



Bruselas, 26.10.2017  
COM(2017) 626 final

**INFORME DE LA COMISIÓN AL PARLAMENTO EUROPEO Y AL CONSEJO**

**La situación de los medicamentos pediátricos en la UE a los diez años del Reglamento  
pediátrico**

## 1. INTRODUCCIÓN

Existe hoy en día un amplio consenso en cuanto a que los niños merecen el acceso a medicamentos que han sido específicamente desarrollados e investigados para su uso en pacientes jóvenes. Sin embargo, hasta hace poco, el desarrollo y el ensayo de medicamentos pediátricos no era nada satisfactorio. Muchos de los medicamentos utilizados en pediatría se recetaban y administraban sobre la base de la propia experiencia de los médicos, y no de los resultados de la investigación clínica. Además, a menudo los medicamentos no estaban disponibles en una forma farmacéutica adecuada para los niños. Los pediatras tenían que recurrir a medicamentos autorizados para adultos y adaptar su dosis y forma farmacéutica, por ejemplo, triturando comprimidos para adultos con el fin de utilizar solo una parte. Este uso no contemplado de los medicamentos para adultos conlleva el riesgo de ineficacia o de efectos adversos en los niños. Efectos secundarios que quizá no afecten a los adultos pueden ser importantes y graves en los niños.

Los estudios sugieren que en muchos ámbitos terapéuticos el uso para una indicación no autorizada está muy extendido, y supera a menudo el 50 %. La vacunación infantil era una notable excepción, y constituye una de las historias de éxito de la medicina moderna.

Existen varios motivos por los que se ha descuidado en gran medida el desarrollo de los medicamentos pediátricos. Hasta los años 1980, se argumentaba a menudo que había que proteger a los niños de la investigación clínica por razones éticas. Desde entonces, se ha producido un cambio gradual hacia el consenso actual de que los niños merecen el mismo nivel de asistencia sanitaria que cualquier otro grupo de edad, incluida la prescripción de medicamentos basada en pruebas. Otro factor que explica por qué las empresas se abstuvieron de invertir de forma proactiva en este sector son las consideraciones económicas. El hecho de que los niños crezcan y maduren supone que no constituyen un subgrupo uniforme. Las necesidades y las características biológicas y fisiológicas de los neonatos son muy distintas de las de los adolescentes. Por tanto, suele ser necesaria una investigación adicional apropiada a la edad, por lo que el proceso de desarrollo de medicamentos pediátricos es aún más complejo.

El Reglamento pediátrico<sup>1</sup> («el Reglamento») fue adoptado para hacer frente a este problema. Se consideró necesaria una intervención legislativa, a fin de revertir las tendencias anteriores. La base de la legislación fue una consulta y un proceso de debate que duró varios años. También se inspiró en la evolución de la situación en los Estados Unidos, donde se habían puesto en marcha planteamientos legislativos para abordar el desarrollo de medicamentos pediátricos a finales de los años 1990.

En 2017 se cumple el décimo aniversario del Reglamento. De conformidad con su artículo 50, apartado 3, el presente informe da cuenta de sus logros, tanto en términos económicos como de salud pública y presenta un análisis sobre la medida en que se han cumplido sus objetivos. Aunque una década permite obtener una base de datos muy completa de experiencia, sigue siendo un período de tiempo relativamente corto teniendo en cuenta los prolongados ciclos de desarrollo de los medicamentos, que a menudo se acercan a una década.

---

<sup>1</sup> Reglamento (CE) n.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico (DO L 378 de 27.12.2006, p. 1).

Este informe se basa en un informe decenal elaborado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y su Comité Pediátrico<sup>2</sup>, un estudio externo sobre el impacto del Reglamento encargado por la Comisión<sup>3</sup>, una consulta pública y los debates con los Estados miembros, el Parlamento Europeo<sup>4</sup>, pacientes, empresas, partes interesadas y socios externos con respecto a sus experiencias sobre el impacto del Reglamento.

## 2. EL REGLAMENTO PEDIÁTRICO

El Reglamento se estructura en torno a tres objetivos principales:

- fomentar y permitir la alta calidad de la investigación relacionada con el diseño de medicamentos pediátricos;
- garantizar a largo plazo que la mayoría de los medicamentos que se administran a la población pediátrica hayan sido específicamente autorizados para ese uso en las formas farmacéuticas adecuadas a la edad; y
- incrementar la calidad y la disponibilidad de la información sobre los medicamentos que se administran a la población pediátrica.

Para alcanzar estos objetivos, el Reglamento establece un sistema de obligaciones, recompensas e incentivos, y pone en marcha una serie de medidas que garantizan que los medicamentos sean periódicamente investigados, desarrollados y autorizados para cubrir las necesidades terapéuticas de la población pediátrica. Se basa en la simple idea de que una empresa debe estar obligada a examinar cada medicamento que desarrolla para su uso potencial en la población pediátrica, aumentando de forma progresiva así el número de medicamentos con indicaciones pediátricas.

El Reglamento obliga a las empresas a que lleguen a un acuerdo con la EMA en una fase temprana del desarrollo de un programa de investigación y desarrollo pediátrico («plan de investigación pediátrica»). El Reglamento tiene un impacto directo sobre el gasto en investigación y desarrollo de las empresas, pues impone una inversión en investigación pediátrica. Si alguna empresa no cumple el acuerdo, podría bloquearse la correspondiente autorización de comercialización (para adultos). Por lo tanto, el Reglamento va más allá de los mecanismos creados por la legislación en materia de medicamentos para enfermedades poco comunes (en lo sucesivo, «Reglamento sobre medicamentos huérfanos»)<sup>5</sup>, que solo ofrece incentivos para las empresas.

La obligación establecida en el Reglamento se complementa con otras medidas, en particular:

---

<sup>2</sup> 10-year report to the European Commission – General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation.

<sup>3</sup> Technopolis, Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives, 2017.

<sup>4</sup> Resolución del Parlamento Europeo, de 15 de diciembre de 2016, sobre el Reglamento sobre medicamentos pediátricos.

<sup>5</sup> Reglamento (CE) n.º 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos (DO L 18 de 22.1.2000, p. 1).

- un sistema de dispensas para medicamentos que no sea probable que beneficien a la población pediátrica y un sistema de aplazamientos en relación con el calendario de las medidas del plan de investigación pediátrica que se han de llevar a cabo;
- una recompensa por cumplimiento de la obligación: una prórroga de seis meses del certificado complementario de protección<sup>6</sup>;
- una recompensa específica para los medicamentos huérfanos: un plazo suplementario de dos años de exclusividad comercial adicionales a los 10 años concedidos en virtud del Reglamento sobre medicamentos huérfanos;
- un nuevo tipo de autorización de comercialización, la autorización de comercialización para uso pediátrico, para incentivar el desarrollo de nuevas indicaciones pediátricas para medicamentos no protegidos por una patente;
- un comité de expertos, el Comité Pediátrico, en el seno de la EMA; y
- un sistema de asesoramiento científico de la EMA, gratuito para la industria.

Además, el Reglamento promueve una información e investigación de alta calidad a través de otras medidas, tales como:

- una red europea de redes de investigadores y centros de ensayo que llevan a cabo la investigación pediátrica (Enpr-EMA);
- un inventario europeo de las necesidades terapéuticas pediátricas;
- una base de datos pública de estudios pediátricos; y
- la obligación de que las empresas presenten los estudios pediátricos existentes sobre medicamentos autorizados para su control por parte de las autoridades reguladoras.

Uno de los logros indiscutibles del Reglamento es atraer más atención e inversión financiera para el desarrollo de medicamentos pediátricos. Básicamente se fuerza a las empresas a establecer una infraestructura pediátrica y desarrollar competencias para garantizar la adecuada capacidad de investigación pediátrica que respalde su desarrollo de medicamentos.

En 2013, la Comisión publicó un primer informe relativo al impacto del Reglamento y concluía que existen algunos signos prometedores de avance<sup>7</sup>. No obstante, constató que, dada la duración del desarrollo de los medicamentos, tendrán que pasar al menos 10 años para adquirir una comprensión completa de la situación.

El artículo 50, apartado 3, del Reglamento obliga a la Comisión a publicar un segundo informe en 2017. El segundo informe debe examinar asimismo la conveniencia de modificar el Reglamento.

---

<sup>6</sup> Reglamento (CE) n.º 469/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo de 2009, relativo al certificado complementario de protección para los medicamentos (DO L 152 de 16.6.2009, p. 152).

<sup>7</sup> «Mejores medicamentos pediátricos — Del concepto a la realidad», COM(2013) 443.

### 3. MÁS MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS

Las cifras indican que el Reglamento ha tenido un impacto considerable en el desarrollo de medicamentos pediátricos en la UE. Las empresas farmacéuticas consideran ahora que el desarrollo de medicamentos pediátricos es una parte integrante del desarrollo general de los medicamentos, incluso aunque algunas de ellas siguen considerando que la investigación pediátrica es una obligación normativa en lugar de una exigencia empresarial.

Entre 2007 y 2016 se autorizaron más de 260 nuevos medicamentos pediátricos (nuevas autorizaciones de comercialización y nuevas indicaciones), la mayoría de ellos con relación a las disposiciones del Reglamento. El número de planes de investigación pediátrica (PIP) aprobados pasó de 1 000 en 2017, de los cuales se habían completado 131 a finales de 2016. Existe una clara tendencia al alza en el número de PIP finalizados, con más del 60 % en los últimos tres años. Además, las evaluaciones por parte de las autoridades competentes de estudios pediátricos realizados con anterioridad al Reglamento (artículo 45) han contribuido a consolidar las pruebas existentes y a complementar la información sobre los medicamentos con datos pediátricos.

Una comparación de la situación antes y después de la entrada en vigor del Reglamento demuestra un claro efecto positivo en términos de nuevos medicamentos autorizados. Lo mismo puede decirse de las comparaciones a escala internacional entre sistemas jurídicos con y sin legislación pediátrica específica: los sistemas jurídicos con disposiciones legislativas en vigor tienen un número significativamente más elevado de nuevos medicamentos pediátricos.

El análisis cuantitativo anterior muestra claros avances. Esas cifras de producción también están en consonancia con las expectativas, teniendo en cuenta que la comercialización de un medicamento puede tardar hasta 10 años, lo cual pone de manifiesto el cambio incremental que supone el Reglamento.

Al mismo tiempo, la emisión de una autorización de comercialización o la adición de información pediátrica en las autorizaciones de comercialización existentes no se traduce de forma automática en la disponibilidad inmediata del medicamento para todos los pacientes pediátricos en la UE. Esto puede deberse a las decisiones de reembolso pendientes a escala nacional o los hábitos de prescripción, en el caso de que los médicos no cambien directamente a los medicamentos recientemente autorizados. En respuesta a una encuesta que sirvió de base para el presente informe<sup>8</sup>, la mayoría de los encuestados estimaba que el aumento de medicamentos disponibles oscilaba entre el 5 y el 10 %. En lo que respecta a los hábitos de prescripción, el 58 % de los encuestados indican que los facultativos recetan cada vez más medicamentos aprobados en función de su indicación pediátrica autorizada, como resultado del Reglamento. Esto demuestra una tendencia positiva, pero también constata cierta inercia. La reducción del uso no indicado en pediatría no depende únicamente en última instancia de la existencia de más medicamentos pediátricos disponibles, sino de la disponibilidad real y su uso de cabecera.

En este contexto, se observa que las empresas suelen aplicar un lanzamiento escalonado de nuevos medicamentos, con la consecuencia de que se retrasa su llegada al mercado en

---

<sup>8</sup> Estudio de Technopolis, capítulo 5.

toda la UE. Esto no puede evitarse por completo aunque el Reglamento incluye varios instrumentos para garantizar que, una vez se haya completado el PIP y se haya autorizado el medicamento pediátrico, se comercialice. Por ejemplo, la recompensa correspondiente al certificado complementario de protección en virtud del artículo 36 solo se concede si el medicamento está autorizado en todos los Estados miembros. El artículo 33 contempla asimismo una obligación de comercialización del medicamento en un plazo de dos años desde la fecha en la que se autoriza una nueva indicación pediátrica.

La disponibilidad puntual de medicamentos pediátricos puede verse afectada asimismo por el retraso en la finalización de los estudios pediátricos con respecto a la finalización y la autorización del correspondiente medicamento para adultos. El Reglamento incluye disposiciones para el aplazamiento del comienzo o de la finalización de algunas o todas las medidas previstas en un plan de investigación pediátrica (artículo 20) a fin de garantizar que la investigación solo se lleve a cabo cuando sea seguro y ético hacerlo. Por otro lado, se trata de evitar bloquear o retrasar la autorización de medicamentos para la población adulta.

La experiencia demuestra que el aplazamiento es un instrumento al que se recurre con frecuencia. En la práctica, casi todos los PIP de nuevos medicamentos que están vinculados al desarrollo para adultos incluyen un aplazamiento de una o más medidas. En principio, el aplazamiento es un instrumento útil y adecuado, y no existen pruebas de que los requisitos pediátricos hayan retrasado la tramitación de solicitudes de medicamentos para adultos. Sin embargo, el Comité Pediátrico ha admitido en algunos casos aplazamientos muy prolongados, lo cual puede ser causa de frustración entre médicos y pacientes, especialmente si supone que un medicamento pediátrico prometedor no estará disponible hasta años después de que se complete la autorización para adultos. Por otra parte, si se retrasa el inicio de un ensayo pediátrico hasta después de obtener la autorización para adultos, la experiencia demuestra que es más difícil la incorporación de pacientes a los ensayos pediátricos. Es posible que los padres no perciban el valor añadido de consentir que su hijo participe en una investigación clínica si ya se puede usar el medicamento para adultos en la población pediátrica (en uso no indicado). En algunos casos los aplazamientos estaban relacionados con el retraso en la presentación de un plan de investigación pediátrica. Aunque existe una tendencia a la baja en retrasos de presentación (actualmente entre el 10 y el 20 %), la aceptación del aplazamiento en tales casos puede requerir un examen más minucioso para evitar que estos retrasos se produzcan en detrimento de un progreso rápido en terapias pediátricas.

Ante esta situación, la EMA y su Comité Pediátrico han iniciado un examen de las prácticas anteriores, a fin de garantizar la coherencia y evitar los aplazamientos significativos. En vista de la evolución de la ciencia, puede argumentarse que aceptar largos aplazamientos equivale a cuestionar el beneficio terapéutico significativo del desarrollo de medicamentos con respecto a los tratamientos pediátricos existentes. En estos casos, el valor añadido de los estudios pediátricos podría ser marginal. Además, los largos aplazamientos pueden afectar a la aplicabilidad de los requisitos pediátricos, así como a la disponibilidad de recompensas, especialmente si el aplazamiento finaliza una vez haya vencido el periodo de protección del medicamento.

#### **4. MEJORES MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS**

En los últimos 10 años, se han registrado algunos progresos considerables en la disponibilidad de medicamentos pediátricos en determinados campos terapéuticos gracias

al Reglamento. A menudo se citan como principales ejemplos los de las enfermedades infecciosas o la reumatología. Este importante aumento de nuevos tratamientos pediátricos con enfermedades reumatológicas tras la conclusión de PIP ha transformado un sector anteriormente descuidado.

Al mismo tiempo, esta evolución positiva no sigue un plan estratégico sino que suele estar vinculada a desarrollos en los mercados para adultos. En el punto de partida para la mayor parte de los PIP se encuentra un programa de investigación y desarrollo del correspondiente medicamento para adultos, por lo cual los avances en el ámbito pediátrico dependen del calendario de las empresas y se ven afectados por las perspectivas de ingresos en un segmento de mercado específico. Cuando las necesidades terapéuticas de adultos o las expectativas de mercado se solapan con las necesidades pediátricas, los niños se benefician directamente. En cambio, existen muchas enfermedades que son biológicamente distintas en adultos y en niños, en las que difiere la carga de morbilidad, o que solo existen en la población pediátrica. Es justo en estas enfermedades cuando el mecanismo introducido por el Reglamento a menudo se enfrenta a realidades científicas, clínicas o de mercado.

Esto funciona en ambos sentidos. Un ejemplo reciente en el que una ola de nuevos desarrollos para adultos puede conllevar el riesgo de sobrecargar el sistema es la diabetes de tipo 2, una enfermedad que se caracteriza por su creciente prevalencia entre adultos desde la década de los 1980. En los últimos años, muchas empresas se han venido centrando en este ámbito terapéutico, lo que ha generado gran actividad y un creciente caudal de nuevos medicamentos. Esas olas se traducen de forma paralela en un incremento de los programas de investigación pediátrica, aunque –cuando se observa desde la perspectiva de las necesidades terapéuticas– un menor número de estos hubiera sido suficiente, dado que la diabetes de tipo 2 sigue siendo relativamente rara en niños. El desajuste entre la carga de morbilidad en las poblaciones adulta y pediátrica puede también dar lugar a problemas de viabilidad en cuanto a la realización de ensayos pediátricos, pues sencillamente es posible que no haya suficientes pacientes jóvenes para su inclusión en estudios de investigación pediátrica. Para resolver estos problemas se ha sugerido que las empresas deberían iniciar una investigación en colaboración para aprovechar mejor el conjunto limitado de pacientes. Sin embargo, las empresas son reticentes, sobre todo si se trata de avances con posibles medicamentos de gran venta en adultos. Al mismo tiempo, el Comité Pediátrico no se encuentra en situación de asignar prioridades entre los PIP en el mismo ámbito terapéutico. Suele ser una situación paradójica, pues únicamente los resultados de los ensayos clínicos pueden informar al Comité Pediátrico sobre su elección respecto a qué componentes pueden ofrecer los resultados más prometedores en la población pediátrica. No obstante, la intervención del Comité Pediátrico y la aprobación de un plan de investigación pediátrica suelen tener lugar antes de que estos resultados estén disponibles, pues la finalidad de un PIP es identificar y aprobar los estudios que deben llevarse a cabo.

En el otro extremo de la escala se encuentran las enfermedades que son exclusivas de la población pediátrica, en las que el desarrollo pediátrico depende por lo general de la decisión estratégica de una empresa que invierte en ese ámbito con independencia de cualquier programa para adultos en curso. Esto es particularmente cierto en el caso de las enfermedades raras en niños, como el cáncer infantil.

Un análisis de los PIP aprobados muestra, de forma tranquilizadora, que abarcan una amplia gama de ámbitos terapéuticos, con las enfermedades infecciosas (12 %), la oncología (10 %) y las enfermedades relacionadas con la endocrinología y el

metabolismo (9 %) en los primeros lugares, si bien no hay ninguno en especial que predomine especialmente sobre los demás. En general, este es un buen signo que demuestra que las actividades pediátricas abarcan una amplia gama de enfermedades. Sin embargo, un elevado número de PIP aprobados no se traduce automáticamente en un elevado número de PIP finalizados. En la actualidad, los ámbitos con mayor número de PIP finalizados son inmunología/reumatología (14 %), las enfermedades infecciosas (14 %), las enfermedades cardiovasculares y las vacunas (10 % cada una), con la oncología y las enfermedades relacionadas con la endocrinología y el metabolismo alcanzando únicamente el 7 % de los PIP finalizados. Además, el desarrollo en términos de PIP aprobados y finalizados no se corresponde necesariamente con la carga de morbilidad pediátrica, que subraya el hecho de que el desarrollo de la medicina pediátrica se ve a menudo impulsada por el desarrollo para adultos. Las posibilidades de que el Reglamento dirija las actividades hacia determinados ámbitos terapéuticos son limitadas. Se trata de un factor importante, pero el impacto cualitativo sigue siendo dependiente de las fuerzas del mercado, los motores del crecimiento y las consideraciones estratégicas de las empresas.

En el debate sobre las necesidades pediátricas, la oncología pediátrica se utiliza a menudo como estudio de caso de los avances insuficientes en un ámbito de gran necesidad pediátrica no satisfecha. Aunque el cáncer infantil es raro, sigue siendo la causa principal de fallecimiento por enfermedad tras la primera infancia pese a la mejora en las tasas de supervivencia para algunos tipos de cáncer en las últimas décadas.

El debate sobre la oncología pediátrica está a menudo vinculado al concepto de dispensa establecido en el artículo 11 del Reglamento, que dispone que no se aplica la obligación de presentar un PIP en el caso de medicamentos o clases de medicamentos específicos en determinadas circunstancias. Ocurre así cuando es probable que un medicamento no sea eficaz o sea nocivo para la población pediátrica, o no presenta una ventaja terapéutica significativa con respecto a los tratamientos existentes. La obligación también se deja de aplicar si la enfermedad o afección a cuyo tratamiento está destinado el medicamento solo se da en adultos.

La dispensa tiene por objeto evitar investigaciones innecesarias o incluso no éticas y enmarcar correctamente el alcance de las obligaciones, y se considera un instrumento adecuado. Entre 2007 y 2016, la EMA concedió algunas dispensas de clase y 486 dispensas para medicamentos específicos con respecto al uso de un medicamento en una o varias afecciones. Sin embargo, aunque en general suele ser apropiado no aplicar estudios pediátricos si la enfermedad objetivo no existe en la población pediátrica, no se puede excluir que el compuesto no sea beneficioso para los niños, aunque sea en una afección distinta. Por ejemplo, aunque que muchos cánceres infantiles comparten similitudes biológicas con cánceres de adultos, se desarrollan en distintos órganos y, por tanto, se suelen considerar afecciones distintas. Por consiguiente, una empresa podrá tener derecho a una dispensa aunque el mecanismo de acción del compuesto desarrollado para adultos y su objetivo molecular puedan ser también eficaces para tratar determinados cánceres infantiles.

En los últimos años se ha producido un aumento de comercialización de fármacos innovadores para el tratamiento del cáncer en adultos, con algunos medicamentos novedosos, lo cual da lugar a mejores opciones de tratamiento y la mejora de los resultados para pacientes así como mejores tasas de supervivencia. En la actualidad, el tratamiento del cáncer representa la categoría más importante de nuevos medicamentos,



teniendo también en cuenta su potencial de ingresos, y se prevé que continúe transformando el panorama terapéutico<sup>9</sup>.

Apenas una cuarta parte de todos los medicamentos que actualmente se encuentran en una fase avanzada de desarrollo son terapias contra el cáncer. Un indicador que refleja el mantenimiento de un elevado nivel de interés en el desarrollo de fármacos contra el cáncer es también el Reglamento sobre medicamentos huérfanos, en el que las terapias contra el cáncer pertenecen a las afecciones declaradas huérfanas con mayor frecuencia y que revelan una tendencia hacia medicamentos más especializados<sup>10</sup>. Sin embargo, este ritmo de los avances observados en las terapias para adultos está lejos de tener un reflejo en los pacientes pediátricos. En el caso de algunos cánceres infantiles, los medicamentos más utilizados se remontan a la década de los 1990, si es que existen siquiera.

Al mismo tiempo, el Reglamento ha tenido un impacto y ha dado lugar a la autorización de nuevos medicamentos contra el cáncer. A través de PIP se han desarrollado siete medicamentos, que ofrecen opciones de tratamiento para glioma de gran malignidad, rhabdomyosarcoma, astrocitoma y leucemia linfocítica aguda.

El número de PIP aprobados para medicamentos contra el cáncer (68) relativos a más de 30 diferentes mecanismos de acción son la promesa de nuevas mejoras en el futuro. Algunos de estos PIP se basan en el principio de un mecanismo de acción, es decir, mientras que la empresa podría haberse acogido a una dispensa, se comprometió con la investigación pediátrica en vista de las posibles ventajas del compuesto para tratar el cáncer infantil.

Un factor que contribuye a estos compromisos puede haber sido los efectos secundarios del Reglamento, que, por definición, anima a las empresas a reforzar su experiencia en el desarrollo de fármacos pediátricos. Ello puede haber influido en las decisiones estratégicas de las empresas a favor de cubrir necesidades pediátricas, en particular mediante el uso de diseños de ensayo innovadores, como ensayos con cestas, en los que un compuesto se somete a ensayo para múltiples tipos de cáncer para permitir una selección temprana de los desarrollos más prometedores. Además, la UE dispone de una financiación específica para la investigación del cáncer, en particular mediante su Fondo Europeo para Inversiones Estratégicas<sup>11</sup>.

Los anteriores resultados son desiguales, lo que ha llevado a algunos a abogar por una mayor confianza en el principio del mecanismo de acción y cambios legislativos en el concepto de dispensa para obligar a las empresas a invertir más en el desarrollo de medicamentos contra el cáncer infantil. Sin embargo, esto podría incidir en la previsibilidad del ámbito de aplicación de un PIP y puede llevar a las empresas a reconsiderar el desarrollo general del medicamento.

La EMA revisó en 2015 su decisión de dispensa de clase a la luz del principio de mecanismo de acción, limitando de esa forma su ámbito de aplicación. Este enfoque

---

<sup>9</sup> QuintilesIMS Institute, Outlook for global medicines through 2021, diciembre de 2016.

<sup>10</sup> Comisión Europea, Inventory of Union and Member States incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products, SWD(2015) 13.

<sup>11</sup> [https://ec.europa.eu/commission/news/investment-plan-europe-eib-grants-financing-apeiron-2017-aug-28\\_en](https://ec.europa.eu/commission/news/investment-plan-europe-eib-grants-financing-apeiron-2017-aug-28_en)

puede contribuir a animar a las empresas a desarrollar medicamentos contra el cáncer. Si estas empresas desean apelar a una dispensa deben justificarlo mediante la solicitud directa al Comité Pediátrico (a través de una dispensa específica para el medicamento).- El proceso permite el diálogo directo para poner de relieve el potencial periódico, a pesar de la solicitud de dispensa. Obligará asimismo a las empresas a ponerse en contacto con el comité en una fase temprana del desarrollo para obtener certeza sobre los requisitos con arreglo al Reglamento. Los efectos de esta revisión de la dispensa de clase aún no se perciben ya que no ha transcurrido el periodo transitorio de tres años, pero el enfoque puede permitir una mejor aceptación por parte de las empresas en vez de imponer normas obligatorias.

Además, todavía no se comprende plenamente por qué las empresas se abstienen de aprovechar los beneficios del Reglamento sobre medicamentos huérfanos en el caso de los cánceres pediátricos de la misma forma que lo hacen para los cánceres de adultos. Un número considerable de nuevos medicamentos contra el cáncer en adultos prosperan gracias al estímulo proporcionado por el Reglamento sobre medicamentos huérfanos, pero no sucede lo mismo en el caso de los cánceres infantiles, pese a que pueden considerarse raros en el sentido del Reglamento sobre medicamentos huérfanos.

## **5. AVANCE DE DESARROLLOS PEDIÁTRICOS PUROS**

El impacto positivo del Reglamento y el cambio de cultura que ha estimulado son más visibles en la integración de los desarrollos pediátricos dentro del desarrollo global de nuevos medicamentos, pero es menos evidente en los desarrollos pediátricos puros, que no son derivados de un proyecto de adultos sino en los que una empresa intenta desarrollar un medicamento únicamente pediátrico para una enfermedad pediátrica determinada.

Los datos disponibles no ofrecen suficientes evidencias para alcanzar una conclusión definitiva. Algunos sostienen que en el caso de los medicamentos únicamente pediátricos, el proceso de PIP añade un nivel de complejidad adicional para un medicamento destinado a tratar a niños, prolongando potencialmente los plazos de desarrollo. Mientras que la EMA y el Comité Pediátrico pueden aún proporcionar una orientación útil y garantizar un desarrollo que abarque todos los subgrupos pediátricos pertinentes, el impacto es menos significativo en comparación con los desarrollos basados en adultos. Dicho esto, al menos en los primeros años del Reglamento, las empresas pueden haber priorizado los proyectos pediátricos que están vinculados a un desarrollo adulto con respecto a los proyectos exclusivamente pediátricos para garantizar su puntual realización. Aunque esto podría cambiar a largo plazo, en especial en el caso de enfermedades pediátricas raras parece necesario mejorar la comprensión del impacto combinado del Reglamento pediátrico y el Reglamento sobre medicamentos huérfanos, y cómo se relacionan para evaluar el valor añadido de estos instrumentos obligatorios en enfermedades pediátricas puras.

Existe una categoría de desarrollo únicamente pediátrico en la que el Reglamento intenta generar interés específico, aunque no lo haya conseguido hasta el momento. Introdujo el concepto de autorización de comercialización para uso pediátrico (ACUP). El principal objetivo de la ACUP (artículo 30) es fomentar la investigación sobre compuestos existentes que ya no están protegidos por patentes o contribuir a transformar el uso extraoficial conocido en un uso autorizado que sea más seguro y esté mejor definido a través de la autorización de comercialización. Una vez aprobada, la ACUP brinda al

fabricante un período de protección de la comercialización de diez años durante el cual no se pueden comercializar copias genéricas.

Hasta la fecha solo se han concedido tres ACUP, lo cual queda claramente por debajo de los niveles esperados, habida cuenta que la financiación de la UE procedente del Séptimo programa marco de investigación y desarrollo se ha concedido durante varios años para medicamentos no protegidos por patentes. Aunque la EMA aprobó más de 20 PIP con vistas a presentar una autorización de comercialización para uso pediátrico, sigue existiendo incertidumbre sobre cuántos se finalizarán y se traducirán en la comercialización de un nuevo medicamento.

En un intento de generar interés adicional, la Comisión y la EMA aclararon en 2014 que un PIP para una autorización de comercialización para uso pediátrico no tiene por qué englobar necesariamente todos los grupos de edad, pero el impacto ha sido hasta ahora limitado. Aunque esta situación puede permitir que las empresas centren la investigación en los subgrupos pediátricos con mayor prevalencia, corre el riesgo de reducir aún más la población objetivo y los ingresos potenciales.

El concepto de ACUP se enfrenta a problemas similares a los de cualquier sistema destinado a animar a las empresas a invertir en investigación adicional en compuestos conocidos que han estado en el mercado durante un tiempo prolongado (adaptación). Los promotores de medicamentos temen que una ACUP no impedirá necesariamente que los facultativos continúen recurriendo a medicamentos competidores con el mismo principio activo autorizado para otras indicaciones, con un menor coste, ni la sustitución de formas más baratas en las farmacias. Por otra parte, los contribuyentes nacionales de asistencia sanitaria son generalmente reacios a aceptar el pago de una prima por estos medicamentos.

Dado el actual número limitado de ACUP no es posible comprobar si estos riesgos están fundados ni el valor económico de la recompensa de la ACUP. Mientras que los datos disponibles demuestran que los medicamentos autorizados a través de la ACUP han recibido decisiones de reembolso positivas en varios Estados miembros y representan buenos casos de negocio, puede ser simplemente la excepción a la regla, en parte respaldada por las peculiaridades de los medicamentos más que en el propio concepto ACUP exclusivamente.

Esto demuestra que el éxito comercial de un ACUP se ve afectado por complejos factores que no pueden abordarse a nivel de la UE y que guardan relación con la toma de decisiones en sentido descendente a nivel nacional, lo cual queda fuera del alcance de la legislación de la UE. Los incentivos legislativos no pueden compensar el éxito económico. Se ha sugerido que una ACUP puede ser eficaz si es necesaria una formulación o forma de administración específicas para niños, pero aunque esta hipótesis es válida en teoría, la experiencia demuestra que la etiqueta de la ACUP no excluye en su totalidad que los facultativos continúen recetando medicamentos no adaptados para la población pediátrica.

## **6. LOS COSTES DE LOS MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS**

El Reglamento impone una carga adicional a las empresas farmacéuticas pidiéndoles que lleven a cabo investigación pediátrica, algo que de otro modo no habrían realizado. Se requiere una inversión adicional y el control del cumplimiento. Sin embargo, el

Reglamento vincula esta obligación a un sistema de recompensas para permitir a las empresas recuperar los costes iniciales adicionales incurridos como resultado de la investigación mediante la prolongación de los períodos de protección. A este respecto, el sistema de la UE difiere del de los Estados Unidos, donde los requisitos pediátricos impuestos por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) no conllevan una recompensa, con excepción de aquellos en los que la empresa emprenda voluntariamente una investigación adicional tras una «solicitud por escrito» de la FDA.

La recompensa pasa a estar disponible una vez se finaliza el PIP y sus resultados se reflejan en la correspondiente autorización de comercialización. La empresa tiene derecho a la recompensa si los resultados de los estudios pediátricos finalmente no respaldan el uso pediátrico del compuesto, en la medida en que está destinada a compensar la investigación como tal, no un resultado concreto. El Reglamento distingue entre dos recompensas principales: la recompensa correspondiente al certificado complementario de protección y la correspondiente al medicamento huérfano. Son mutuamente excluyentes y sirven para distintos propósitos, pero ambas tienen el efecto de retrasar la comercialización de medicamentos competidores. Por lo tanto, los ingresos adicionales proporcionados por las recompensas son finalmente aportados por los contribuyentes del sistema nacional de salud o los pacientes, pues la sociedad no se beneficiaría de la mayor competencia y los precios más bajos durante toda la prórroga de la exclusividad.

En virtud del artículo 36 del Reglamento, la empresa podrá obtener una prórroga de seis meses de la duración del certificado complementario de protección. Los certificados complementarios de protección son un derecho *sui generis* autónomo vinculado a la existencia de una patente básica. Compensa a un titular de una patente durante los largos periodos de obtención de la autorización de comercialización durante los cuales el titular no puede explotar la patente de forma comercial. Por consiguiente, el certificado complementario de protección prevé una situación similar al derecho de patente durante un plazo variable (de cero a un máximo de cinco años). Es este el periodo que se prorrogará con la recompensa correspondiente al certificado complementario de protección o que podrá pasar a ser positivo si era negativo anteriormente<sup>12</sup>. Es interesante observar que el legislador eligió un sistema de recompensas externas vinculadas al estado de protección por patente de un medicamento en lugar de un sistema de recompensas específicas farmacéuticas de protección reglamentaria de los datos.

La recompensa correspondiente a los medicamentos huérfanos (artículo 37) consiste en una prórroga de dos años del período de exclusividad de comercialización del medicamento huérfano, es decir, hasta 12 años. Uno de los motivos para introducir una recompensa específica para medicamentos huérfanos era que, cuando se debatió la propuesta legislativa del Reglamento, la mayoría de los medicamentos declarados huérfanos no estaban protegidos por patente. Se consideró por lo tanto necesario prever una recompensa alternativa para garantizar que los fabricantes de medicamentos huérfanos también pudieran tener acceso a la compensación.

El sistema del Reglamento se basa en el supuesto de que los medicamentos a los que se les aplica la obligación del PIP deben poder optar a la recompensa una vez se haya completado el desarrollo pediátrico. No obstante, en realidad no todas las empresas

---

<sup>12</sup> Tribunal de Justicia Europeo en el asunto C-125/10 Merck Sharp & Dohme v Deutsches Patent- und Markenamt, ECLI:EU:C:2011:812.

podieron obtener una recompensa. Las cifras sugieren que hasta el momento solamente el 55 % de los PIP finalizados se han beneficiado de una recompensa. La mayoría de estas consistieron en una prórroga del certificado complementario de protección. En pocos casos se concedió el periodo de exclusividad de comercialización de un medicamento huérfano. Si bien se espera que con el tiempo aumente la proporción de medicamentos que se benefician de la recompensa, cuando las empresas comiencen a planificar mejor y con mayor antelación su investigación pediátrica, es poco probable que el índice de éxito alcance el 100 %.

### **6.1. La recompensa correspondiente al certificado complementario de protección**

La prórroga del certificado complementario de protección suele considerarse la recompensa más valiosa. Hasta finales de 2016 más de 40 medicamentos se beneficiaron de la recompensa correspondiente al certificado complementario de protección y las empresas solicitaron los correspondientes certificados a escala nacional. El número de prórrogas de certificados complementarios de protección concedidas en los últimos 10 años (más de 500) demuestra que las empresas reciben regularmente la recompensa de la oficina nacional de patentes a la que la solicitan, lo cual señala a un sistema de recompensas funcional.

Al mismo tiempo, el uso de un sistema de recompensas externo vinculado a otro instrumento jurídico da lugar a complicaciones e ineficiencias. Por ejemplo, los certificados complementarios de protección son títulos nacionales, lo que significa que las prórrogas deben obtenerse en la oficina nacional de patentes de cada Estado miembro en el que existe un certificado complementario de protección y, por lo tanto, algunos consideran que este es un procedimiento excesivamente complejo.

Además, la solicitud de prórroga de un certificado complementario de protección debe producirse dos años antes de la fecha de expiración del certificado. En algunos casos, eso provoca que las empresas pierdan la recompensa por no haber completado el PIP a tiempo. Por otro lado, este plazo estimula a las empresas a acelerar la finalización de la investigación pediátrica y garantiza que los competidores genéricos conozcan con suficiente antelación cualquier prórroga del periodo de protección que pueda repercutir en la comercialización de copias genéricas.

El Reglamento sobre certificados complementarios de protección es objeto actualmente de una evaluación iniciada por la Comisión para evaluar la utilidad del instrumento<sup>13</sup>. Sus resultados y las consecuencias para el futuro del sistema de certificados complementarios de protección aún no son conocidos, aunque se espera para los próximos meses. La modernización o recalibración podrán abordar algunas deficiencias del sistema de certificados complementarios de protección, pero también puede tener un impacto directo sobre el funcionamiento del sistema de recompensas pediátricas y, por tanto, sobre el propio Reglamento. Es importante, por tanto, tener en cuenta los resultados de dicha evaluación en cualquier decisión política sobre el Reglamento.

El valor monetario de las recompensas correspondientes a los certificados complementarios de protección depende en gran medida de los ingresos globales que un

---

<sup>13</sup> DG GROW, Optimising the Internal Market's industrial property legal framework relating to supplementary protection certificates (SPC) and patent research exemptions, 16.2.2017.

determinado medicamento obtenga durante el periodo durante el que está protegido por un certificado complementario de protección. La competencia de los medicamentos genéricos se retrasará para todo el medicamento (incluido el uso para adultos), garantizando al titular de la autorización de comercialización un periodo adicional de ingresos por primas. Históricamente, este periodo se corresponde con el máximo en las ventas. Sin embargo, las nuevas tendencias del mercado pueden llevar a una reducción de los plazos de retorno de ingresos. La posición en el mercado de un medicamento puede reducirse a largo plazo a causa de la comercialización de nuevos medicamentos innovadores de la misma clase terapéutica.

Para hacer una estimación de los beneficios económicos para las empresas derivados de la recompensa es necesario en primer lugar establecer los costes normativos que asumen las empresas para cumplir el PIP. Sobre la base de un estudio externo encargado por la Comisión<sup>14</sup>, el coste total del Reglamento para la totalidad del sector se estima en 2 100 millones EUR al año. Esta cifra se deriva de una extrapolación basada en 85 PIP reales. Los costes de I+D totales ascienden a una media de 18,9 millones EUR por PIP, y cada plan incluye un promedio de tres estudios clínicos. Además de esto, las empresas contraen otros gastos generales por importe de 720 000 EUR en relación con la presentación inicial de un PIP y sus posteriores modificaciones.

Aunque estos promedios se basan en un tamaño de la muestra relativamente sólido, no pueden excluirse totalmente los riesgos de la sobreestimación o subestimación. Por otra parte, las estimaciones basadas en promedios entrañan que hay desviaciones, especialmente en cuanto a los costes de los ensayos clínicos (fases II y III), que representan la mayor parte de los costes de I+D<sup>15</sup>. No obstante, estas cifras sugieren que los costes adicionales soportados por el sector a consecuencia del Reglamento solo conducen a un incremento limitado de los costes totales del desarrollo de los medicamentos.

Para comparar estos costes con el valor de la recompensa del certificado complementario de protección se han analizado específicamente ocho medicamentos. Esta selección incluye medicamentos que recibieron prórrogas del certificado complementario de protección y perdieron su protección antes de finales de 2014. El tamaño de la muestra es naturalmente muy pequeño, pues solamente una fracción de los medicamentos con PIP finalizados han perdido ya sus derechos de exclusividad y, por lo tanto, arrojan datos sobre el impacto de dicha pérdida de ingresos. Aunque las cifras de dichos medicamentos deben interpretarse con cierta cautela, dado que las empresas pueden haber priorizado en los primeros años medicamentos con mayor rendimiento estimado de la inversión resultante de la prórroga del certificado complementario de protección, aportan algunas reflexiones interesantes sobre el valor económico de la recompensa al comparar los ingresos reales con la prórroga del certificado complementario de protección con los ingresos hipotéticos sin dicha prórroga.

Los datos demuestran que la caída de los precios de los medicamentos de marca suele comenzar en el primer trimestre tras la pérdida de exclusividad, pero de forma limitada (hasta el 20 %), antes de reducirse aún más. Existen diferencias significativas entre medicamentos y países, muy probablemente vinculadas a la competitividad del mercado

---

<sup>14</sup> Estudio de Technopolis, capítulo 2.

<sup>15</sup> Estudio de Technopolis, capítulo 2,2.

terapéutico concreto o a las políticas nacionales que fomentan la sustitución por genéricos, lo que se traduce en una gran variación del valor económico de la prórroga del certificado complementario de protección como porcentaje de los ingresos totales (entre el 10 y el 93 %). En general, el valor económico ajustado de la recompensa correspondiente al certificado complementario de protección para los ocho medicamentos en cuestión asciende a 926 millones EUR, con unos ingresos más elevados con relación a algunos medicamentos de gran venta incluidos en la muestra.

Si bien esta cifra puede compararse con la media de costes de I+D por PIP (18,9 millones), un enfoque más detallado puede centrarse en una relación coste/beneficio basada en un medicamento para los ocho medicamentos.- Esto significa comparar los beneficios estimados para la sociedad y la salud infantil resultantes del desarrollo pediátrico fomentado con los costes para la sociedad de la renta de monopolio adicional obtenida por la empresa gracias al sistema de recompensas.

Dicha comparación es de carácter exploratorio, ya que debe asignar un valor monetario al impacto positivo en términos de mejor tratamiento para la población pediátrica y una reducción del uso no contemplado, así como la posibilidad de reacciones adversas. Basándose en un modelo desarrollado como parte del estudio económico, dos de los ocho medicamentos muestran una relación coste/beneficio muy favorable para los sistemas sanitarios al calcularla en un periodo de 10 años, es decir, los beneficios para la sociedad y la salud en términos monetarios compensan los costes adicionales debidos a la renta de monopolio adicional. Todos los demás medicamentos muestran una relación coste/beneficio negativa durante 10 años, especialmente aquellos para los que la finalización del PIP no se tradujo en una nueva indicación pediátrica. Aunque sigue siendo útil conocer con certeza que un medicamento para adultos no se debe utilizar en niños, el valor económico de dicha información es mucho menor en comparación con los medicamentos, que prevén nuevas alternativas de tratamiento para los pacientes pediátricos.

Es posible que estos resultados basados en medicamentos deban ajustarse con estos medicamentos, que tuvieron que cumplir la obligación de PIP, pero no han podido obtener una recompensa en el periodo relevante (en torno al 45 %). Se traducen en la disponibilidad de información pediátrica valiosa sin que la sociedad tenga que contribuir a los costes asociados mediante rentas de monopolio adicionales. Si estos medicamentos forman parte de la ecuación los resultados mejoran pero la relación coste/beneficio sigue siendo negativa.

Además, el Reglamento puede generar efectos económicos indirectos debidos a la inversión adicional en I+D de nuevos medicamentos mejorados que impulsa una inversión adicional y contribuye a la creación de puestos de trabajo, el crecimiento y la actividad innovadora en otros sectores. Una estimación más conservadora del índice de retorno de una inversión anual de 2 100 millones EUR en I+D pediátrica podría traducirse en un retorno total para la sociedad en 10 años de alrededor de 6 000 millones EUR<sup>16</sup>. Este retorno a la sociedad estimado es significativamente más elevado que el valor económico de la prórroga del certificado complementario de protección, lo que sugiere que en términos monetarios, los beneficios del Reglamento para la sociedad compensan los costes de la renta de monopolio adicional.

---

<sup>16</sup> Estudio de Technopolis, capítulo 6.

## **6.2. La recompensa correspondiente a medicamentos huérfanos**

Hasta el momento siete medicamentos recibieron una recompensa para medicamentos huérfanos de dos años adicionales de exclusividad comercial, el primero de ellos en 2014. Sin embargo, en algunos casos las empresas renunciaron voluntariamente a la declaración de medicamento huérfano para que el medicamento pudiera optar a la recompensa correspondiente al certificado complementario de protección. Esto puede explicarse por el hecho de que la recompensa correspondiente al certificado complementario de protección protege a toda la familia de medicamentos de un compuesto específico en distintas indicaciones terapéuticas, mientras que la correspondiente a los medicamentos huérfanos está limitada a la protección del uso huérfano. Por lo tanto, cuando los medicamentos se aplican tanto a afecciones comunes como raras de forma simultánea, los ingresos procedentes de una prórroga de seis meses del certificado complementario de protección pueden ser superiores a los correspondientes a una exclusividad de comercialización adicional de dos años en la afección declarada huérfana.

Otro factor puede ser que más y más de los medicamentos huérfanos de reciente autorización se encuentran protegidos por patente (actualmente más del 90 %), lo cual es una noticia positiva, pues demuestra que el sistema previsto en el Reglamento sobre medicamentos huérfanos atrae medicamentos innovadores basados en investigación nueva. Por otra parte, señala a una deficiencia de la recompensa para medicamentos huérfanos, que se orienta principalmente hacia los medicamentos no protegidos por patente y no cuenta con flexibilidad que permita a las empresas conservar la declaración de medicamento huérfano, si bien optando por la recompensa del certificado complementario de protección.

En esta fase y sin estudios adicionales, no es posible estimar el valor económico de la recompensa para medicamentos huérfanos, basándose en un tamaño de muestra similar al de la recompensa del certificado complementario de protección, dado que la mayoría de los medicamentos siguen siendo objeto de protección. Por tanto, no es posible analizar el impacto real de la pérdida de exclusividad sobre los ingresos. Por ejemplo, no hay garantía de que los medicamentos genéricos se comercialicen a la misma velocidad que los medicamentos que no son declarados huérfanos o que se comercialicen habida cuenta de la escasa frecuencia de la enfermedad y el tamaño limitado del mercado de referencia. No obstante, para estimar el valor económico se podría utilizar un modelo económico similar al utilizado para el cálculo de la recompensa correspondiente al certificado complementario de protección, con la principal diferencia de que el retraso es de dos años en lugar de seis meses.

## **7. MEJORA DE LA APLICACIÓN**

El Reglamento atribuye a la EMA y a su Comité Pediátrico la responsabilidad fundamental de gestionar los planes de investigación pediátrica, las dispensas y los aplazamientos. Por lo tanto, la EMA desempeña un papel clave en la aplicación del Reglamento. Se han realizado esfuerzos para extraer lecciones de los primeros años de aplicación y simplificar los dictámenes sobre PIP y así reducir la necesidad de modificación en caso de que no haya modificaciones no significativas del programa. Estos esfuerzos han contribuido a reducir la relación global de modificaciones, aunque las cifras muestran que el promedio es de una modificación de cada PIP. Las causas más comunes son los plazos (43 %) o el número de niños inscritos en un estudio (14 %).



Además, la revisión de las directrices de la Comisión sobre el formato y el contenido de los planes de investigación pediátrica en 2014<sup>17</sup> introdujo medidas para racionalizar el proceso de aprobación de los planes. Por otra parte, en 2015, la EMA dirigió reuniones de interacción temprana con empresas que permitieron la integración de las necesidades pediátricas en las fases tempranas de desarrollo de los medicamentos. Sobre la base de esta experiencia, el concepto de participación en debates de desarrollo centrados en proyectos está siendo objeto de revisión para permitir los debates sobre los plazos adecuados, y la integración de medidas pediátricas en el contexto del desarrollo global.

Garantizar el debate y el intercambio de conocimientos entre los diferentes comités y grupos de trabajo dentro de sus respectivas atribuciones es una parte esencial de la función de coordinación de la EMA. En el ámbito de desarrollo pediátrico, esto afecta en especial a la participación del Comité Pediátrico junto con otros comités científicos o grupos de trabajo asesores. Existen actividades de mejora continua en curso que permiten dicha colaboración.

Para incrementar la cooperación entre regiones, en 2007 se creó un foro de debate para el intercambio regular de información principalmente a través de teleconferencias («grupo de trabajo pediátrico»), en el que participan miembros de la FDA y la EMA. El grupo de trabajo ha incorporado posteriormente a la agencia de productos farmacéuticos y sanitarios (PMDA) de Japón, la agencia sanitaria canadiense (Health Canada) y la administración australiana de productos terapéuticos (TGA) como observador. En 2013, la EMA y su homólogo estadounidense pusieron en marcha los denominados «comentarios comunes» sobre planes de desarrollo pediátricos que han sido presentados tanto a la EMA como a la FDA y que, por tanto, están siendo objeto de revisión por ambas agencias. Aunque de carácter informal y no vinculante, estos comentarios y conversaciones entre las dos agencias han contribuido a armonizar los puntos de vista y evitar las exigencias contradictorias sobre el programa de desarrollo pediátrico.

Sin embargo, sigue siendo un desafío para la EMA y su Comité Pediátrico, así como para las empresas, tener en cuenta aspectos clave de desarrollo de los medicamentos cuando aún se desconoce determinada información y cuando las conversaciones se basan en hipótesis y datos escasos. Esto es especialmente cierto dado que uno de los objetivos de los planes de desarrollo pediátrico es crear seguridad jurídica sobre las expectativas de las autoridades reguladoras hacia las empresas. Por otra, solamente una planificación temprana permite la integración sin fisuras del desarrollo pediátrico en el desarrollo global de los medicamentos en lugar de ser una idea de último momento. En principio, también debería dar lugar a una I+D más eficiente (y rentable), pues permite, por ejemplo, considerar la posibilidad de integrar pacientes pediátricos (por ejemplo, adolescentes) en ensayos de adultos y en la planificación del desarrollo de formulación temprana, reduciendo así el coste global de desarrollo.

## **8. MÁS ENSAYOS CLÍNICOS CON MENORES**

El Reglamento tiene por objeto garantizar que se generen pruebas sobre la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos antes de que el medicamento sea utilizado en la población pediátrica. Esto supone que se realice más investigación clínica en menores

---

<sup>17</sup> Directrices sobre el contenido y el formato de las solicitudes de aprobación o modificación de los planes de investigación pediátrica, DO C 338 de 27.9.2014, p. 1.

antes de la autorización de los medicamentos. Los datos disponibles muestran un aumento notable. La proporción de los ensayos clínicos en la base de datos europea de ensayos clínicos EudraCT que incluyen a menores ha aumentado en un 50 % entre 2016 y 2007, pasando del 8,25 % al 12,4 %. Además, la investigación con subgrupos pediátricos previamente descuidados ha aumentado considerablemente. Antes del Reglamento, la investigación con neonatos era casi inexistente en el desarrollo de medicamentos.

En general, la legislación de la UE está bien preparada para garantizar que la investigación pediátrica sea válida desde el punto de vista científico y ético. Estos aspectos se tienen en cuenta no solo por el Comité Pediátrico de la EMA en su evaluación de los PIP, sino también por los comités éticos y las autoridades reguladoras nacionales, que son responsables de la autorización de cada ensayo clínico.

El Reglamento ha impulsado un debate de expertos sobre el diseño óptimo de los ensayos pediátricos. Ello incluye iniciativas relacionadas con el intercambio de buenas prácticas, y el desarrollo de nuevas directrices científicas. Un factor coadyuvante ha sido la creación de una red de redes de investigación de la EMA (Enpr-EMA)<sup>18</sup>, que gracias a su fructífero trabajo se ha extendido fuera de Europa, con la inclusión de redes nacionales y combinadas de Estados Unidos, Canadá y Japón.-

También se estimuló el ulterior desarrollo de conceptos de ensayo innovadores, así como de estrategias de modelización y simulación para reducir el número de participantes necesarios en el estudio. Además, el Reglamento atrajo la atención al debate sobre el papel que debe desempeñar el niño en las decisiones de investigación. Las iniciativas van desde la creación de grupos consultivos de jóvenes a los debates sobre la información adecuada sobre los estudios clínicos para pacientes y padres, o cuestiones prácticas, como los formularios de consentimiento.

Aun así, los ensayos pediátricos plantean retos especiales. Por ejemplo, las dificultades para inclusión de pacientes suelen dar lugar a retrasos en la realización y finalización de los ensayos. Los ensayos pediátricos también tienden a ser ensayos multicéntricos, a veces con solo unos pocos pacientes por centro, lo que provoca desafíos operativos, incluso con el mantenimiento del personal y conocimientos necesarios en el centro. Para dar aún más apoyo a la infraestructura de ensayos clínicos pediátricos, la asociación público-privada financiada por la UE, la «iniciativa sobre medicamentos innovadores», puso en marcha a finales de 2016 un proyecto destinado a crear una red paneuropea sostenible de ensayos clínicos pediátricos<sup>19</sup>.

Además, con su reciente iniciativa para crear redes europeas de referencia<sup>20</sup>, la Comisión da su apoyo a redes virtuales en las que participen proveedores de asistencia sanitaria de toda Europa para abordar enfermedades y afecciones complejas o raras que requieren un tratamiento altamente especializado y una concentración de conocimientos y recursos. Algunas de las redes temáticas incluidas en el proyecto se centran específicamente en

---

<sup>18</sup> Red Europea de Investigación Pediátrica de la Agencia Europea de Medicamentos.

<sup>19</sup> <https://www.imi.europa.eu/>

<sup>20</sup> Creadas en virtud del artículo 12 de la Directiva 2011/24/UE, relativa a la aplicación de la asistencia sanitaria transfronteriza, [https://ec.europa.eu/health/cross\\_border\\_care/policy\\_es](https://ec.europa.eu/health/cross_border_care/policy_es).

enfermedades pediátricas raras. Fomentarán la cooperación y prepararán el camino para más investigación clínica que anteriormente no habría sido viable.

En términos generales, el Reglamento ha impulsado la investigación pediátrica. Sin embargo, se reconoce que este tipo de investigación está orientado hacia el desarrollo de medicamentos. En el caso de algunas enfermedades o ámbitos terapéuticos, aún falta una buena comprensión de la enfermedad subyacente. La investigación básica adicional sobre las propias enfermedades sería, por tanto, beneficiosa para permitir e informar el adecuado desarrollo de los medicamentos. Esto no puede garantizarse a través del Reglamento, sino que exige un esfuerzo adicional y financiación de fuentes públicas y privadas.

## 9. RETOS FUTUROS

La forma en que se desarrollan los medicamentos farmacéuticos puede variar a largo plazo gracias a los avances científicos, los desarrollos tecnológicos y la evolución de los modelos de negocio. Las tendencias recientes incluyen el desarrollo estratificado de medicamentos o el concepto de medicina personalizada, cuyo objeto es optimizar el uso de los medicamentos dirigiéndolos a los genes individuales de los pacientes para garantizar que responderán verdaderamente a los tratamientos. También pueden ver la mayor incorporación al mercado de empresas tecnológicas en apoyo de terapias mediante los servicios y el apoyo al paciente basados en las tecnologías.

Si bien la mayoría de estos nuevos paradigmas de desarrollo parecen perfectamente compatibles con el mecanismo establecido por el Reglamento, pueden influir en la forma en que las empresas toman sus decisiones sobre las prioridades de inversión y el diseño de los ensayos clínicos. A corto plazo, es poco probable que estas tendencias afecten al Reglamento pues el número de nuevos medicamentos en fase avanzada es históricamente elevado, previéndose el nuevo lanzamiento de 45 principios activos al año hasta 2021. Sin embargo, el proceso de PIP debe ofrecer la flexibilidad necesaria para dar cabida a estas tendencias, garantizando al mismo tiempo que los niños se beneficien plenamente de esos conceptos emergentes como la medicina personalizada.

En un nivel más detallado, también debe tenerse en cuenta que la aplicación del Reglamento presupone una inversión significativa de recursos no solo de la EMA<sup>21</sup>, sino también de los Estados miembros, mediante el nombramiento de miembros para el Comité Pediátrico y la contribución a la evaluación de los planes de investigación pediátrica o a los resultados de ensayos pediátricos históricos o nuevos presentados por las empresas. El Reglamento establece que los solicitantes pueden beneficiarse de dichos procedimientos sin que deban asumir ninguna tasa, lo cual forma parte de los incentivos que permiten el desarrollo pediátrico. Si bien no hay pruebas de que la ausencia de tasas haya tenido hasta ahora un impacto negativo sobre la calidad de la evaluación, el impacto a largo plazo sobre el correcto funcionamiento del sistema es aún desconocido. En su evaluación en curso del sistema de tasas de la EMA, la Comisión deberá también verificar los costes de la evaluación de los PIP.

---

<sup>21</sup> En consonancia con el artículo 48 del Reglamento, la contribución del presupuesto de la UE a la EMA da apoyo a la realización de sus actividades pediátricas.

## 10. CONCLUSIÓN

El Reglamento pediátrico ha tenido un impacto considerable en el desarrollo de medicamentos pediátricos en la UE. Ha conseguido que el desarrollo de los medicamentos pediátricos forme parte integrante del desarrollo general de los medicamentos. Este resultado no habría sido posible sin una legislación específica, lo que subraya su pertinencia actual. Además, las medidas adoptadas para mejorar su aplicación han reforzado su eficacia con el tiempo.

En términos económicos, el Reglamento permite unos resultados generales positivos desde el punto de vista socioeconómico, y demuestra la idoneidad de esta inversión directa para la mejora de la disponibilidad de medicamentos pediátricos. La combinación de las obligaciones y las recompensas parece ser efectiva para centrar la atención en el desarrollo de medicamentos pediátricos. El uso de recompensas aún está limitado al 55 % de los PIP finalizados y existen casos de exceso o escasez de compensación que apuntan a ciertas limitaciones del sistema actual. Además, el concepto de la ACUP, con su recompensa específica, ha fracasado.

El aumento de la investigación pediátrica y el número de nuevos medicamentos con indicaciones pediátricas específicas son alentadores y garantizarán la reducción a largo plazo del uso no contemplado de medicamentos para adultos en la población pediátrica. Estos resultados positivos no se distribuyen de forma homogénea entre todos los ámbitos terapéuticos, sino que se concentran en algunos de ellos, a menudo vinculados a prioridades de investigación en adultos, y no en menores de edad.

Esto demuestra que el Reglamento funciona mejor en ámbitos en los que las necesidades de los pacientes adultos y pediátricos coinciden. En particular, en lo que respecta a las enfermedades raras o exclusivamente pediátricas y que en muchos casos se también reciben el apoyo de la legislación relativa a medicamentos huérfanos, a menudo todavía no se han materializado grandes avances terapéuticos. El motivo por el que sucede esto y por el que la recompensa para medicamentos huérfanos no ha sido capaz, en algunos casos, de impulsar el desarrollo pediátrico de manera similar a la del desarrollo de medicamentos huérfanos para adultos requiere un examen más detallado.

Por lo tanto, y antes de proponer ninguna modificación, la Comisión tiene la intención de estudiar más de cerca los efectos combinados del Reglamento pediátrico y el Reglamento sobre medicamentos huérfanos a través de una evaluación conjunta de estos dos instrumentos jurídicos dirigidos a apoyar el desarrollo de los medicamentos en subgrupos de especial necesidad. Habida cuenta de que las deficiencias detectadas en el presente informe se refieren a menudo a las enfermedades infantiles que pueden calificarse de afección huérfana, solo ese esfuerzo combinado garantizará el ajuste a los parámetros correctos, si fuera necesario.

El presente informe no marca el final sino una etapa intermedia fundamental en el debate sobre una visión de conjunto respecto de los parámetros futuros de los medicamentos pediátricos y huérfanos. La evaluación posterior que respalde este proceso aspira a proporcionar resultados antes de 2019, con el fin de permitir que la próxima Comisión tome decisiones informadas acerca de las posibles opciones políticas. También permitirá tener en cuenta los resultados que se conocerán próximamente de la evaluación del certificado complementario de protección para el futuro del Reglamento pediátrico.

Mientras tanto, la Comisión se ha comprometido a adoptar una agenda positiva de acciones concretas para racionalizar la actual aplicación y puesta en práctica conjuntamente con la EMA<sup>22</sup> siempre que sea necesario, lo cual incluye:

- dar más transparencia a los nuevos medicamentos autorizados con indicaciones pediátricas;
- analizar la experiencia con el uso de aplazamientos y considerar los cambios en la práctica para garantizar la rápida finalización de los PIP;
- revisar procesos y expectativas en el contexto de la tramitación de las solicitudes de PIP y, si fuera necesario, adaptar las correspondiente directrices de la Comisión;
- explorar las oportunidades para debatir las necesidades pediátricas en un diálogo abierto y transparente en el que participen todas las partes interesadas, como las universidades, los proveedores de asistencia sanitaria, los pacientes y los cuidadores, las redes de ensayos clínicos pediátricos, la industria y los reguladores;
- proporcionar actualizaciones periódicas sobre el desarrollo y las tendencias en el ámbito de los medicamentos pediátricos en la UE; y
- promover la cooperación internacional y la armonización.

Asimismo, reforzará su apoyo a una atención sanitaria de calidad e investigación para menores a través de proyectos como las redes europeas de referencia, que sirven de conexión entre los proveedores de asistencia sanitaria y los centros especializados. Estas redes tienen el potencial de mejorar de manera significativa el acceso al diagnóstico y al tratamiento a corto plazo y de marcar la diferencia en materia de salud infantil.

---

<sup>22</sup> En este contexto es posible que se deban tener en cuenta las prioridades de continuidad de la actividad, dada la reubicación de la EMA.