



Doctorado en Farmacología

Edición 2007-2010

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**Análisis descriptivo de los planes de investigación en
pediatría resueltos por la Agencia Europea del Medicamento
durante el periodo 2007-2009**

Autora: Vicenta Ferrando Noguera

Tutora: Dolors Capellà Hereu



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

La Doctora Dolors Capellà Hereu, professora del Departament de Farmacologia, Toxicologia i Terapèutica de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR: que el treball d'investigació del Programa de Doctorat de Farmacologia, presentat per la senyora Vicenta Ferrando Noguera, amb el títol "Análisis descriptivo de los planes de investigación en pediatría resueltos por la Agencia Europea del Medicamento durante el periodo 2007-2009" Ha estat realitzat sota la meva direcció i compleix els requisits per a ser presentat com a tal.

I, per a què així consti, signo aquest document a Barcelona a 23 de juliol de 2010


Universitat Autònoma de Barcelona
Departament de Farmacologia,
de Terapèutica i de Toxicologia

Dolors Capellà Hereu

Análisis descriptivo de los planes de investigación en pediatría resueltos por la Agencia Europea del Medicamento durante el periodo 2007-2009

Objetivo: Estudiar las características de los PIPs resueltos por la EMA durante el periodo 2007-2009.

Diseño: Estudio descriptivo sobre la información publicada en la web de la EMA en relación a los PIPs.

Material y métodos: Se seleccionan las decisiones tipo P sobre los PIPs presentados a la EMA. Se recoge el nombre del fármaco; área terapéutica; indicación propuesta; medicamento autorizado o no; tipos de estudios propuestos pre-clínicos, clínicos y de calidad y la edad de la población pediátrica incluida.

Resultados: De las 304 decisiones, 153 correspondieron a PIPs del tipo P (Acuerdo sobre un PIP con o sin dispensas parciales o aplazamientos). El 68% incluía *Antiinfecciosos para uso sistémico, Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores*, medicamentos activos sobre el *Sistema cardiovascular* y los activos sobre el *Tracto alimentario y metabolismo*. El 93,1% de los casos incluía a medicamentos/indicaciones no autorizados. El grupo de edad más numeroso fue el de 0 a 18 años, que comprendió un 20,9 % de las decisiones. Un 35% de los PIPs excluyen a pacientes menores de 2 años. En un 29,4% había estudios pre-clínicos y en un 34,2% de calidad. En todos los PIPs se acordó la realización de ensayos clínicos; los más numerosos fueron los ensayos fase 3 (incluidos en un 78% de los PIPs), seguidos de los de fase 1 (incluidos en un 49%). Sólo un 19% incluyó ensayos fase 2.

Conclusiones: El 50% de las decisiones publicadas correspondieron a PIPs propiamente dichos distribuyéndose principalmente en 4 grupos ATC. Es necesario realizar un seguimiento más a largo plazo de la investigación en pediatría y de la utilización de medicamentos en este grupo de población, para poder cuantificar cuánto ha mejorado la situación en términos de reducción de sobredosificaciones, de toxicidades y de usos *off-label* de medicamentos en la población pediátrica.

Palabras clave: EMA, offlabel, pediatría, plan de investigación, PIP

TABLA DE CONTENIDOS

1. Introducción.....	4
2. Objetivos.....	6
3. Material y métodos.....	7
3.1 Tipo de estudio.....	7
3.2 Criterios de inclusión.....	7
3.3 Criterios de exclusión.....	7
3.4 Variables analizadas.....	7
3.5 Análisis de los datos.....	10
4. Resultados.....	11
4.1 Distribución de los PIPs en función del ATC.....	11
4.2 Medicamentos autorizados / no autorizados.....	16
4.3 Distribución de los PIPs en función de las edades.....	17
4.4 Estudios.....	18
5. Discusión.....	22
6. Conclusiones.....	26
7. Bibliografía.....	29

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 – Distribución de medicamentos incluidos en los PIPs según clasificación ATC (primer nivel).....	12
Tabla 2 – Distribución de medicamentos incluidos en los PIPs según clasificación ATC (segundo nivel).....	12
Tabla 3 – Principios activos clasificados en el subgrupo terapéutico “Agentes antineoplásicos” (subgrupo L01) e indicaciones.....	14
Tabla 4 – Principios activos clasificados en el subgrupo terapéutico “Vacunas” (subgrupo J07) e indicaciones.....	14
Tabla 5 – Principios activos clasificados en el subgrupo terapéutico “Inmunosupresores” (subgrupo L04) e indicaciones.....	16
Tabla 6 – Principios activos clasificados en el subgrupo terapéutico “Antivirales” (subgrupo J05) e indicaciones.....	16
Tabla 7 – Distribución de medicamentos autorizados/no autorizados incluidos en los PIPs según clasificación ATC (primer nivel).....	17
Tabla 8 – Distribución de los PIPs según el grupo de edad de la población pediátrica.....	18
Tabla 9 – Tipos de estudios incluidos en los PIPs.....	18
Tabla 10 –Distribución de los estudios preclínicos y de de calidad según clasificación ATC (primer nivel).....	19
Tabla 11 –Distribución de los ensayos clínicos según clasificación ATC (primer nivel).....	21

1. INTRODUCCIÓN

Debido a la escasez de evidencia clínica, la utilización de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas -comúnmente llamado utilización *off-label*- es frecuente en la población pediátrica¹⁻⁴, lo que supone un riesgo para la seguridad en este grupo de población, ya que en la mayoría de las veces se extrapolan los regímenes autorizados en adultos en base al peso, sin tener en cuenta los datos farmacocinéticos o farmacodinámicos⁵.

Las causas más comunes de administración *off-label* incluyen indicaciones, posologías y formulaciones no autorizadas⁴.

Las Agencias Reguladoras, conscientes de esta realidad, han estado desarrollando nueva legislación desde finales de los 90 para incrementar el conocimiento de la utilización de medicamentos en pediatría y asegurar que los medicamentos que se utilicen en niños estén adaptados a sus necesidades específicas⁵.

En enero de 2007 entró en vigor una nueva legislación en la Unión Europea para el desarrollo y autorización de medicamentos pediátricos con el objetivo de proteger la salud de los niños y garantizar que dichos medicamentos se investigaran de forma ética⁶.

Dicha regulación significa que a partir de ese momento las compañías farmacéuticas están obligadas a desarrollar sus medicamentos tanto en la población adulta como en la población pediátrica. Para ello, deben realizar en esta última los estudios necesarios con el objetivo de adaptar los medicamentos a las necesidades en cuanto a posología, forma farmacéutica, vía de administración, etc., a fin de que resulten eficaces y su seguridad no se vea alterada por el riesgo de sobredosificación⁶.

Este requerimiento se aplica además a las solicitudes de autorización de nuevas indicaciones, nuevas formas farmacéuticas o nuevas vías de administración para los medicamentos que todavía gozan de protección de patente. Los planes de investigación pediátrica deben cubrir todas las indicaciones, formas farmacéuticas y vías de administración existentes y nuevas⁷.

Como contrapartida, el nuevo marco legal establece un sistema de compensación para las compañías farmacéuticas en aras de reconocer el esfuerzo y los recursos invertidos en este menester⁸.

Por otro lado, se crea un Comité Pediátrico (en adelante PDCO, del inglés Paediatric Committee) encargado de asegurar el correcto asesoramiento y evaluación de los Planes de Investigación en Pediatría (en adelante PIPs) presentados por las compañías. El PDCO está compuesto por 12 representantes de los diferentes estados miembros y entre sus funciones destaca la elaboración y actualización de un listado que contempla las necesidades específicas en pediatría⁸.

También es lógico pensar que no todos los medicamentos están sujetos al desarrollo de PIPs, puesto que existe la opción de dispensa para aquellas situaciones en las que o bien se justifique la falta de eficacia o toxicidad del medicamento en la población pediátrica, o bien que la patología a tratar sólo se dé en adultos o en un grupo específico de la población pediátrica. Asimismo, también existe esta opción para los casos en que no se aporte ninguna ventaja terapéutica respecto a los tratamientos ya autorizados en este grupo de población⁸.

Así pues, desde un punto de vista administrativo, el laboratorio farmacéutico presenta una solicitud y tras 30 días de validación el PDCO tiene 60 días para evaluar el PIP propuesto, tras los cuales o bien emite una opinión o una lista de preguntas. En este último caso, se produce una parada de reloj de 3 meses como máximo⁸.

Una vez que el solicitante presenta las respuestas a las preguntas, el PDCO tiene 60 días más para evaluar la documentación aportada y adoptar una opinión. Tras esta opinión, la EMA emite una decisión que envía al solicitante y publica en su página web⁸.

A lo largo del presente estudio describiremos y caracterizaremos los PIPs que se han presentado desde que entró en vigor el nuevo reglamento hasta diciembre de 2009.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal es realizar un análisis descriptivo de la información contenida en los PIPs resueltos por la Agencia Europea del Medicamento (en adelante EMA, del inglés European Medicines Agency) durante los años 2007-2009, para analizar tanto las características de los medicamentos que han presentado un PIP como las del propio plan de investigación.

Como objetivos secundarios:

- analizar los grupos terapéuticos a los que pertenecen los medicamentos incluidos en los PIPs,
- analizar las edades de la población pediátrica incluidas en los PIPs,
- analizar los estudios incluidos en los PIPs.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio

Estudio descriptivo de la información publicada en la página web de la EMA en relación a los PIPs⁹.

3.2. Criterios de inclusión

PIPs clasificados como P (Acuerdo sobre un PIP, con o sin dispensas parciales o aplazamientos) desde la entrada en vigor del nuevo Reglamento (enero de 2007) hasta el 29 de enero de 2010, que corresponde a la última decisión adoptada para los PIPs presentados durante el año 2009.

3.3. Criterios de exclusión

Se excluyen aquellos PIPs cuya resolución de la EMA se clasifique en alguno de los siguientes apartados:

W: Dispensa en todas las edades y en todas las patologías (del inglés Waiver).

PM: Modificación de un PIP acordado.

RP: Denegación (del inglés Refusal) de un PIP propuesto.

RW: Denegación de una solicitud de dispensa (del inglés Refusal Waiver) para todas las edades y patologías.

3.4. Variables analizadas

La información analizada es la accesible en la página web de la EMA. Para cada uno de los planes de investigación analizados se extrajo y codificó las variables que se exponen a continuación.

3.4.1 *Nombre del fármaco*

Es el nombre según aparece en la página web de la EMA y que generalmente corresponde a la Denominación Común Internacional (DCI).

3.4.2 *Área terapéutica e indicación del PIP*

A partir de la indicación solicitada se clasificó el fármaco siguiendo el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (en adelante ATC del inglés Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system)¹⁰. Se aplicaron los dos

primeros niveles de dicha clasificación; el primer nivel, designado por una letra, que corresponde al nivel anatómico y el segundo nivel, designado por una letra y dos números, que corresponde al subgrupo terapéutico.

Para los medicamentos autorizados se tomó como referencia el ATC que aparecía en su ficha técnica, siempre y cuando fuera consistente con la indicación propuesta en el PIP.

Para los medicamentos no autorizados, se siguió los criterios de clasificación de dicho sistema, realizando una búsqueda en la página web de la Organización Mundial de la Salud (en adelante WHO, del inglés World Health Organization)¹¹.

En el caso de los medicamentos autorizados cuyo ATC de la ficha técnica no concordaba con la indicación del PIP, así como para los medicamentos no autorizados que no aparecían en la página web de la WHO, se realizó una revisión por pares y se designó el ATC más acorde con las características del medicamento y la indicación propuesta en el PIP.

3.4.3 Medicamento autorizado

Para clasificar el fármaco en autorizado o no se comprobó en la sección 4.1 (Indicación terapéutica) de la ficha técnica si el medicamento tenía la indicación autorizada en pediatría. En este caso, se consideró al medicamento como autorizado.

Si esta sección claramente especificaba que la indicación era para la utilización del medicamento en adultos, se clasificó como no autorizado, ya que a pesar de que el medicamento estaba autorizado, al no tener la indicación en pediatría no estaba autorizado su uso en este grupo de pacientes.

Si en la sección 4.1 no especificaba si el uso era en adultos o en pediatría, se comprobaron las secciones 4.2 (Posología) y 4.3 (Contraindicaciones) para determinar si el medicamento estaba autorizado en pediatría o no.

En el caso en el que esta información estuviera especificada de forma ambigua, se realizó una revisión por pares y se llegó a un acuerdo.

Para aquellos fármacos cuya nomenclatura tal como aparecía en la página web de la EMA correspondía a su estructura química y no a una DCI se realizó una revisión por pares para decidir si estaban o no autorizados.

Al resto de medicamentos, que no aparecían ni en la página web de la EMA¹² ni en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹³, se les consideró como no autorizados.

3.4.4 Tipos de estudios

Los estudios especificados en los PIPs incluidos en esta revisión se clasificaron según el título del estudio en los siguientes tipos:

- *Estudio de calidad*
- *Estudio preclínico*
- *Ensayo clínico fase 1.* Estudios en los que se recogía información sobre farmacocinética, farmacodinamia, seguridad, tolerancia, biodisponibilidad o bioequivalencia¹⁴.
- *Ensayo clínico fase 2.* Estudios de búsqueda de dosis¹⁴.
- *Ensayo clínico fase 3.* Estudios de eficacia¹⁴. Se incluyen estudios sobre inmunogenicidad, en el caso de las vacunas y sobre biosimilaridad, en el caso de los medicamentos biológicos.
- *Estudio observacional.* Todos los que se trataran de un estudio observacional.
- *Otros estudios*
 - De extensión (Otros-ext). Estudios de extensión en los que generalmente se recogía información sobre eficacia a largo plazo.
 - Seguridad (Otros-seg). Si el título del estudio solamente se refería a un estudio de seguridad.
 - Otros. Estudios que no podían ser clasificados en las categorías anteriores e incluyen estudios de factibilidad, de extrapolación de datos, de prevención, de eficacia descriptiva, de uso compasivo, de manejo de dispositivo.

En los casos dudosos, se realizó una revisión por pares para poder clasificar el estudio y en aquellos casos en los que el título no proporcionaba ninguna información para orientar la clasificación se decidió incluirlo en la categoría de “Otros”.

3.4.5 Edad

Se recoge la edad de la población para la que se solicita la indicación. En aquellos casos en los que hay más de una indicación pero los ensayos solicitados son los mismos, se indica el grupo de población más restrictivo. Hubo dos casos en los que se refirió a la edad como adolescencia y en estos casos se consideró que el grupo de edad correspondía a niños entre 12 y 18 años¹⁵. Además se agruparon las edades en 9 categorías, considerando un apartado de “Otras” para aquellos grupos de edad no clasificables.

3.5. Análisis de los datos

Se ha procedido a realizar un análisis descriptivo de los resultados de las distintas variables analizadas.

Una vez unificada toda la información, se realizan análisis utilizando tablas dinámicas de la hoja de cálculo para obtener los siguientes resultados:

- Resultados generales del número de PIPs resueltos desde la entrada en vigor de la legislación y distribución en función del tipo de PIP.
- Distribución de los PIPs del tipo P en función del grupo terapéutico ATC 1er nivel y subgrupo terapéutico ATC 2º nivel
- Distribución de los PIPs según si el medicamento está o no autorizado
- Distribución de los PIPs en función de los grupos de edad
- Distribución y caracterización de los tipos de estudios incluidos en los PIPs

4. RESULTADOS

Desde la entrada en vigor de la legislación sobre investigación en pediatría en enero de 2007 hasta el último año completado más reciente, es decir, el año 2009, la EMA emitió un total de 304 decisiones sobre las solicitudes de PIPs que le fueron presentadas.

De las 304 decisiones prácticamente la mitad, es decir 153 (50,3%), correspondieron a PIPs propiamente dichos (categoría P); 112 fueron dispensas (W; 36,8%); 35 modificaciones (PM; 11,5%); 3 rechazos de dispensas (RW; 1%) y por último hubo una sola decisión de rechazo (RP; 0,3%).

Si lo analizamos por años, el primer año de entrada en vigor de la legislación, el año 2007, sólo encontramos 3 decisiones de la EMA, siendo las 3 del tipo W. Durante 2008 (67 PIPs) hay el mismo número de decisiones de W que de P, 33 (49,3%) y una (1,5%) del tipo PM y en el año 2009 (234 PIPs) encontramos 120 (51,3%) decisiones tipo P; 76 (32,5%) tipo W; 34 (14,5%) tipo PM; 3 (1,3%) RW y 1 (0,4%) RP.

Centrándonos en los PIPs del tipo P, en adelante nos referiremos a ellos como PIPs, los incluidos en el estudio, se han identificado un total de 153 solicitudes resueltas de las que se han eliminado 5 que eran repeticiones de PIPs incluidos y 5 que aparecían clasificadas de forma errónea. Así pues, el número de PIPs considerado para nuestro análisis es 143. Estos 143 incluyen un total de 133 indicaciones distintas.

4.1 Distribución de los PIPs en función del ATC

Los fármacos incluidos en los 143 PIPs están repartidos en 14 grupos ATC (tabla 1) siendo los más numerosos los *Antiinfecciosos para uso sistémico* (grupo J), los *Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores* (grupo L), los medicamentos activos sobre el *Sistema cardiovascular* (grupo C) y los activos sobre el *Tracto alimentario y metabolismo* (grupo A) que suponen un 68% de todos los medicamentos.

Tabla 1. Distribución de medicamentos incluidos en los PIPs según clasificación ATC (primer nivel).

Grupo terapéutico ATC, primer nivel	Total	%
J, Antiinfecciosos para uso sistémico	34	23,8
L, Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	31	21,7
C, Sistema Cardiovascular	17	11,9
A, Tracto alimentario y metabolismo	14	9,8
B, Sangre y órganos hematopoyéticos	11	7,7
N, Sistema Nervioso	11	7,7
R, Sistema respiratorio	5	3,5
G, Sistema genitourinario y hormonas sexuales	4	2,8
M, Sistema musculoesquelético	4	2,8
V, Varios	4	2,8
D, Dermatológicos	3	2,1
S, Órganos de los sentidos	3	2,1
H, Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas	1	0,7
P, Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	1	0,7
Total	143	100,0

Si realizamos el mismo análisis pero con un poco más de detalle, es decir, en función del ATC de segundo nivel, que corresponde al subgrupo terapéutico, obtenemos la distribución descrita en la Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de medicamentos incluidos en los PIPs según clasificación ATC (segundo nivel).

Subgrupo terapéutico ATC 2º nivel	Total	%
L01, Agentes antineoplásicos	14	9,8
J07, Vacunas	13	9,1
L04, Agentes inmunosupresores	13	9,1
J05, Antivirales de uso sistémico	11	7,7
A10, Fármacos usados en diabetes	7	4,9
C10, Agentes que reducen los lípidos séricos	6	4,2
J01, Antibacterianos para uso sistémico	6	4,2
N02, Analgésicos	5	3,5
B01, Agentes antitrombóticos	4	2,8
B02, Antihemorrágicos	4	2,8
C02, Antihipertensivos	4	2,8
G03, Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital	4	2,8
J06, Sueros inmunes e inmunoglobulinas	4	2,8

Tabla 2. Distribución de medicamentos incluidos en los PIPs según clasificación ATC (segundo nivel) (continuación).

Subgrupo terapéutico ATC 2º nivel	Total	%
L03, Inmunoestimulantes	4	2,8
A04, Antieméticos y antinauseosos	3	2,1
C01, Terapia cardíaca	3	2,1
C09, Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	3	2,1
M05, Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas	3	2,1
N03, Antiepilépticos	3	2,1
R03, Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	3	2,1
A16, Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo	2	1,4
B03, Preparados antianémicos	2	1,4
D05, Antipsoriásicos	2	1,4
V01, Alérgenos	2	1,4
V03, Todo el resto de los productos terapéuticos	2	1,4
A02, Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos	1	0,7
A08, Preparados contra la obesidad, excluyendo productos dietéticos	1	0,7
B05, Sustitutos de la sangre y soluciones para perfusión	1	0,7
C08, Bloqueantes de canales de calcio	1	0,7
D11, Otros preparados dermatológicos	1	0,7
H05, Homeostasis del calcio	1	0,7
L02, Terapia endocrina	1	0,7
M03, Relajantes musculares	1	0,7
N04, Antiparkinsonianos	1	0,7
N05, Psicodélicos	1	0,7
N07, Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso	1	0,7
P01, Antiprotozoarios	1	0,7
R05, Preparados para la tos y el resfriado	1	0,7
R06, Antihistamínicos de uso sistémico	1	0,7
S01, Oftalmológicos	1	0,7
S02, Otológicos	1	0,7
Total	143	100,0

Aquí se puede apreciar una mayor dispersión de los datos, encontrándose los PIPs más numerosos en los subgrupos *L01 Agentes antineoplásicos*, *J07 Vacunas*, *L04 Agentes inmunosupresores* y *J05 Antivirales de uso sistémico*.

En las siguientes tablas se describen los fármacos incluidos en los subgrupos ATC más frecuentes, junto con las indicaciones solicitadas en sus correspondientes PIPs.

Por lo que se refiere al subgrupo de los agentes antineoplásicos, las indicaciones más frecuentes son las neoplasias hematológicas que suponen la mitad de todas las indicaciones del subgrupo (tabla 3).

Tabla 3. Principios activos clasificados en el subgrupo terapéutico “Agentes antineoplásicos” (subgrupo L01) e indicaciones.

Principio activo	Indicación
Benzamida, 4-[4-[[2-(4-cloropenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexeno-1-yl]metil]-1-piperazinil]-N-[[4-[[1R]-3-(4-morfolinil)-1-[(fenitio)metil] propil]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil] sulfonyl]-hidrocloruro(1:2)	Linfoma no-hodking Leucemia linfoblástica aguda
Monohidrato de mercaptopurina	Leucemia linfoblástica aguda
Imatinib	Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento Síndrome hipereosinofílico y/o leucemia eosinofílica crónica con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas FIP1L1 alfa Tumores del estroma gastrointestinal Kit (CD117) positivo Dermatofibrosarcoma protuberans
Dasatinib	Leucemia mieloide crónica Leucemia mieloide aguda cromosoma Filadelfia positivo
Rituximab	Linfoma difuso de células grandes B
Nilotinib	Leucemia mieloide crónica Tumor del estroma gastrointestinal
Sunitinib malato	Tumor del estroma gastrointestinal
N-[4-(3-amino-1H-indazol-4 il)fenil]-N1-(2-fluoro-5-metilfenil) urea	Tumores sólidos malignos
Ipilimumab	Tumores sólidos malignos
Everolimus	Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes Angiomiolipoma
Gen timidina quinasa del virus del herpes simple mediado por adenovirus	Glioma de grado alto
Vandetanib	Carcinoma tiroideo medular
Bevacizumab	Rabdomiosarcoma Sarcoma tejidos blandos no rabdomiosarcoma
Docetaxel	Carcinoma nasofaríngeo

En cuanto al subgrupo de las vacunas la más frecuente es la de la gripe (en 3 ocasiones pandémica y en 1 pandémica y aviar) (tabla 4).

Tabla 4. Principios activos clasificados en el subgrupo terapéutico “Vacunas” (subgrupo J07) e indicaciones.

Principio activo	Indicación
Vacuna de la gripe pandémica (H1N1) (virion dividido, inactivado, adyuvante), conteniendo antígeno equivalente a Influenza A/California/7/2009	Gripe
Vacuna de la gripe cepa similar a A/California/7/2009*	Gripe
Antígenos de superficie del virus de Influenza (hemaglutinina y neuraminidasa) de la cepa A/H1N1 / antígenos de superficie del virus influenza (hemaglutinina y neuraminidasa) de la cepa A/H3N2 / antígenos de superficie del virus influenza (hemaglutinina y neuraminidasa) de la cepa B	Gripe
Antígeno de la cepa pre-pandémica A/Vietnam/1203/2004 propagada en células Vero	Gripe causada por una cepa de la gripe que se encuentra en la vacuna o relacionada con una cepa que se encuentra en la vacuna.
Antígenos de superficie del virus influenza (hemaglutinina y neuraminidasa), inactivados, de las siguientes cepas: cepa similar a A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1) (A/Solomon Islands/3/2006, IVR-145), cepa similar a A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) (A/Wisconsin/67/2005, cepa similar a NYMC X161B) B/Malaysia/2506/2004 (B/Malaysia/2506/2004)	Gripe
Fraciones de antígeno purificado del virión dividido Influenza A/Indonesia/5/05 (H5N1)	Gripe causada por una cepa de la gripe que se encuentra en la vacuna o relacionada con una cepa que se encuentra en la vacuna.
Antígeno de superficie inactivado del virus A/VietNam/1194/2004 (H5N1)	Gripe
Fraciones de antígeno purificado del virión dividido A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	Gripe causada por una cepa de la gripe que se encuentra en la vacuna o relacionada con una cepa que se encuentra en la vacuna.*
Anatoxina purificada de Difteria / Anatoxina purificada de Tétanos / Anatoxina purificada de Pertussis (PT) / Hemaglutinina filamentosa purificada (FHA) / Fimbrias purificadas tipos 2 y 3 (FIM) / Pertactina purificada (PRN) / Poliovirus inactivado Tipo 1 (Mahoney) / Poliovirus inactivado tipo 2 (MEF-1) / Poliovirus inactivado tipo 3 (Saukett) / Fosfato de poliribosilribitol (PRP) de Haemophilus influenzae tipo b como PRP-OMPC / Antígeno de superficie Hepatitis B, recombinante (HBsAg)	Inmunización active frente enfermedades infecciosas causadas por <i>Corynebacterium diptheriae</i> , <i>Clostridium tetani</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , Poliovirus tipos 1, 2 y 3, frente enfermedades invasivas causadas por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b e infecciones causadas por todos los subtipos conocidos del virus de la hepatitis B
Toxoide difteria, toxoide tetanus, poliovirus inactivado: tipo 2 (cepa MEF-1), poliovirus inactivado: tipo 3 (cepa Saukett), poliovirus inactivado: tipo 1 (cepa Mahoney), antígenos de <i>Bordetella pertussis</i> : anatoxina filamentosa, hemaglutinina, pertactina, anatoxina pertussis	Inmunización active frente enfermedades infecciosas causadas por <i>Corynebacterium diptheriae</i> , <i>Clostridium tetani</i> , <i>Bordetella pertussis</i> y Poliovirus tipos 1, 2 y 3
Anatoxina purificada de difteria, anatoxina purificada de tétanos, cinco componentes acelulares de pertussis [Anatoxina purificada de Pertussis Hemaglutinina filamentosa purificada, Fimbrias tipos 2 y 3 purificadas y pertactina purificada], Vacuna de la poliomielitis inactivada (Vero) – Tipo 1 (Mahoney), Tipo 2 y Tipo 3 (Saukett), Polisacárido capsular de fosfato de poliribosilribitol purificado de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b unido covalentemente a la proteína del tétanos	Inmunización active frente enfermedades infecciosas causadas por <i>Corynebacterium diptheriae</i> , <i>Clostridium tetani</i> , <i>Bordetella pertussis</i> y Poliovirus tipos 1, 2 y 3
Vacuna Polisacarídica Meningocócica grupos A, C, Y y W-135 conjugadas con anatoxina del tétanos	Infección meningocócica
Proteína L1 del virus del papilomavirus humano tipo 6, 11, 16 y 18	Infección por el virus del papiloma humano

*NOTA: A pesar de que se trata de la misma cepa, lo consideramos como dos PIPs distintos, puesto que los ensayos propuestos son distintos.

Y en relación al subgrupo de los inmunosupresores las indicaciones más frecuentes son diferentes formas de artritis y la psoriasis (tabla 5).

Tabla 5. Principios activos clasificados en el subgrupo terapéutico “Inmunosupresores” (subgrupo L04) e indicaciones.

Principio activo	Indicación
Tocilizumab	Artritis autoinmune
Etarnecept	Artritis idiopática juvenil
Adalimumab	Artritis reumatoide Enfermedad de Crohn Psoriasis Artritis relacionada con entesitis
Abatecept	Artritis idiopática juvenil
Golimumab	Artritis autoinmune
Anticuerpo monoclonal humano IgG1 para la subunidad p40 de la interleukina-12 humana y de la interleukina-23 humana	Psoriasis vulgaris
Anticuerpo monoclonal humano IgG1/kappa recombinante para la interleukina-17A	Psoriasis vulgaris
Ustekinumab	Psoriasis crónica en placa
Inhibidor de C1	Deficiencia del inhibidor de C1
Inhibidor de C1 recombinante humano	Angioedema hereditario
Belimumab	Lupus eritematoso sistémico
Belatecept	Trasplante renal
Anticuerpo monoclonal humano recombinante IgG/K para la IL-1beta	Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), incluyendo: Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) también conocido como síndrome de urticaria familiar por el frío (FCUS) Síndrome de Mucke-Wells (MWS) Síndrome infantil neurológico, cutáneo y articular crónico (CINCA) también conocido como Enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria (NOMID)

Por lo que se refiere a los antivirales las indicaciones más frecuentes son la infección por HIV y la hepatitis.

Tabla 6. Principios activos clasificados en el subgrupo terapéutico “Antivirales” (subgrupo J05) e indicaciones.

Principio activo	Indicación
Sodio-X-5-hidroxi-X-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7	Infección virus inmunodeficiencia humana (HIV-1)
Rilpirivina	Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1) en pacientes ARV naïve.
Nevirapina	Infección virus inmunodeficiencia humana (HIV-1)
Raltegravir	Infección virus inmunodeficiencia humana (HIV-1)
Maraviroc	Infección virus inmunodeficiencia humana (HIV-1)
Telaprevir	Hepatitis C viral crónica
Ribavirina	Hepatitis C viral crónica
Telbivudina	Hepatitis B crónica
Motavizumab	Enfermedad grave del tracto respiratorio inferior causada por el virus sincitial respiratorio (VSR).
Maribavir	Enfermedad citomegaloviral
Fosfato de oseltamivir	Gripe

4.2 Medicamentos autorizados / no autorizados

En cuanto a si los medicamentos están o no autorizados tal y como se puede apreciar en la tabla 7, de los 143 PIPs hay 134 (93,1%) que correspondían a medicamentos no autorizados y 10 (6,9%) PIPs que correspondían a medicamentos autorizados. En este caso un mismo PIP lo contabilizamos como autorizado y no autorizado, dado que contiene 2 indicaciones, una autorizada y otra no. Por este motivo el número total de PIPs que obtenemos en este apartado es 144 en lugar de 143.

Tabla 7. Distribución de medicamentos autorizados/no autorizados incluidos en los PIPs según clasificación ATC (primer nivel).

ATC 1er nivel	NO	%	SI	%
A, Tracto alimentario y metabolismo	14	9,7	0	0
B, Sangre y órganos hematopoyéticos	11	7,6	1	0,7
C, Sistema Cardiovascular	16	11,1	1	0,7
D, Dermatológicos	3	2,1	0	0
G, Sistema genitourinario y hormonas sexuales	4	2,8	0	0
H, Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas	1	0,7	0	0
J, Antiinfecciosos para uso sistémico	28	19,4	6	4,2
L, Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	29	20,1	2	1,4
M, Sistema musculoesquelético	4	2,8	0	0
N, Sistema Nervioso	11	7,6	0	0
P, Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	1	0,7	0	0
R, Sistema respiratorio	5	3,5	0	0
S, Órganos de los sentidos	3	2,1	0	0
V, Varios	4	2,8	0	0
Total	134	93,1	10	6,9

4.3 Distribución de los PIPs en función de las edades

La tabla 7 muestra la distribución de los PIPs solicitados en función del grupo de población pediátrica al que va dirigido el medicamento.

Como se puede observar, el grupo de edad más numeroso corresponde al rango de 0 a 18 años, seguido del grupo de entre 5 y 7 a 18 años y del de entre 2 y 4 a 18 años. Un total de 50 (35%) PIPs excluyen a pacientes menores de 2 años.

Tabla 8. Distribución de los PIPs según el grupo de edad de la población pediátrica

Grupo de edad	PIPs (n)	%
0 – 18 a	30	20,9
Entre 2a y 4a – 18a	26	18,2
Entre 5a y 7a – 18a	24 ^a	16,8
Entre 1m y 5m – 18a	19	13,3
≥9a – 18a	16	11,2
Entre 6m y 7m – 18a	13	9,1
1a – 18a	7	4,9
≤ 1 año	2	1,4
≤1m	2	1,4
Otras	4	2,8
Total	143	100,0

a: años; m: meses

^a 2 de 2 a 12 años y 2 de 3 a 14 años

Otras: Incluye 1 de 0 a 2 años; 1 de 1 a 6 años; 1 de 6 semanas a 2 años y 1 de 6 semanas a 4 años.

4.4 Estudios

La distribución de los distintos tipos de estudios incluidos en los PIPs aprobados se expone en la tabla 9.

Tabla 9. Tipos de estudios incluidos en los PIPs.

Estudio	PIP n (%)	Estudios n	n estudios/PIP
Estudios de calidad	49 (34,3)	65	1,3
Estudios pre-clínicos	42 (29,4)	86	2,1
Ensayos fase 1	70 (49,0)	109	1,6
Ensayos fase 2	27 (18,9)	35	1,3
Ensayos fase 3	111 (77,6)	212	1,9
Observacional	6 (4,2)	6	1,0
Otros-ext	9 (6,3)	9	1,0
Otros-seg	14 (9,8)	18	1,3
Otros	19 (13,3)	24	1,3
Total	-	564	3,9

4.4.1 Estudios de calidad y pre-clínicos

En cuanto a los estudios de calidad, se han incluido un total de 65 estudios en 49 de los 143 PIPs resueltos, es decir, 0,45 estudios por PIP. De estos 65, 55 han sido para adaptar la formulación a la población pediátrica.

De los 49 PIPs que incluían estudios de calidad, 2 correspondían a medicamentos autorizados y 47 a medicamentos no autorizados.

El grupo con mayor proporción de estudios de calidad, dentro de los cuatro grupos ATC más numerosos descritos anteriormente, es el de los medicamentos activos sobre el *Sistema cardiovascular* (grupo C) con un 41,2% seguido de los *Antiinfecciosos para uso sistémico* (grupo J) con un 32,4% (tabla 10).

Tabla 10. Distribución de los estudios preclínicos y de de calidad según clasificación ATC (primer nivel)

Grupo terapéutico ATC, primer nivel	Total	PIPs con estudios de calidad	% sobre el total del grupo	PIPs con estudios pre-clínicos	% sobre el total del grupo
J, Antiinfecciosos para uso sistémico	34	11	32,4	5	14,7
L, Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	31	6	19,4	9	29,0
C, Sistema Cardiovascular	17	7	41,2	6	35,3
A, Tracto alimentario y metabolismo	14	3	21,4	5	35,7
B, Sangre y órganos hematopoyéticos	11	7	63,6	5	45,5
N, Sistema Nervioso	11	5	45,5	4	36,4
R, Sistema respiratorio	5	2	40,0	1	20,0
G, Sistema genitourinario y hormonas sexuales	4	1	25,0	1	25,0
M, Sistema musculoesquelético	4	0	0,0	1	25,0
V, Varios	4	1	25,0	2	50,0
D, Dermatológicos	3	2	66,7	1	33,3
S, Órganos de los sentidos	3	2	66,7	1	33,3
H, Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas	1	1	100,0	1	100,0
P, Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	1	1	100,0	0	0,0
Total	143	49	34,3	42	29,4

Por otro lado, un 29,4% de los PIPs contiene estudios pre-clínicos. Se han incluido un total de 86 estudios pre-clínicos, en 42 de los 143 PIPs resueltos, lo que corresponde a

un promedio de 2,1 estudios por PIP. El grupo con una proporción más elevada de PIPs con estudios pre-clínicos es el de los medicamentos activos sobre el *Tracto alimentario y metabolismo* (grupo A) con un 35,7% seguido muy de cerca con el de los activos sobre el *Sistema cardiovascular* (grupo C), con un 35,3%, dentro, nuevamente, de los cuatro grupos ATC más numerosos (Tabla 10).

De los 42 PIPs que incluían estudios pre-clínicos, 14 correspondían a medicamentos autorizados y 28 a medicamentos no autorizados.

4.4.2 Ensayos clínicos

El 100% de los PIPs resueltos incluía ensayos clínicos, englobando un total de 413 ensayos, lo que equivale a un promedio de 2,89 por PIP. Más de la mitad, 212 (51,3%), fueron ensayos clínicos de fase 3. Un 49% de los PIPs incluye ensayos de fase 1, un 18,9% ensayos de fase 2 y un 77,6% ensayos de fase 3 (tabla 9).

En cifras totales, 38 PIPs incluyeron 1 ensayo clínico; 36 incluyeron 2; 24 incluyeron 3; 22 incluyeron 4; 12 incluyeron 5; 6 incluyeron 6; 3 incluyeron 7; 1 incluyó 10 y otro incluyó 16 ensayos clínicos.

Alrededor del 50% de los PIPs con medicamentos de los grupos terapéuticos más numerosos incluyen ensayos clínicos de fase 1. Por lo que se refiere a los ensayos de fase 2, la proporción de PIPs que incluye alguno de estos estudios oscila entre un 47% en los medicamentos activos sobre el *Sistema cardiovascular* (grupo C) y un 10% para los PIPs de los *Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores* (grupo L).

En cuanto a los ensayos clínicos de fase 3 la proporción oscila entre un 100%, para los grupos terapéuticos menos numerosos, y un 68% para los dos grupos terapéuticos más numerosos (tabla 11).

Tabla 11. Distribución de los ensayos clínicos según clasificación ATC (primer nivel)

Grupo ATC	Total	PIPs con ensayos F1	% sobre el total del grupo	PIPs con ensayos F2	% sobre el total del grupo	PIPs con ensayos F3	% sobre el total del grupo
J, Antiinfecciosos para uso sistémico	34	17	50,0	4	11,8	23	67,7
L, Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	31	14	45,2	3	9,7	21	67,7
C, Sistema Cardiovascular	17	10	58,8	8	47,1	13	76,5
A, Tracto alimentario y metabolismo	14	7	50,0	3	21,4	13	92,9
B, Sangre y órganos hematopoyéticos	11	5	45,5	3	27,3	9	81,8
N, Sistema Nervioso	11	5	45,5	3	27,3	10	90,9
R, Sistema respiratorio	5	4	80,0	1	20,0	5	100,0
G, Sistema genitourinario y hormonas sexuales	4	2	50,0	0	0,0	2	50,0
M, Sistema musculoesquelético	4	1	25,0	0	0,0	4	100,0
V, Varios	4	1	25,0	1	25,0	3	75,0
D, Dermatológicos	3	2	66,6	0	0,0	3	100,0
S, Órganos de los sentidos	3	1	33,3	1	33,3	3	100,0
H, Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas	1	1	100,0	0	0,0	1	100,0
P, Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	1	0	0,0	0	0,0	1	100,0
Total	143	70	49,0	27	18,9	111	77,6

Por lo que se refiere a los otros tipos de estudio (de seguridad, de extensión, observacionales, etc.), el porcentaje de los PIPs que los incluyen es muy limitado.

5. DISCUSIÓN

Este análisis ha proporcionado la primera visión global de las resoluciones referentes a PIPs publicadas en la página web de la EMA tras la entrada en vigor del nuevo reglamento sobre autorización de fármacos en pediatría.

Desde la aplicación de dicha legislación hasta finales de 2009 (que es el periodo que cubre este análisis) ha aumentado considerablemente el número de PIPs, lo cual resulta lógico por la novedad de esta medida reguladora y porque cada vez se desarrollan más medicamentos.

Los 143 PIPs del tipo P incluidos en el estudio -que representan el 50,3% sobre el total de decisiones- abarcan los 14 grupos terapéuticos ATC, aunque con muy diferente representación: la mayoría, un 68%, se encuentra concentrada en 4 grandes grupos terapéuticos (J, L, C y A) aunque muy distribuidos en subgrupos, siendo los más numerosos los antineoplásicos (L01); las vacunas (J07); los inmunosupresores (L04) y los antivíricos (J05), representando sólo un 36% del total de los PIPs considerados.

Más del 90% de los PIPs incluyen medicamentos no autorizados. Esto resulta razonable ya que o bien se trata de medicamentos que actualmente están en desarrollo y, por tanto, a no ser que cumplan las condiciones para obtener una dispensa deben desarrollar su medicamento en pediatría, o bien son medicamentos ya autorizados pero que no tienen la indicación en pediatría.

Por lo que se refiere a la investigación en función de la edad, en la mayoría de los casos se ha propuesto un PIP para una indicación que abarca todas las edades pediátricas, sin realizar ninguna distinción entre los diferentes grupos. Desde el punto de vista de las compañías farmacéuticas resulta explicable dado que poner en marcha un ensayo clínico es muy complejo y muy costoso y, lógicamente, la indicación debería abarcar todas las edades, en la medida de lo posible.

No obstante debe cuestionarse si este planteamiento es correcto desde el punto de vista metodológico debido a las diferencias que se encuentran en el desarrollo de un niño hasta la edad adulta, ya que éstas afectan a la farmacocinética y farmacodinamia de los

fármacos, y, por tanto se seguirán extrapolando los resultados obtenidos para toda la población pediátrica¹⁷.

Si nos centramos en el apartado de estudios, llama la atención que sólo el 34% de los PIPs analizados incluyan estudios de calidad para adaptar las formas farmacéuticas, máxime cuando uno de los problemas más frecuentemente reportados es la falta de formulaciones adecuadas a las necesidades pediátricas⁴.

También son llamativos los datos obtenidos en los estudios pre-clínicos, cuando sólo en un 29% de los PIPs se incluían este tipo de estudios. Si se tiene en cuenta que la principal finalidad de realizar estudios de pre-clínica es conocer la toxicidad de los medicamentos, y que la mayoría de los PIPs resueltos se refieren a medicamentos en desarrollo, destaca que no encontremos aquí una mayor proporción de PIPs con este tipo de estudios.

Tan solo un 49% de los PIPS incluyen ensayos clínicos de fase 1 y una proporción mucho menor, un 19%, incluyen ensayos clínicos de fase 2. Esto es relevante si se tiene en cuenta que una de las limitaciones del uso de fármacos en pediatría es la falta de información sobre la farmacocinética de medicamentos en edad pediátrica y, sobre todo, sobre la dosis eficaz en este grupo de población.

Por lo que se refiere a los ensayos clínicos fase 3, la proporción de PIPs que los incluyen es superior y se sitúa -como media- en el 78% de los PIPs. Esto resulta coherente ya que estos ensayos son los necesarios para demostrar la eficacia y los efectos indeseados más frecuentes del fármaco en este grupo de población y, por tanto, apoyarán la indicación propuesta.

La principal limitación de esta revisión ha sido clasificar los estudios en función de la información que se proporciona en el título de cada uno de ellos que aparece en el PIP e interpretar la fase del estudio clínico propuesto, ya que los datos proporcionados han resultado bastante limitados y en ocasiones ha sido difícil categorizar el tipo de estudio a partir de la información disponible.

Sería el caso de los siguientes ejemplos: “*Ensayo de 52 semanas, doble ciego, con asignación aleatoria, con control activo y con un año de seguimiento*”¹⁸ o bien “*Ensayo multicéntrico, abierto, sin asignación aleatoria, de dos etapas, para evaluar la seguridad, eficacia y farmacocinética en niños de 3 a 18 años de edad diagnosticados con hepatitis C crónica*”¹⁹.

Por otra parte, también es preciso comentar la difícil identificación, en ocasiones, del medicamento considerado, ya que no siempre se encuentra caracterizado por su DCI. En estos casos se le ha asignado un ATC en función de la indicación solicitada.

Nos referimos, por ejemplo, a medicamentos como “*Benzamida, 4-[4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil]-1-piperazinil]-N-[[4-[[(1R)-3-(4-morfolinil)-1-[[feniltio]metil]propil]amino]-3- [(trifluorometil)sulfonil]fenil] sulfonil]-hidrocloruro(1:2)*”.

Otro ejemplo sería el de las vacunas en el que ha resultado complicado concluir si se encontraba autorizada o no por la complejidad de su denominación. Nos referimos a casos como “*Anatoxina purificada de Difteria / Anatoxina purificada de Tétanos / Anatoxina purificada de Pertussis (PT) / Hemaglutinina filamentosa purificada (FHA) / Fimbrias purificadas tipos 2 y 3 (FIM) / Pertactina purificada (PRN) / Poliovirus inactivado Tipo 1 (Mahoney) / Poliovirus inactivado tipo 2 (MEF-1) / Poliovirus inactivado tipo 3 (Saukett) / Fosfato de poliribosilribitol (PRP) de Haemophilus influenzae tipo b como PRP-OMPC / Antígeno de superficie Hepatitis B, recombinante (HBsAg)*”.

Sin embargo, dado el carácter descriptivo del estudio, estas limitaciones no parecen afectar a los resultados de forma relevante. No obstante, sería conveniente estandarizar el modo en el que se presentan las decisiones de los PIPs y que la información que en ellos aparece, sea homogénea para todos los medicamentos.

Por otra parte, al no disponer del número total de medicamentos autorizados por la EMA durante el período de estudio, no es posible conocer la proporción de los mismos que han incluido PIPs.

Si en la literatura se encuentran numerosos artículos que ponen de manifiesto la utilización *off-label* de medicamentos en pediatría, cabe pensar que con la aplicación de la nueva reglamentación y con el sistema de incentivos que se puso para motivar a las compañías farmacéuticas a desarrollar sus productos en pediatría, la investigación

debería ser mayoritariamente realizada en aquellos grupos de prescripción más frecuente en este grupo de población.

Se ha visto que en atención primaria los grupos terapéuticos más frecuentemente prescritos corresponden a los antiinfecciosos, dermatológicos y respiratorios, mientras que los fármacos cardiovasculares y antineoplásicos son los menos utilizados¹⁶. Sin embargo, teniendo en cuenta que la mayoría de PIPs se refieren a medicamentos no autorizados, la distribución obtenida según grupos terapéuticos es más comprensible dado que refleja el tipo de medicamentos autorizados por la EMA²⁰.

De todas formas, dada la prevalencia de patologías en pediatría y las características de los PIPs analizados (fármacos para el tratamiento de enfermedades no prevalentes), no resulta muy claro que esta nueva medida reguladora modifique considerablemente la situación actual.

Cabe pensar que el esfuerzo y recursos necesarios para realizar un ensayo clínico que demuestre la eficacia y seguridad de un medicamento en niños, no está suficientemente compensado con el beneficio que las compañías obtienen, más aún cuando de todas formas se seguirán utilizando de un modo *off-label*.

Sería interesante poder analizar los resultados de los estudios y su aportación desde el punto de vista del uso terapéutico de los fármacos objetos del estudio. Además, resulta necesario realizar un seguimiento más a largo plazo de la investigación en pediatría y de la utilización de medicamentos en este grupo de población para obtener datos que permitan cuantificar cuánto ha mejorado la situación en términos de reducción de sobredosificaciones, de toxicidades y de usos *off-label* de medicamentos en comparación con lo visto hasta ahora.

6. CONCLUSIONES

1. Desde la entrada en vigor de la legislación sobre investigación en pediatría en Europa en enero de 2007 hasta diciembre de 2009 la EMA emitió 304 decisiones sobre las solicitudes de PIPs presentadas, de las que 153 (50,3%) correspondieron a PIPs propiamente dichos.
2. Los fármacos incluidos en los 143 PIPs objeto de estudio están repartidos en los 14 grupos ATC, siendo los más numerosos los antiinfecciosos de uso sistémico (23,8%), los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (21,7%), los medicamentos activos sobre el sistema cardiovascular (11,9%) y los activos sobre el tracto digestivo y metabolismo (9,8%) que suponen un 68% de todos los medicamentos incluidos.
3. La distribución de los medicamentos según el subgrupo terapéutico presenta una menor concentración, siendo los más frecuentes los antineoplásicos (9,8%), las vacunas (9,1%), los inmunosupresores (9,1%) y los antivirales de uso sistémico (7,7%).
4. Las indicaciones más frecuentemente solicitadas para los medicamentos de los subgrupos terapéuticos más numerosos son las neoplasias hematológicas, la gripe, diferentes formas de artritis, la psoriasis, la infección por HIV y por el virus de la hepatitis.
5. La mayoría de medicamentos para los que se propone un PIP son medicamentos no autorizados.
6. Un 35% de los PIPs excluyen a pacientes menores de 2 años de edad.
7. Cada uno de los PIPs objeto de estudio incluía una media de 3,9 estudios, Un 78% de ellos referían ensayos clínicos fase 3 y un 49% ensayos clínicos fase 1. Sólo un 34% de los PIPs incluyen estudios de calidad, fundamentalmente para adaptar la formulación a la población pediátrica y sólo un 19% incluye ensayos clínicos fase 2.

8. Teniendo en cuenta que casi todos los medicamentos para los que se ha presentado un PIP son medicamentos no autorizados, las áreas terapéuticas cubiertas por los mismos no corresponden ni a las patologías más frecuentes en pediatría ni a los medicamentos más consumidos por este grupo de población. Es necesario realizar un seguimiento más a largo plazo de la investigación en pediatría y de la utilización de medicamentos en este grupo de población para poder cuantificar cuánto ha mejorado la situación en términos de reducción de sobredosificaciones, de toxicidades y de usos *off-label* de medicamentos en la población pediátrica.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Morales-Carpi C, Estañ L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(3):315-20.
2. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000;83:498-501
3. López Martínez R, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Clemente Bautista S. *Farm Hosp* 2005;29:26-29
4. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, Knoepfel C, Seyberth H, Pandolfini C, Raffaelli MP, Rocchi F, Bonati M, Jong G, de Hoog M, van den Anker J. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000;320:79-82
5. Dunne J. The European Regulation on medicines for paediatric use. *Paediatric respiratory reviews* 2007;8:177-183
6. Agencia Europea del Medicamento. Medicamentos para niños. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000302.jsp&murl=menus/special_topics/special_topics.jsp&mid=WC0b01ac058002d4ea. Fecha de acceso 9 de agosto de 2010.
7. Agencia Europea del Medicamento. Mejores medicamentos para niños. Folleto. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500026493.pdf. Fecha de acceso 9 de agosto de 2010.
8. Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico, enmendado por el Reglamento (CE) nº 1902/2006. Disponible en URL: <http://eur->

lex.europa.eu/JOHtml.do?uri=OJ%3AL%3A2006%3A378%3ASOM%3AES%3AHTM

L. Fecha de acceso 26 de Agosto de 2010.

9. Agencia Europea del Medicamento. Opiniones y decisiones sobre planes de investigación pediátrica (PIPs). Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d129&jsenabled=true. Fecha de acceso 3 de julio de 2010.
10. Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. Publicado en el BOE núm. 264 de 4 noviembre 2003.
11. Organización Mundial de la Salud. Sistema de clasificación anatómica terapéutica química (ATC). Disponible en URL: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Fecha de acceso 24 de julio de 2010.
12. Información de producto publicada en la página web de la EMA. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Fecha de acceso 21 de agosto de 2010.
13. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>. Fecha de acceso 21 de agosto de 2010.
14. Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. 2ª edición, Barcelona: Astrazéneca; 2001.
15. Desarrollo del adolescente. Medline Plus. Disponible en URL: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002003.htm>. Fecha de acceso 12 de agosto de 2010.

16. Suturkenboom M, et al. Drug use in children: cohort study in three european countries. *BMJ* 2008;337:a2245
17. Manual Normon. 8ª edición. Disponible en URL: <http://www.normon.es/>. Fecha de acceso 14 de agosto de 2010.
18. Agencia Europea del Medicamento. Decisión número P/177/2009, correspondiente al número de PIP EMEA-000315-PIP01-08. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000315-PIP01-08/pip_000290.jsp&mid=WC0b01ac058001d129&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jenabled=true. Fecha de acceso 21 de agosto de 2010.
19. Agencia Europea del Medicamento. Decisión número P/23/2008, correspondiente al número de PIP EMEA-000017-PIP01-07. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000017-PIP01-07/pip_000226.jsp&mid=WC0b01ac058001d129&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jenabled=true. Fecha de acceso 21 de agosto de 2010.
20. Notice to applicants. Volumen 2A. Procedimiento para la autorización de comercialización. Capítulo 4. Procedimiento centralizado. Versión abril 2006. Disponible en URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/chap4rev200604_en.pdf. Fecha de acceso 24 de agosto de 2010.