



Original breve

Situación actual y evolución de la disponibilidad de medicamentos en la población pediátrica en España



Juan Diego Paradas-Palomo*, Lucía Yunquera-Romero y Carmen Gallego-Fernández

Servicio de Farmacia, Hospital Materno Infantil de Málaga, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de febrero de 2023

Aceptado el 21 de julio de 2023

Palabras clave:

Ensayos clínicos

Uso no autorizado en ficha técnica

Aprobación de medicamentos

Utilización de medicamentos

R E S U M E N

Objetivo: analizar las características de los nuevos medicamentos aprobados en la población pediátrica en los últimos 3 años, tanto de aquellos medicamentos con estudios únicamente en la población pediátrica, como de aquellos que amplían su indicación hacia este grupo de población, así como la situación actual en relación a su comercialización y financiación.

Métodos: estudio observacional descriptivo de todos los medicamentos que incluyen indicación en la población pediátrica en España (por extensión de las indicaciones de medicamentos ya autorizados o por ser nuevos medicamentos que ya incluyen indicación en este grupo de población), desde enero de 2019 hasta marzo de 2022.

Resultados: en el periodo de estudio, 129 medicamentos incluyeron su indicación en la población pediátrica; a pesar de esto, 13,9% de ellos, no están comercializados, 46,5% se encuentran en situación de no financiación, en estudio o sin petición de financiación y 4,6% están financiados para una determinada subpoblación pediátrica. El 52,7% son medicamentos originales, el 4,7% son genéricos, el 38,8% son biológicos, el 3,8% son biosimilares y el 17,8% son medicamentos huérfanos. El 57,36% de estos medicamentos obtienen la indicación pediátrica por extensión de la indicación y el 42,64% la obtienen por ser nuevos medicamentos que ya incluyen sus estudios en la población pediátrica.

Conclusiones: la población pediátrica dispone cada vez más de medicamentos con indicación autorizada, siendo la tendencia a extender la indicación de medicamentos autorizados en la población adulta. No obstante, es preciso agilizar y superar las barreras en lo que se refiere a financiación y comercialización para facilitar el acceso a los mismos.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Current situation and evolution of the availability of drugs in the paediatric population in Spain

A B S T R A C T

Objective: To analyze the characteristics of the new medicines approved in the pediatric population in the last three years, both those with studies only in the pediatric population and those that extend their indication in this population group, as well as the current situation in relation to their marketing and financing.

Methods: Descriptive observational study of all drugs that include an indication in the pediatric population in Spain (by extension of the indications of drugs already authorised or because they are new drugs that already include an indication in this population group), from January 2019 to March 2022.

Results: During the study period, 129 drugs included their indication in the pediatric population. 13,9% of them are not marketed, 46,5% are in a situation of non-financing, under study, or without a request for financing, and 4,6% are financed for a specific pediatric subpopulation. 52,7% are original drugs, 4,7% are generic, 38,8% are biological, 3,8% are biosimilar and 17,8% are orphan drugs. 57,36% of these medicines obtain the pediatric indication due to extension of the indication and 42,64% obtain it because they are new medicines that already include their studies in the pediatric population.

Keywords:

Clinical trials

Off-label use

Drug approval

Drug utilization

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jparadaspalomo@gmail.com (J. D. Paradas-Palomo).

Conclusions: Drugs with authorised indications are increasingly available in the paediatric population and the trend is to extend the indication of authorised drugs to the adult population. However, barriers in terms of financing and marketing need to be expedited and overcome to facilitate access to them.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Antes de la introducción del Reglamento (CE) N° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico que se hizo efectivo en 2007, no existía una regulación adecuada para la investigación y autorización de nuevos fármacos en este grupo de pacientes. A raíz de su publicación, se garantiza la eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos aprobados en el paciente pediátrico. En este sentido, la creación del Comité de Medicamentos Pediátricos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en el año 2007, fue una decisión de especial relevancia, que ha proporcionado información científica objetiva, así como planes de investigación y desarrollo de medicamentos en pediatría¹.

En el informe publicado en 2017 por la Comisión Europea sobre la implementación de dicha regulación en la Unión Europea, quedó patente un aumento de las autorizaciones de medicamentos en esta población durante el periodo estudiado. No obstante, también se puso de manifiesto la necesidad de fomentar el desarrollo de nuevos fármacos para las enfermedades que afectan exclusivamente a la población pediátrica, con sus diferencias y particularidades respecto a la población adulta².

La investigación de medicamentos en la población pediátrica presenta una elevada complejidad, sin olvidar los problemas éticos por la vulnerabilidad de la población de estudio, así como el interés condicionado por unos beneficios económicos limitados. La complejidad puede entenderse en cuanto a las consideraciones a tener en cuenta en el diseño de los ensayos clínicos pediátricos por la variabilidad de la población, con sus importantes diferencias farmacocinéticas, farmacodinámicas y reacciones adversas respecto a los adultos, y todo lo derivado de los cambios en las muestras de pacientes pediátricos, al estar sujetos a procesos de crecimiento, maduración y la presencia de algunas enfermedades específicas^{3,4}.

España dispone desde el año 2017 de una red nacional de ensayos clínicos pediátricos, proporcionando soporte, experiencia e infraestructura que permita optimizar el desarrollo de los ensayos clínicos pediátricos, con el objetivo de que dicha población pueda beneficiarse de medicamentos cuya eficacia, seguridad y dosificación hayan sido previamente evaluadas y validadas de manera específica.

Los tratamientos en la población pediátrica a partir de los medicamentos comercializados para los adultos presentan multitud de dificultades, que pasan en primer lugar por problemas con las dosificaciones, por falta de disponibilidad de presentaciones pediátricas adaptadas, lo que puede suponer una fuente de potenciales errores y administración inadecuada de los mismos y generar situaciones de riesgo y efectos adversos graves⁵.

Por otra parte, según un informe de la EMA en 2004, menos del 50% de los medicamentos pediátricos comercializados se han ensayado en esta población, lo que genera una elevadísima prescripción de fármacos en indicaciones no autorizadas o en condiciones diferentes a las recogidas en ficha técnica que se estima en el 90% en las unidades neonatales, el 45% en hospitalización pediátrica y el 10-20% en atención primaria⁶.

Según otro informe de la EMA, en un estudio realizado en un hospital pediátrico, las reacciones adversas a medicamentos detectadas se asociaron en un 3,9% a la utilización de medicamentos autorizados y en un 95% a medicamentos prescritos fuera de ficha técnica, que representaron el 35% del total de medicamentos prescritos⁷.

Por todo ello, es necesario disponer de un mayor arsenal terapéutico para la población pediátrica, donde su seguridad y eficacia hayan sido correctamente estudiadas y aprobadas por las correspondientes agencias reguladoras permitiendo un uso correcto de medicamentos y para contrarrestar dichas limitaciones.

La creciente demanda de medicamentos seguros y eficaces en los centros hospitalarios pediátricos, pone de manifiesto la necesidad de conocer las características y situación actual los nuevos medicamentos autorizados para esta población en nuestro país, permitiendo un manejo más eficaz y seguro de los mismos, ofreciéndose para ello en este estudio una recopilación las nuevas autorizaciones en los pacientes pediátricos en los últimos años, como herramienta ágil de consulta.

El objetivo del presente estudio es analizar los nuevos medicamentos autorizados en indicaciones pediátricas, así como la situación actual en cuanto a su comercialización y financiación.

Métodos

Estudio observacional descriptivo de todos los medicamentos que incluyen indicación en la población, de enero de 2019 a marzo de 2022. Se analizaron las características de los nuevos medicamentos aprobados, tanto de aquellos medicamentos con estudios únicamente en la población pediátrica, como de aquellos que amplían su indicación en este grupo de población.

Como fuentes de información se utilizaron los boletines mensuales publicados por la Agencia Española del Medicamento que recogen información de interés sanitario en cuanto a cambios en la indicación de medicamentos ya autorizados, así como nuevos medicamentos, centrandose la recogida y análisis de datos en las indicaciones referentes a pediatría. La información relativa a la financiación de los medicamentos se consultó en el buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos del Ministerio de Sanidad al final del periodo de estudio (marzo de 2022).

Resultados

Las principales áreas de la medicina a las que pertenecían estos medicamentos fueron el tratamiento de enfermedades infecciosas (30%), oncohematología (10,83%), neumología (10%), neurología (9,16%), endocrinología (6,66%), dermatología (5,83%), metabólicas-genéticas (5%), reumatología (4,16%), medicina interna (4,16%), nefrología (3,33%), oftalmología (2,5%), digestivo (2,5%), alergología, (2,5%), psiquiatría (1,6%) y cardiología (1,6%).

Durante el periodo de estudio, 129 nuevos medicamentos incluyeron la indicación en pediatría; el 13,9% (n = 18) de ellos no están comercializados, 46,5% (n = 60) se encuentra en situación de no financiación, en estudio o sin petición de financiación y 4,6% (n = 6) están financiados para una determinada subpoblación pediátrica pero no para todas las indicaciones pediátricas que se incluyen en la ficha técnica. Teniendo en cuenta el tipo del medicamento, 52,7% (n = 68) son originales, 4,7% (n = 6) son genéricos, 38,8% (n = 50) son biológicos, 3,8% (n = 5) son biosimilares y finalmente de todos ellos, el 17,8% (n = 23) son medicamentos huérfanos.

El 57,36% (n = 74) de estos medicamentos obtienen la indicación pediátrica por extensión de la indicación en la población adulta, mientras que 42,64% (n = 55) la obtienen por ser nuevos medicamentos que ya incluyen sus estudios en población pediátrica.

Tabla 1
Medicamentos nuevos que ya incluyen indicación pediátrica y medicamentos con extensión de la indicación a pediatría

Medicamentos nuevos que incluyen indicación en pediatría		
Medicamento (especialidad farmacéutica)	Nuevas indicaciones	Comercializado/financiado
Abatacept (Orencia:sup)®	AJJP con MTX, ≥6 años, Respuesta insuficiente/intolerancia FAME y >1 anti-TNF	Si/Si
Adalimumab (Amsparity®)	Respuesta insuficiente/intolerancia FAME. AJJP activa ≥2 años; artritis asociada a entesitis ≥6 años; psoriasis en placas grave ≥4 años; hidradenitis supurativa moderada-grave ≥12 años; EC ≥6 años; uveítis no infecciosa ≥2 años	No/No
Adalimumab (Hukydra®)	Respuesta insuficiente/intolerancia FAME. AJJP activa ≥2 años; Artritis asociada a entesitis ≥6 años; psoriasis en placas grave ≥4 años; hidradenitis supurativa moderada-grave ≥12 años; EC ≥6 años; uveítis no infecciosa ≥2 años	Si/Si
Artesunato (Amivas®)	Malaria grave, tratamiento inicial	No/No
Avalglucosidasa alfa (Nexviadyme®)	Terapia de sustitución enzimática enfermedad Pompe	No/No
Baloxavir Marboxil (Xofluza®)	Tratamiento de la gripe no complicada y profilaxis postexposición ≥12 años	No/No
Berotralstat (Orladeyo®)	Prevención de recurrencias angioedema hereditario en >2 años	No/No
Cannabidiol (Epidiolex®)	Convulsiones asociadas al síndrome Lennox-Gastaut o Dravet, asociado a clobazam >2 años	Si/Si
Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®)	Profilaxis y tratamiento COVID-19 ≥12 años y ≥40 kg, sin oxígeno suplementario y mayor riesgo de progresión a enfermedad grave	Si/Estudio o sin petición financiación
Células autólogas CD34+ Codificantes del gen BA-T87Q-GLOBINA 1,2 – 20 + 106 células/ml dispersión para infusión (Zynteglo®)	≥12 años con beta-talasemia dependiente de transfusiones no β0/β0, sin donante HLA compatible	No/No
Citrato de Potasio/Hidrogenocarbonato de potasio (Sibnaya®)	Acidosis tubular renal >1 año	No/No
Cloruro de metilnionio (Proveblue)	Metahemoglobinemia aguda inducida por medicamentos o productos químicos, 0-17 años	Si/Si
Crisaborole (Staquis®)	Dermatitis atópica leve-moderada y afectación ≤40%, ≥2 años	No/No
Crizanlizumab (Adakveo®)	Prevención de crisis vasooclusivas recurrentes, ≥16 años con enfermedad de células falciformes	Si/Estudio o sin petición financiación
Cultivo celular autógeno de CD34+, enriquecido en células madre y células progenitoras hematopoyéticas transducidas ex vivo usando un vector lentivírico con el gen humano Arilsulfatasa A. (Libmeldy®)	LDM en niños con formas infantiles tardías o juveniles tempranas, sin manifestaciones clínicas de la enfermedad; en los niños con forma juvenil temprana, con manifestaciones clínicas tempranas de la enfermedad, que todavía pueden caminar de forma independiente y antes del inicio del deterioro cognitivo	Si/Estudio o sin petición financiación
Dihidrocloruro de Trientina (Cufence®)	Enfermedad de Wilson >5 años intolerantes a D-penicilamina	Si/Si
Dolutegravir/Lamivudina (Dovato®) 50 mg/300 mg	VIH-1 >12 años, ≥40 kg, sin resistencia a inhibidores de la integrasa o 3TC	Si/Si
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Kaftrio®)	En combinación con ivacaftor para FQ en ≥12 años, con la mutación F508del y mutación de función mínima en el gen CFTR	Si/Si
Entrectinib (Zoltyrek®)	Monoterapia; ≥12 años con tumores sólidos que expresan gen INTRK localmente avanzados o metastásicos o sin opción terapéutica	Si/No financiado por resolución
Etanercept (Nepexto®)	AJ en >2 años; Artritis psoriásica y Artritis con entesitis en >12 años; Psoriasis en placas grave en >6 años	No/No
Fenfluramina (Fintepla®)	En combinación, en las convulsiones asociadas al síndrome de Dravet; ≥2 años	Si/Estudio o sin petición financiación
Givosirán (Givlaari®)	Porfiria hepática aguda; ≥12 años	Si/No
Glucagón nasal (Baqsimi®)	Hipogluceia grave, ≥4 años con DM	Si/Si
Glucarpidasa (Voraxaze®)	Reducir la concentración plasmática tóxica de MTX en ≥28 días, con eliminación reducida o con riesgo de toxicidad	Si/Si (medicamentos extranjeros)
Hidrocortisona oral de liberación retardada (Plenadren®)	Hiperplasia adrenal congénita >12 años	Si/No financiado por resolución
Hidroxycarbamida (Xromi®)	Prevención de complicaciones vaso-oclusivas de la enfermedad de células falciformes; ≥2 años	No/No
Inmunoglobulina humana inespecífica (Hizentra®)	Terapia de sustitución en IDP	Si/Si
Imatinib (Koanaa®)	LMC Ph+ de diagnóstico reciente en no candidatos a TPH; en LMC Ph+ en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón alfa, o en fase acelerada o crisis blástica y en LLA Ph+ de diagnóstico reciente, integrado con QT	No/No
Indacaterol/ Furoato de mometasona (Atecura Breezhaler®/ Bemrist Breezhaler®); Guanfacina (Intuniv®) Larotrectinib (Vitrakvi®)	Mantenimiento del asma; ≥12 años, no controlado con terapias convencionales Terapia adyuvante en el TDAH En tumores sólidos con fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK) en enfermedad localmente avanzada, metastásica o resección quirúrgica de alta mortalidad y cuando sea única opción terapéutica	Si/Si Si/Si Si/No financiado por resolución
Lonapegsomatropina (Lonapegsomatropin Ascendis Pharma®)	Trastorno del crecimiento por hiposecreción de hormona de crecimiento ≥3 años	No/No
Lumasiran (Oxlumo®)	Hiperoxaluria tipo I	Si/Estudio o sin petición financiación
Melfalán (Phelinum®)	En altas dosis en MM, linfomas malignos, LLA y LMA, neuroblastoma infantil, cáncer de ovario y adenocarcinoma de mama	No/No
Obiltoximab (Obiltoximab SFL®)	Tratamiento, en combinación del carbunco pulmonar por <i>Bacillus anthracis</i> Profilaxis postexposición cuando las terapias alternativas no son apropiadas o no están disponibles	No/No
Onasemnogene Apeparvec (Zolgensma®)	AME 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico	Si/Si

Tabla 1 (Continuación)

Medicamentos nuevos que incluyen indicación en pediatría		
Medicamento (especialidad farmacéutica)	Nuevas indicaciones	Comercializado/financiado
Ácido cólico (Orphacol®)	clínico de AME tipo 1, o AME 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2	Si/Si
Oxibato de sodio (Xyrem®)	Déficit de 3β-hidroxi-Δ5-C27 esteroideo oxidoreductasa o Δ4-3-Oxosteroide-5β-reductasa en ≥1 mes	Si/Si
Pegvaliase (Palynziq®) inyectable	Narcolepsia con cataplejía, ≥7 años	Si/No financiado por resolución
Plerixafor (Mozobil®)	≥16 años con fenilcetonuria con control inadecuado de fenilalanina	Si/No financiado por resolución
Polvo desengrasado de cacahuete- Arachis Hypogaea L. (Palforzia®)	1-18 años, en combinación con G-CSF, para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a SP para el TAPH en linfoma o tumores sólidos malignos; o en determinadas circunstancias respecto al recuento de células recolectadas	Si/Si
Remdesivir (Veklury®)	4-17 años; alergia al cacahuete	No/No
Risdiplam (Evrysdi®)	COVID-19 +; ≥12 años; ≥40 kg, con neumonía, y oxígeno suplementario	Si/Si
Ruxolitinib (Jakavi®)	AME 5q en >2 meses con diagnóstico clínico de AME tipo 1, 2 o 3, o con una a 4 copias del gen SMN2	Si/Estudio o sin petición financiación
Somatrogón (Ngenla®)	EICH agudo o crónico en ≥12 años, con respuesta inadecuada a corticoides u otras terapias sistémicas	Si/No
Sotrovimab (Xevudy®)	Trastorno del crecimiento ≥3 años por hiposecreción de hormona de crecimiento	Si/Estudio o sin petición financiación
Tecovirimat (Tecovirimat Siga®)	COVID-19 y ≥12 años y ≥40 kg, sin oxígeno suplementario y mayor riesgo de progresión a enfermedad grave	Si/Estudio o sin petición financiación
Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®)	Viruela, viruela del mono y bovina, ≥13 kg y en complicaciones debidas a la replicación del virus <i>vacinnia</i> la tras vacunación	No/No
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)	Profilaxis preexposición COVID-19 + ≥12 años; 40 kg	Si/Estudio o sin petición financiación
Vacuna conjugada de los grupos meningocócicos A,C,W e Y (MenQuadfi®)	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en ≥12 años, con hemofilia A	Si/Si
Vacuna frente al Ebola: MVA-BN-FILO Multivalente, recombinante, no-replicativo (Mvabea®) y Vacuna frente al Ebola: Monovalente recombinante incapaz de replicar con vector AD26 que codifica la longitud completa de glicoproteína (GP) de Ebolavirus Zaire (Zabdeno®)	Inmunización activa ≥12 meses frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupos A, C, W e Y de <i>Neisseria meningitidis</i>	Si/Si
Vacuna para el cólera recombinante, viva, oral (Vaxchora®)	En combinación, en la inmunización activa para la prevención del virus de ebola en ≥1 año	Si/Estudio o sin petición financiación
Voxelotor (Oxbryta®)	Inmunización activa de la enfermedad por el vibrio <i>cholerae</i> serogrupo O1, en ≥6 años	Si/Si
Zanamivir (Dectova®)	En monoterapia/combinación con hidroxicarbamida en la Anemia hemolítica por la enfermedad de células falciformes; ≥12 años	No/No
	≥6 meses; gripe A o B complicada y potencialmente mortal cuando Zanamivir no es una opción	Si/No financiado por resolución
Medicamentos con extensión de la indicación a pediatría		
Medicamento (especialidad farmacéutica)	Nuevas indicaciones	Comercializado/Financiado
Glecaprevir/Pibrentasvir (Marivet®)	VHC +; 12–17 años	Si/Si
Tenofovir disoproxilol (Viread®)	VHB de 6–12 años con enfermedad hepática compensada activa	Si/Si
Liraglutida (Victoza®)	>10 años y en DM2 no controlados con dieta y ejercicio, metformina no es apropiada, en monoterapia/combinación	Si/Si
Ceftarolina (Zinforo®)	IPPBc y NAC	Si/Si para IPPBc, No para NAC
Dupilumab (Dupixent®)	Dermatitis atópica de moderada a grave, >12 años	Si/Si
Inmunoglobulina inespecífica intravenosa (Flebogamma®)	2–18 años con IDP con mala producción de anticuerpos; IDS en infección grave y recurrente, tratamiento ineficaz o fallo probado a PSAF o IgG <4 g/l; Enfermedad de Kawasaki junto a AAS; Polineuropatía DIC; Neuropatía MM	Si/Si
Ranibizumab (Lucentis®)	ROP con zona I (estadio 1+,2+,3 o 3+), zona II (estadio 3+) o ROP progresiva agresiva	Si/Si
Belimumab (Benlysta®)	>5 años en LES activo, anticuerpos positivos y alto grado de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar	Si/Si
Ivacaftor granulado (kalydeco®)	En ≥6 meses y ≥25 kg con FQ con la mutación clase III en el gen CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R	Si/No. FQ ≥2 años y <25 kg y todas esas mutaciones
Fidaxomicina (Difclir®)	Infección por <i>C. difficile</i> ≥12,5 kg. Granulado para suspensión oral en <18 años	Si/Si
Bedaquilina (Sirturo®)	MDR-TB, en combinación, 12–18 años y ≥30 kg	Si/No financiado por resolución
Ustekinumab (Stelara®)	Psoriasis en placas moderada- grave ≥6 años	Si/Si
Rituximab	Combinado con QT en ≥6 meses, con LBDCC, linfoma de Burkitt, LLA de células B maduras o linfoma tipo Burkitt en estadio avanzado no pretratados. Combinado con glucocorticoides en la inducción de la remisión de ≥2 años, con granulomatosis con poliangeitis (Wegener) y con poloangeitis microscópica, activa y grave	Si/Si

(Continúa)

Tabla 1 (Continuación)

Medicamentos nuevos que incluyen indicación en pediatría		
Medicamento (especialidad farmacéutica)	Nuevas indicaciones	Comercializado/financiado
Darunavir/Cobicistat (Rezolsta [®]) Cobicistat (Tybost [®])	VIH: ≥ 12 años y ≥ 40 kg VIH: como potenciador farmacocinético de atazanavir o darunavir, ≥ 12 años, con restricciones	Si/Si Si/Si
Etravirina (Intellece [®]) Conestat alfa (Ruconest [®]) Caplacizumab (Cablivi [®])	VIH-1: pretratados ≥ 2 años Crisis agudas de angioedema, ≥ 2 años En > 12 años y ≥ 40 kg, con de PTTa, junto con intercambio plasmático e inmunosupresión	Si/Si Si/Si Si/Si
Anidulafungina (Ecalta [®]) Ledispavir/Sofosbuvir (Harvoni [®]) Sofosbuvir (Sovaldi [®]) Ivacaftor (kalydeco [®])	Candidiasis invasiva, ≥ 1 mes VHC, ≥ 3 años VHC, ≥ 3 años, en combinación FQ y mutación R117H CFTR	Si/Si Si/No Si/No Si/No
Tedizolid (Sivextro [®]) Ixekizumab (Taltz [®]) Secukinumab (Cosentyx [®])	IPPB ≥ 12 años Psoriasis en placas moderada-grave, ≥ 6 años y ≥ 25 kg, candidatos a tratamiento sistémico Psoriasis en placas moderada-grave en ≥ 6 años candidatos a tratamiento sistémico	Si/Si Si/Si Si/Si
Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa [®]) Burosumab (Crysvita [®])	VHC, ≥ 6 años y ≥ 17 kg Hipofosfatemia ligada al cromosoma X, con signos de enfermedad ósea, 1-17 años	Si/Si Si/Si
Inmunoglobulina humana (HyQvia [®])	IDS con infecciones graves recurrentes, tratamiento antimicrobiano ineficaz y fracaso de anticuerpos inespecíficos (incapacidad de lograr un aumento de ≥ 2 veces en el título de anticuerpos IgG frente a polisacáridos neumocócicos y vacunas antigénicas polipeptídicas) o concentración de IgG en suero < 4 g/l	Si/Si
Ivacaftor (Kalydeco [®])	FQ, en monoterapia, > 6 años o > 25 kg y una de las siguientes mutaciones en el gen CFTR: R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R. En combinación con Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, en FQ en ≥ 12 años con la mutación F508del y mutación de función mínima en el gen CFTR	Si/Si
Lurasidona (Latuda [®]) Catridecacog (Novothirteen [®])	Esquizofrenia, ≥ 13 años Episodios de sangrado durante la profilaxis de rutina en todos los grupos	Si/Si Si/No financiado por resolución
Darunavir (Prezista [®]) Delamanid (Delyba [®]) Perampnel (Fycompa [®])	Coadministrado con Cobicistat en VIH, ≥ 12 años y ≥ 40 kg MDR-TB, en combinación, ≥ 30 kg, cuando no es posible otro tratamiento por resistencia o no tolerabilidad Tratamiento concomitante en Crisis de inicio parcial en ≥ 4 años y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en ≥ 7 años con epilepsia idiopática generalizada	Si/Si Si/Si Si/Si
Vacuna antigripal tetravalente (Flucelvax Tetra [®]) Ivacaftor (Kalydeco [®])	Profilaxis de la gripe, ≥ 2 años ≥ 4 meses y ≥ 25 kg con FQ y una de las siguientes mutaciones en el gen CFTR: R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R. En combinación con Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, en FQ en > 6 años con la mutación F508del y mutación de función mínima en el gen CFTR	Si/No financiado por resolución Si/No
Oxihidróxido sucroférrico (Velphoro [®]) Ceftazidima-avibactam (Zavicefta [®])	Control del fósforo sérico, ≥ 2 años con ERC en etapas 4–5 o en diálisis > 3 meses, en IIA e ITU complicadas, incluyendo pielonefritis, NAH, incluyendo la asociada a VM	Si/Si Si/No
Dupilumab (Dupixent [®])	Dermatitis atópica severa, 6–11 años, en candidatos a tratamiento sistémico	Si/Si
Adalimumab (Humira [®]) Lacosamida (Vimpat [®]) Dabigatrán (Pradaxa [®]) Dolutegravir (Tivicay [®]) Rivaroxabán (Xarelto [®])	CU moderada-grave, ≥ 6 años, y contraindicación/respuesta inadecuada al tratamiento convencional Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en ≥ 4 años TV y prevención de episodios tromboembólicos recurrentes en < 18 años VIH, > 4 semanas, > 3 kg TV y prevención de fenómenos tromboembólicos recurrentes en neonatos a término, y < 18 años, tras tratamiento inicial de ≥ 5 días con anticoagulantes parenterales	Si/Si Si/Si Si/No Si/No, ≥ 6 años Si/No
Bedaquilina (Sirturo [®]) Pembrolizumab (Keytruda [®])	MDR-TB, en combinación, > 5 años y ≥ 15 kg por resistencia/intolerancia a tratamiento de elección En ≥ 3 años, con LH en recaída o refractario, que no han respondido a un TAHP, tras ≥ 2 cuando el TAPH no es una opción de tratamiento	Si/No financiado por resolución Si/No
Cannabidiol (Epydiolex [®]) Ivacaftor (Kalydeco [®]) e Ivacaftor/Tezacaftor (Symkevi [®]) Liraglutida (Saxenda [®])	> 2 años, convulsiones asociadas a esclerosis tuberosa > 12 años con FQ con ≥ 1 mutación F508 del gen CFTR > 12 años, en el control del peso, en combinación con una dieta baja en calorías y actividad física, cumpliendo unos criterios de IMC	Si/No Si/Si Si/No financiado por resolución
Adalimumab (Humira [®])	Combinado con MTX en AIJP activa, 4–17 años y respuesta insuficiente ≥ 1 FAME o monoterapia cuando el tratamiento con MTX no sea posible	Si/Si
Óxido nítrico (INOMax [®])	Junto con ventilación asistida y otros agentes adecuados en la HAP peri- y post- cirugía cardiaca, 0–17 años	Si/Si
Sildenafil (Revatio [®])	HAP primaria o asociada a enfermedad cardiaca congénita, 1–17 años	Si/Si

Tabla 1 (Continuación)

Medicamentos nuevos que incluyen indicación en pediatría		
Medicamento (especialidad farmacéutica)	Nuevas indicaciones	Comercializado/financiado
Delamanid (Delyba®)	MDR-TB en combinación, ≥ 10 kg, por resistencia/intolerancia a tratamiento de elección	Si/Si
Ravulizumab (Ultomiris®)	≥ 10 kg con HPN en hemodiálisis con enfermedad activa o estable tras el tratamiento con eculizumab ≥ 6 meses	Si/Si
Ambrisentán (Volibris®)	HAP clase funcional II-III OMS, 8-18 años	Si/Si
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®)	VHC +; ≥ 12 años, ≥ 30 kg	Si/No
Mepolizumab (Nucala®)	Granulomatosis eosinofílica remitente-recurrente o refractaria con poliangitis ≥ 6 años	Si/No
Elbasvir/Grazoprevir monohidrato (Zepatier®)	VHC +; ≥ 12 años, > 30 kg	Si/Si
Dapagliflozina (Edistride/Forxiga®)	DM2 mal controlada, > 10 años en combinación con dieta y ejercicio	Si/No
Inmunoglobulina humana inespecífica (Hizentra®)	Terapia sustitutiva en IDS con infecciones graves, tratamiento antibiótico ineficaz y fracaso de anticuerpos específicos, o nivel sérico de Ig G < 4 g/l	Si/No
Evolocumab (Repatha®)	> 10 años con hipercolesterolemia familiar homo/heterocigótica	Si/No
Vacuna tetravalente dengue (Dengvaxia®)	Profilaxis dengue por serotipos 1,2,3, y 4; ≥ 6 años, con infección previa confirmada	No/No
Sofosbuvir/Velpatasvir (Eplclusa®)	VHC; > 3 años	Si/No
Tezacaftor/Ivacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)	En combinación con ivacaftor en FQ en ≥ 6 años con ≥ 1 mutación F508del en el gen CFTR	Si/No
Ivacaftor (Kalydeco®)	En combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, en FQ en ≥ 6 años, con la mutación F508del y mutación de función mínima en el gen CFTR	Si/No
Posaconazol (Noxafil®)	≥ 2 años: aspergilosis, fusariosis, cromoblastomycosis y coccidioidomycosis, refractarios o intolerantes a antifúngicos de primera elección. Pacientes que estén recibiendo QT de remisión-inducción para LMA o SMD o receptores de TPH con terapia inmunosupresora con alto riesgo de desarrollar IFI	Si/Si
Brivaracetam (Briviact®)	Terapia concomitante en las crisis epilépticas de inicio parcial, ≥ 2 años	Si/No. ≥ 4 años Si
Dupilumab (Dupixent®)	6-11 años con asma grave y eosinofilia y/o elevada fracción de FeNO exhalado no controlados con corticosteroides inhalados	Si/No. ≥ 12 años si
Lacosamida (Lacosamida UCB®, Vimpat®)	> 2 años en monoterapia de las crisis epilépticas de inicio parcial	Si/No. ≥ 4 años Si
Dimetilfumarato (Tecfidera®)	EM remitente-recurrente, ≥ 13 años	Si/Si
Doravirina/Lamivudina/Tenofovir disoproxilo fumarato (Delstrigo®)	≥ 12 años y ≥ 35 kg, VIH-1 +, sin resistencia a NNTRI, 3TC o TDF, y toxicidad que impida el uso de otros regímenes que no contengan TDF	Si/No financiado por resolución
Doravirina (Pifeltro®)	TAR en combinación, ≥ 12 años y ≥ 35 kg, VIH-1 +, sin resistencia a NNRTI	Si/Si
Vacuna contra el ARNM COVID-19 modificada con nucleósidos (Spikevax®)	Profilaxis COVID-19, ≥ 6 años	Si/Estudio o sin petición financiación
Ruxolitinib (Jakavi®)	EICH, ≥ 12 años, con respuesta inadecuada a corticosteroides u otras terapias sistémicas	Si/No

AII: artritis idiopática juvenil; AIJP: artritis idiopática juvenil poliarticular; AME: atrofia muscular espinal; ASS: Ácido Acetilsalicílico; CU: Colitis Ulcerosa; DM: Diabetes Mellitus; EC: Enfermedad de Crohn; EICH: Enfermedad Injerto contra Huésped; EM: Esclerosis Múltiple; ERC: Enfermedad Renal Crónica; FeNO: óxido nítrico; FQ: Fibrosis Quística; G-CSF: factores estimulantes de colonias de granulocitos; HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar; HPN: Hemoglobinuria Paroxística Nocturna; IDP: Inmunodeficiencia Primaria; IDS: Inmunodeficiencia Secundaria; IFI: Infección Fúngica Invasiva; IIA: infección intraabdominal; IPPB: Infección de piel y partes blandas; ITU: Infección del Tracto Urinario; LBDCG: Linfoma B difuso de células grandes; LDM: Leucodistrofia Metacromática; LES: Lupus Eritematoso Sistémico; LH: Linfoma de Hodgkin; LLA: Leucemia Linfocítica Aguda; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LMC: Leucemia Mieloide Crónica; MDR-TB: Multi drug resistant Tuberculosis; MM: Mieloma Múltiple; MTX: metotrexato; NAC: Neumonía asociada a la Comunidad; NAH: Neumonía Adquirida en el Hospital; NNRTI: Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa; PTA: Púrpura Trombocitopénica adquirida; QT: quimioterapia; ROP: Retinopatía del Prematuro; SMD: Síndrome mielodisplásico; SP: Sangre Periférica; TAPH: Trasplante autógeno de Progenitores Hematopoyéticos; TAR: Tratamiento antirretrovírico; TDAH: Trastorno de déficit de atención; TV: trombosis venosa; VHB: Virus Hepatitis B; VHC: Virus Hepatitis C; VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana; VM: Ventilación Mecánica; 3TC: Lamivudina.

En la **tabla 1** se incluyen los medicamentos nuevos con indicación pediátrica y aquellos con extensión de la indicación.

Si comparamos los datos de nuestro período de estudio con los 3 años previos en nuestro país, en el año 2016 obtuvieron indicación en pediatría un total de 34 medicamentos (13 de nueva aprobación y 21 por extensión de la indicación), en 2017 se produjo un incremento del 14,7% en el número de medicamentos (18 nuevos y 21 por extensión) y en el año 2018 un incremento del 32,4% con respecto a 2016, incluyendo 23 medicamentos de nueva aprobación y 22 por extensión de su indicación. Entre 2019 y los primeros meses de 2022, 129 medicamentos obtuvieron indicación en pediatría (74 de nueva aprobación y 55 por extensión de la indicación).

Discusión

El empleo de medicamentos en los pacientes pediátricos en España y en Europa conlleva gran variabilidad de situaciones legales administrativas en la adquisición y financiación de medicamentos. Es frecuente la prescripción y administración de medicamentos sin

estudios de eficacia-seguridad, es decir, sin indicación pediátrica en la ficha técnica. Esto no siempre supone un empleo inadecuado de los medicamentos, pues en la mayoría de los casos su utilización está avalada por una gran experiencia clínica, respaldada por la evidencia científica y se manejan en el marco de protocolos estandarizados.

Esta diversidad plantea un reto para los pediatras y farmacéuticos de referencia pediátricos, obligándoles a conocer la situación particular de cada medicamento, trámites necesarios en cumplimiento de la normativa vigente, así como la responsabilidad médico-legal del uso no autorizado en los niños (ensayos clínicos o medicamentos en uso compasivo) poniendo de manifiesto la necesidad de fomentar el estudio de medicamentos en esta población que proporcionen a los sanitarios herramientas para tratar a los pacientes pediátricos de forma segura y eficaz.

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran una tendencia al alza en la autorización de indicaciones terapéuticas en la población pediátrica, aunque es preciso agilizar y superar las barreras en lo que se refiere a financiación y comercialización para facilitar el acceso. Aunque predominan los ensayos clínicos de medicamentos ya

aprobados para adultos que dan lugar a extensiones de la indicación, cada vez son más los medicamentos de nueva incorporación que ya incluyen sus ensayos clínicos y por tanto, su posible indicación en pediatría.

Por otro lado, la creciente complejidad de la terapéutica pediátrica hace cada vez más evidente la necesidad de disponer en los hospitales pediátricos de un servicio de farmacia que trabaje de forma constante y proactiva con el objetivo de disponer de protocolos consensuados y aprobados por los órganos colegiados (comisiones de uso racional y farmacia) para dar cobertura y agilizar los procedimientos en terapéutica pediátrica.

El incremento en la disponibilidad de la población pediátrica de medicamentos con indicación autorizada es cada vez mayor; no obstante, es preciso también agilizar y superar las barreras en lo que se refiere a financiación y comercialización para que el acceso de esta población a medicamentos seguros y eficaces sea más fácil.

Aportación a la literatura científica

El presente estudio aporta información relevante en relación a poner de manifiesto el esfuerzo llevado a cabo en investigación de nuevos fármacos y adecuación de uso de los ya aprobados para la población pediátrica, en respuesta a los cambios en la legislación europea en torno al desarrollo de medicamentos de uso en esta población. Con este estudio constatamos esta realidad, la analizamos y la compartimos con todos los profesionales interesados, especialmente con los pediatras.

Financiación

Sin financiación

Declaración de Autoría

La concepción y el diseño del trabajo ha sido idea de Lucía Yunquera Romero y Carmen Gallego Fernández. De la recogida de datos y análisis se ha encargado Juan Diego Paradas Palomo. La escritura del artículo ha sido realizada por los 3 autores; Lucía Yunquera Romero se ha encargado fundamentalmente de la introducción y métodos, Juan

Diego Paradas Palomo ha redactado los resultados y Carmen Gallego Fernández la discusión. Finalmente, el trabajo ha sido revisado por los 3 autores.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

El presente trabajo no ha sido previamente presentado en ningún congreso ni reunión científica.

Agradecimientos

Al Grupo de trabajo Español de Farmacia Pediátrica de la SEFH.

Bibliografía

1. Reglamento (CE) n o 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n o 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n o 726/2004. [consultado Oct 2022]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2006-82668>
2. Report European Commission. Prepared by the European Medicines Agency and its Paediatric Committee. State of Paediatrics Medicines in the EU-10-years of the EU Paediatric Regulation; 26 October 2017 [consultado Oct 2022]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childrensmedicines_report_en.pdf.
3. Bouquet E, Star K, Jonville-Bera AP, Durrieu G. Pharmacovigilance in pediatrics. *Therapie*. 2018;73:171–80. doi: [10.1016/j.anpedi.2020.12.008](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.12.008).
4. García López I, Fuentes Ríos JE, Manrique Rodríguez S, Fernández Llamazares CM. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86:28–36 [consultado Nov 2022]. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-utilizacion-medicamentos-condiciones-off-label-unlicensed-articulo-S1695403316300017>.
5. Spanish Pediatric Clinical Trials Network (RECLIP). [consultado 1 Nov 2022]. Disponible en: <http://www.reclip.org/>.
6. Report to the European Commission. EMA/795830/2015. Human Medicines Research and Development Support Division. [consultado Oct 2022]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2015_annual_report.pdf.
7. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children EMEA. [consultado Nov 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/evidence-harm-label-unlicensed-medicines-children_en.pdf.