proposals for: a database of paediatric studies; annual reports from the Member States to the Commission on problems encountered with the implementation of the draft paediatric regulation; annual publication of lists of companies that have benefits from the rewards / incentives or companies that have failed to comply with the obligations, and; within six years of entry into force, a general report on experienced acquired as a result of the application of the draft paediatric Regulation, including in particular a detailed inventory of all medicinal products authorised for paediatric use since it came into force.

Through these measures, specifically proposed in the draft paediatric Regulation, *ex post* evaluation is already planned. The general report will likely be based on the indices listed in section 8.1. Furthermore, the need for a designated independent study to support the general report should be considered. Such an independent study could include within its scope the financial and social impacts for which prospective data collection is problematic.

## **9. ANTI-FRAUD MEASURES**

The European Medicines Agency has specific budgetary control mechanisms and procedures. The Management Board, which comprises representatives of the Member States, the Commission and the European Parliament, adopts the draft budget (Article 57.5) as well as the final budget (Article 57.6). The European Court of Auditors examines the execution of the budget each year (Article 57.9) and the Management Board gives a discharge to the Director regarding the budget (Article 57.10). In addition the Agency adopted on 1 June 1999 a decision concerning co-operation with the European Anti-Fraud Office (EMEA/D/15007/99).

The Quality Management System applied by the Agency supports a continuous review with the intention of ensuring that the correct procedures are followed and that these procedures and policies are pertinent and efficient. Several internal audits are undertaken each year as part of this process.