



EDITORIAL

Mejores medicamentos para los niños: La iniciativa pediátrica europea cumple 5 años



Better medicines for children: The european paediatric initiative is five years old

F.J. Morales-Olivas

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de València, Valencia, España

Disponible en Internet el 5 de febrero de 2014

Como consecuencia del «desastre de la talidomida», se hizo patente la necesidad de disponer de información sobre los efectos de los medicamentos en los niños, pero transcurrieron casi 30 años desde que en 1968 H. Shirkey calificara a los pacientes pediátricos como huérfanos terapéuticos hasta que los Estados iniciaron acciones efectivas para promover la investigación de medicamentos pediátricos. El primer documento en Estados Unidos (Best Pharmaceuticals for Children Act) se aprobó en 1997 y el reglamento europeo 1901/2006 sobre uso de medicamentos en pediatría en diciembre del 2006.

El reglamento entró en vigor en enero de 2007, pero algunos artículos se aplicaron más tarde. En concreto, el artículo 8 sobre los requisitos para la autorización de comercialización no fue efectivo hasta enero del 2009. Desde entonces se ha creado el Comité Pediátrico y se han creado mecanismos y fuentes de financiación para el desarrollo de investigación clínica pediátrica de calidad¹.

La Comisión Europea ha publicado un informe sobre la aplicación del reglamento durante los primeros 5 años de vigencia, que ha titulado «Mejores medicamentos pediátricos. Del concepto a la realidad»². En la introducción se advierte de que se trata de un informe intermedio, ya que debido al ciclo de desarrollo de los medicamentos serán necesarios al menos 10 años para poder evaluar plenamente

su impacto. No obstante, el documento contiene datos interesantes para la reflexión.

El informe se inicia con unas consideraciones generales sobre la necesidad y las dificultades de la investigación de medicamentos en población pediátrica y recuerda que esta supone un 21% de la población europea, es decir, unos 100 millones de personas. Hace referencia también al hecho de que antes de las iniciativas legislativas para favorecer la investigación clínica en niños, más del 50% de los medicamentos que se administraban a estos pacientes no habían sido previamente estudiados en este segmento poblacional, obligando a lo que se conoce como uso off-label (al margen de la ficha técnica).

En cuanto a los resultados, en octubre del 2010 se habían presentado 1.000 planes de investigación pediátrica (PIP), que son obligatorios para todo nuevo medicamento que pretenda el registro en Europa, salvo que se solicite dispensa por no tener el medicamento utilidad o no ser seguro en población pediátrica. A finales del 2012 habían sido aprobados 600 PIP, de los cuales la mayor parte eran para medicamentos aún no autorizados en Europa y el resto para nuevas indicaciones de medicamentos protegidos por patente o autorizaciones de comercialización para uso pediátrico. Los PIP solicitados incluyen todos los grupos terapéuticos con ligero predominio de medicamentos oncológicos, antiinfecciosos y endocrinológicos. En esa fecha se habían completado solo 33 PIP. La mayor parte de los planes no son exclusivamente pediátricos, sino que se plantean dentro de un programa de investigación de medicamentos

Correo electrónico: francisco.morales@uv.es

para adultos ya iniciado. Por tanto, se han planteado desde la perspectiva de la enfermedad y las necesidades de la población adulta que no siempre coinciden con las de los niños.

El reglamento prevé la posibilidad de no realizar PIP con medicamentos para enfermedades que se dan exclusivamente en adultos y, por otro lado, contempla la autorización de comercialización para uso pediátrico como incentivo a la investigación en niños de medicamentos autorizados solo para adultos y que han perdido la patente. En este caso, se puede obtener exclusividad de comercialización de hasta 10 años. Sorprendentemente, este mecanismo, que además ha recibido financiación europea, solo ha generado hasta el momento una autorización para un medicamento (midazolam de administración sublingual). El propio informe indica que es posible que este procedimiento no tenga éxito porque los fabricantes temen que los médicos sigan recurriendo al uso off-label de medicamentos con el mismo principio activo autorizados para otra indicación pero con menor coste. También indica la posibilidad de que las políticas de precios de las autoridades sanitarias dificulten la amortización de la inversión realizada.

Entre 2007 y 2012 el número de ensayos clínicos que incluyen a niños se ha mantenido estable, alrededor de 350 anuales, lo que supone algo menos del 10% del total, pero el número de ensayos en adultos durante el mismo periodo ha disminuido. Además, se ha producido un incremento notable del número de niños incluidos en ensayos, que ha pasado de menos de 1.000 en 2007 y 2008 a casi 40.000 en 2012. El porcentaje de ensayos que forman parte de un PIP se ha incrementado del 1% del 2007 al 23% del 2012. Los datos son esperanzadores.

Se suele decir que en la investigación de medicamentos pediátricos el problema no es tanto el desarrollo de nuevos fármacos cuanto la investigación de los actualmente disponibles cuya patente ha caducado y la adaptación de muchos medicamentos a formas farmacéuticas que faciliten la administración a niños. En este sentido, es importante señalar que han recibido financiación de la Unión Europea proyectos para investigar 20 principios activos no protegidos por patente (adrenalina, azitromicina, budesonida, bumetanida, ciclosfosfamida, ciprofloxacino, deferiprona, dobutamina, dopamina, doxorubicina, etosuximida, fentanilo, fluconazol, hidrocortisona, mercaptopurina, meropenem, metotrexato, morfina, risperidona y temozolomida). Aunque algunos de los proyectos son estudios farmacocinéticos orientados a la obtención de formulaciones líquidas para administración en niños, en general, se trata de investigar fármacos de uso hospitalario para indicaciones concretas que afectan a un pequeño porcentaje de niños.

Hasta finales del 2012 se aprobaron 72 nuevas indicaciones pediátricas de medicamentos ya autorizados y 26 nuevas formas farmacéuticas para uso pediátrico, pero, como se ha comentado, solo se ha concedido una autorización de comercialización para uso pediátrico exclusivo.

Otro de los objetivos del reglamento era hacer aflorar información ya existente sobre los efectos pediátricos de medicamentos autorizados. Desde su entrada en vigor, se han presentado informes sobre estudios realizados para más de 2.000 medicamentos, lo que demuestra la gran cantidad de información de la que dispone la industria farmacéutica pero que por razones desconocidas no se incorpora a la

ficha técnica, dando lugar a una situación de desprotección para los pacientes pediátricos³. Esta información está siendo evaluada por la Agencia Europea del Medicamento y ha permitido ya la modificación de más de un centenar de fichas técnicas. No cabe duda de que este es un aspecto positivo de la normativa europea y puede contribuir a la reducción del uso off-label de muchos medicamentos, siempre y cuando las autoridades sanitarias incorporen a las fichas técnicas los nuevos datos.

Los resultados de estos primeros 5 años de vigencia del reglamento pediátrico no son espectaculares, pero debe tenerse en cuenta que el desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo. La noticia no es que haya 33 PIP finalizados, sino que los 600 aprobados pueden proporcionar información para que los medicamentos se utilicen mejor en los niños.

Otra cuestión es cómo se va a tratar la información que se obtenga con los PIP. En un estudio realizado en Estados Unidos para evaluar la difusión de los resultados de la iniciativa pediátrica entre 1997 y 2007 se describe que, a pesar de que se realizaron 365 ensayos clínicos y 137 medicamentos modificaron su ficha técnica, hay grandes discrepancias entre la información obtenida y comunicada a la Food and Drug Administration y la publicada en revistas científicas, lo que puede hacer que la eficacia del proceso en cuanto a mejorar la terapéutica pediátrica sea inferior a la deseada⁴. Sería también importante que la información sobre ensayos clínicos pediátricos fuera pública. A principios de la década pasada se creó un registro europeo de ensayos clínicos pediátricos que dejó de funcionar en 2008 porque, en opinión de alguno de sus impulsores, no era necesario por existir otros registros públicos de ensayos clínicos. No obstante, una revisión realizada en 2009 sobre la información en estos registros llegaba a la conclusión de que no es fácil encontrar datos específicos para población pediátrica y cifraba en un 25% el promedio de ensayos clínicos pediátricos registrados⁵.

Todavía es pronto para valorar la influencia que el reglamento pediátrico pueda tener sobre la investigación de medicamentos en general. Dada la complejidad del ensayo clínico en niños, con sus dificultades metodológicas y éticas, se corre el riesgo de que la inclusión de este tipo de ensayos en el desarrollo de nuevos medicamentos pueda retrasar el momento de la aprobación. De la misma forma, no se puede valorar aún si se reduce o no el uso off-label. Un estudio reciente diseñado para comparar la situación del 2011 con la del 2001 en un hospital finlandés⁶ ha descrito un incremento del porcentaje de medicamentos usados de forma off-label, sobre todo en neonatos y pacientes menores de 2 años, si bien la muestra es pequeña y se ha realizado en un único hospital.

Para que se puedan alcanzar los objetivos del reglamento pediátrico será necesario no solo realizar ensayos clínicos en los que participen niños, sino que sus resultados se incorporen a la información oficial de los medicamentos y la ficha técnica en España, y se difundan de forma adecuada a los pediatras que prescriben, los cuales tienen un conocimiento limitado de lo que supone el uso off-label⁷ y deben modificar sus hábitos, sustituyendo la prescripción basada en la experiencia por la basada en los datos procedentes de investigación clínica adecuada. Mientras tanto, el dilema seguirá siendo elegir entre el uso de medicamentos que no han sido previamente investigados en niños, lo que convierte la

prescripción en un experimento no controlado de resultado incierto, o utilizar solo medicamentos previamente investigados en población pediátrica, lo que puede suponer, en muchas ocasiones, negar el tratamiento farmacológico.

Bibliografía

1. Valls i Soler A, Santesteban E, Campino A. Mejores medicamentos en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:85–8.
2. Comisión Europea. Informe de la comisión al parlamento europeo y al consejo. Mejores medicamentos pediátricos-Del concepto a la realidad. [consultado 16 de enero de 2014]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2013:0443:FIN:ES:PDF>
3. Morales-Carpi C, Estañ L, Torró I, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. ¿Son los niños hipertensos españoles huérfanos terapéuticos? *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:114–9.
4. Benjamin Jr DK, Smith PB, Sun MJ, Murphy MD, Avant D, Mathis L, et al. Safety and transparency of pediatric drug trials. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163:1080–6.
5. Pandolfini C, Bonati M. Children's presence in research. A review of online registers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:873–80.
6. Lindell-Osuagwu L, Hakkarainen M, Sepponen K, Vainio K, Naaranlahti T, Kokki H. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *J Clin Pharm Ther*. 2013, doi:10.1111/jcpt.12119. [Epub ahead of print]. Consultado el: 16 de enero de 2014.
7. Piñeiro Pérez R, Ruiz Antorán MB, Avendaño Solá C, Román Riechmann E, Cabrera García L, Cilleruelo Ortega MJ, et al. Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en Pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED). *An Pediatr (Barc)*. 2013, pii: S1695-4033(13)00408-6. doi: 10.1016/j.anpedi. 10.004 [Epub ahead of print]. Consultado el: 16 de enero de 2014.