

Ensayos clínicos en pediatría (I)

EMMA FERNÁNDEZ-DE UZQUIANO, PAZ LAVILLA-URIOL Y ANTONIO GIL-AGUADO

Secretaría Técnica del CEIC. Hospital Universitario la Paz. Madrid. España.

efernandez.hulp@salud.madrid.org; plavilla.hulp@salud.madrid.org; agil.hulp@salud.madrid.org

La necesidad de realizar investigación clínica con fármacos específica en la población pediátrica deriva del reconocimiento de las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas importantes que presentan respecto a la población adulta y que pueden determinar una respuesta terapéutica peculiar y un perfil de seguridad diferente. Sin embargo, la consideración de los niños como grupo vulnerable de especial protección y el escaso atractivo económico que muchos ensayos clínicos (EC) en niños tienen para la industria farmacéutica han retrasado la realización de investigación clínica en pediatría.

Ante esta situación y de forma similar a lo ocurrido en Estados Unidos, el Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea han establecido un Reglamento (CE) con fecha 12 de diciembre de 2006¹, que entró en vigor el 26 de enero de 2007, cuyo objetivo es facilitar el desarrollo y la disponibilidad de medicamentos de uso pediátrico, velar porque dichos medicamentos sean fruto de una investigación ética de calidad y estén específicamente autorizados para su administración en la edad pediátrica y mejorar la información disponible sobre el uso de fármacos en las distintas poblaciones infantiles.

Panorama de la investigación clínica en pediatría

Dentro del campo de la ciencia, la investigación médica ha sido, tanto en el ámbito mundial como nacional, una de las áreas más representativas de la explosión científica que ha tenido lugar en el siglo pasado.

Para que la práctica clínica se ejerza de forma ética, debe estar validada, es decir debe estar basada en datos o pruebas objetivas de eficacia y seguridad. El proceso de validación de estas prácticas es lo que constituye la investigación clínica. Por tanto, el progreso de la medicina se basa en la investigación

clínica, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos².

Los EC controlados son la mejor herramienta para valorar la eficacia y la seguridad de los nuevos fármacos y constituyen la culminación de la investigación biomédica. Son, además, parte fundamental de la actividad investigadora de los hospitales universitarios españoles, y potenciar su realización es un objetivo prioritario de los programas nacionales de investigación, desarrollo e innovación (I+D+i)³.

La necesidad de realizar investigación clínica específica en la población pediátrica deriva del reconocimiento de las diferencias importantes que ésta presenta respecto a los adultos y que pueden determinar una respuesta terapéutica característica. Sin embargo, por la consideración de los niños como grupo vulnerable, especialmente protegido, y por el escaso retorno económico que muchos de los EC en pediatría tienen para las compañías farmacéuticas se han realizado pocos EC en esta población. Esta situación condiciona un importante problema: el de negar a los niños el acceso a medicamentos correctamente investigados, formulados y autorizados⁴.

Por su parte, las agencias reguladoras que autorizan los medicamentos para su comercialización no suelen aceptar la inclusión en la ficha técnica de un posible uso en poblaciones con características farmacocinéticas y farmacodinámicas específicas, como la pediátrica, si no se ha ensayado directamente en ellas el medicamento⁵.

Por tanto y, aunque nadie puede poner en duda que es necesaria la investigación y que ésta desempeña un papel importante en mejorar la salud de los niños⁶, la pediatría quizá haya sido una de las ramas de la medicina más desfavorecidas con relación a la obtención de recursos para investigación. Realidad que se constata con el hecho de que hasta la fecha no existe en España ninguna red de investigación propiamente pediátrica financiada por el Instituto Carlos III⁷.

Estas circunstancias nos llevan a datos como el siguiente: "Entre un 30 y un 90% de las prescripciones en población pediátrica

Puntos clave

● Para que la práctica clínica se ejerza de forma correcta, debe estar validada, es decir, sustentada en datos o pruebas objetivas de eficacia y seguridad. Este proceso de validación se basa en la investigación clínica.

● La necesidad de realizar investigación clínica específica en población pediátrica deriva del reconocimiento de las diferencias importantes que presentan respecto a la población adulta y que pueden determinar una respuesta terapéutica peculiar.

● En pediatría nos encontramos ante una situación calificada como de "orfandad terapéutica".

● Tras la revisión de los códigos, leyes y principios éticos, no existe contradicción entre la especial protección que debe proporcionarse a los menores y su participación en investigación, siempre que se respeten estos principios.

● La regulación europea para uso de medicamentos en población pediátrica entró en vigor el 26 de enero de 2007. Este hecho marca un cambio fundamental al incentivar el desarrollo de medicamentos para uso pediátrico y mejorar el acceso a la información sobre su uso en niños.

se realizan *off-label*⁸⁻¹⁰, con las consecuencias que este hecho puede tener en el aumento de reacciones adversas en niños si se compara con las de medicamentos autorizados en esta población¹¹. Nos encontramos ante una situación, definida en 1968, de “orfandad terapéutica”¹², la cual deja a los pediatras ante un grave dilema ético en su práctica clínica, que se podría tornar en dilema legal si consideramos la ficha técnica de los medicamentos como el estándar de la buena práctica clínica¹³. La “orfandad terapéutica” es producto de una protección de los menores mal entendida y en consecuencia injusta para ellos, porque los discrimina negativamente respecto a los adultos. Esta norma moral, por ende, debería animar a los investigadores y promotores a realizar EC en niños más que a frenarlos⁵.

Resulta sorprendente y hasta cierto punto injusto que los niños sigan expuestos a enfermedades sin beneficiarse de los mismos avances tecnológicos que los adultos. La dinámica del mercado no ha estimulado suficientemente la elaboración de medicamentos específicamente concebidos para ellos, pues la industria no tiene suficiente retorno de la inversión para financiar las investigaciones necesarias. El intento de resolver el problema a escala nacional ha resultado ineficaz y, por ello, ha sido necesaria la intervención de la Comunidad Europea.

Regulación para la realización de ensayos clínicos en pediatría

Los aspectos éticos han sido el punto de partida para el desarrollo de las normas legales que rigen la realización de EC. Estas normas tienen como finalidad la protección de los sujetos de la investigación y velan por su integridad física y el respeto de sus derechos¹⁴. La participación de los individuos en un EC genera una situación en la que resultaría fácil vulnerar sus derechos básicos. Por esta razón, deben ser conducidos de acuerdo con las normas éticas y legales que rigen la investigación con seres humanos¹⁵.

Hay que tener muy presente que la población infantil representa un grupo especialmente vulnerable, con un desarrollo fisiológico y psicológico diferente del de los adultos y que, por otro lado, la investigación relacionada con la edad y dicho desarrollo son de gran relevancia para su beneficio.

En España, el actual Real Decreto 223/2004, del 6 de febrero¹⁶, modificó poco la situación para los pediatras, los niños y su patología, ya que asume el discutido concepto de “riesgo mínimo”, pero no lo define. El término “riesgo mínimo” se potencia basándose en que el niño no es capaz de asentir o disentir sobre la realización del ensayo, por lo que otras personas deben decidir por ellos. Es aceptable que el riesgo sea mínimo, aunque no quede bien definido qué se considera “mínimo”¹⁷. Todas las partes involucradas en investigación clínica con menores deben tener presente la importancia que tiene realizar una estimación previa de sus riesgos potenciales y de minimizarlos al máximo, de la gravedad y la prevalencia de la enfermedad en la edad pediátrica, de la disponibilidad de terapias alternativas, de la originalidad del fármaco, de su potencial terapéutico y de su exclusiva indicación o formulación pediátrica¹⁸.

Hoy en día, no obstante, los promotores, investigadores, comités de ética de la investigación clínica (CEIC) y autoridades sanitarias deben ser conocedores de que la normativa legitima la realización de EC en niños si se espera un beneficio para el colectivo de pacientes

al que representa y no necesariamente para el sujeto individual que participa en el EC. Son los CEIC los garantes de que no haya contradicción entre la especial protección que se debe proporcionar a los menores y su participación como sujetos de investigación, vigilando de cerca el respeto de los principios éticos.

Ante la situación expuesta y para promover la realización de ensayos clínicos en niños, el Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea ha establecido un reglamento (CE) N.º 1901/2006, de 12 de diciembre de 2006¹, que entró en vigor el 26 de enero de 2007, cuyo objetivo es facilitar el desarrollo y la disponibilidad de medicamentos de uso pediátrico, velar por que dichos medicamentos sean fruto de una investigación ética y de calidad y que estén específicamente autorizados para su administración en pediatría, y mejorar la información disponible sobre el uso de fármacos en las distintas poblaciones pediátricas. El reglamento es consecuencia de una propuesta del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de septiembre de 2004, en respuesta a una resolución del Consejo, de 14 de diciembre de 2000, en la que se invitaba a la comisión a que aportase propuestas para paliar la ausencia de medicamentos específicamente concebidos para niños. Con este reglamento se pretende estimular la fabricación de medicamentos pediátricos reforzando la investigación, el desarrollo y la autorización de estos medicamentos, para mejorar la salud y la calidad de vida de los niños en Europa, garantizando que los nuevos medicamentos pediátricos y los ya comercializados estén plenamente adaptados a sus necesidades específicas.

En el reglamento se prevén nuevas obligaciones para la industria farmacéutica, junto con recompensas e incentivos. Los objetivos que persigue son los siguientes:

- Aumentar el desarrollo de medicamentos pediátricos.
- Asegurar que los medicamentos pediátricos se sometan a una investigación de calidad que ofrezca todas las garantías éticas.
- Asegurar que los medicamentos pediátricos estén debidamente autorizados para su administración a niños.
- Mejorar la información disponible sobre la administración de medicamentos a niños.
- Alcanzar estos objetivos sin someter a los niños a estudios innecesarios ni retrasar la autorización de medicamentos destinados a otros grupos de población.

El elemento clave del reglamento es la creación de un comité pediátrico en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), formado por 5 miembros del Comité de Medicamentos de Uso Humano y sus suplentes, por un miembro y su suplente nombrados por cada Estado miembro no representado en el Comité de Medicamentos de Uso Humano, por 3 miembros y sus suplentes elegidos por la comisión para representar a los profesionales sanitarios y por 3 miembros y sus suplentes nombrados por la comisión para representar a las asociaciones de pacientes. Sus funciones son:

- Asesorar en cuestiones relacionadas con los medicamentos pediátricos.
- Emitir dictámenes sobre su calidad, inocuidad y eficacia.
- Evaluar y aprobar los planes de investigación pediátrica de las empresas y estudiar las solicitudes de dispensa o sus aplazamientos.
- Examinar las ventajas terapéuticas que conlleven los estudios con niños y velar por evitar estudios innecesarios.

— Velar porque la autorización de medicamentos destinados a otros grupos de población no se vea frenada por las exigencias aplicables a los estudios en niños.

— Elaborar listas de excepciones para medicamentos desarrollados para adultos que no convienen a los niños.

El plan de investigación pediátrica es el documento en el que debe basarse el desarrollo y la autorización de los medicamentos pediátricos. Ha de contener un calendario detallado y describir las medidas propuestas para demostrar la calidad, la inocuidad y la eficacia del medicamento para los niños.

El Reglamento abarca las siguientes situaciones:

— Medicamentos sin protección de patente: estos medicamentos podrán ser objeto de una nueva autorización de comercialización para uso pediátrico y podrán gozar de un nuevo período de exclusividad de 10 años. Este tipo de autorización se denomina “autorización de comercialización para uso pediátrico (ACUP)”. Un medicamento para el que se haya concedido una ACUP podrá tener una denominación comercial ya existente para el correspondiente y autorizado para los adultos, de manera que se beneficie de la notoriedad de este último.

— Medicamentos nuevos y medicamentos protegidos por una patente o por un certificado complementario de protección (CCP): se concederá una prórroga de 6 meses del CCP si se cumplen todas las medidas que figuran en el plan de investigación pediátrica predefinido, si el medicamento está autorizado en todos los Estados miembros y si el prospecto contiene la información pertinente sobre los resultados de los estudios.

— Medicamentos huérfanos: esta categoría de medicamentos goza de 10 años de exclusividad comercial. Este período se ampliará a 12 años si se cumplen plenamente los requisitos relativos a los datos sobre su uso pediátrico.

El reglamento además demanda a la EMEA el desarrollo de una red europea para EC en pediatría. Esta red aproximará redes nacionales y europeas y a investigadores y centros con experiencia en la conducción de estudios en población pediátrica. Uno de sus objetivos será coordinar EC con medicamentos para la población pediátrica y construir en Europa las estructuras administrativas y científicas necesarias evitando los estudios innecesarios y repetitivos⁴.

Conclusiones

Los niños son sujetos vulnerables, pero deben tener el mismo derecho a la salud que los adultos, y no sólo teóricamente. Deben ser protegidos de EC incorrectos con la misma fuerza que deberían ser protegidos de la falta de arsenal terapéutico para ellos¹⁷.

Los niños no pueden considerarse pequeños adultos sino seres singulares, subsidiarios, en ocasiones, de diferentes formulaciones de medicamentos, diferentes dosis, seguimiento a más largo plazo que en los adultos y que, además, presentan diferentes enfermedades.

En todo proceso de investigación y desarrollo es imprescindible potenciar la promoción y la financiación de la investigación, así como la formación y la capacitación de los equipos investigadores. Es necesario en nuestro país el establecimiento de “planes de formación para la investigación” como elementos esenciales de la investigación y de la práctica clínicas con el objetivo de conseguir

la capacitación de licenciados y especialistas en metodología de la investigación, epidemiología clínica y bioética con las connotaciones especiales que tiene la investigación en niños. En este sentido, la red europea instaurada por el nuevo reglamento tiene como objetivo facilitar la coordinación de los estudios con medicamentos para uso pediátrico y ayudar a alcanzar una mayor preparación para realizar investigación de alta calidad ofreciendo formación y guías para el desarrollo de la buena práctica clínica⁴.

Por otro lado, los responsables de los hospitales y de las actuales fundaciones de investigación deben aceptar como algo ineludible la investigación por los médicos asistenciales y que esto implica disponer de tiempo para llevarla a cabo, por lo que deben ofrecer y propiciar de forma prioritaria un tiempo protegido para investigación, máxime en los hospitales universitarios⁷.

Sin duda, la entrada en vigor del nuevo reglamento para la realización de ensayos clínicos en niños marcará el inicio de una nueva era en el desarrollo de medicamentos para uso en pediatría. Supondrá un riguroso cambio y un esfuerzo para todas las partes interesadas, pero finalmente se ha conseguido tener a disposición las herramientas para poder alcanzar la meta que no es otra que la de que los niños puedan contar con medicinas correctamente formuladas, ensayadas y autorizadas.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea. Reglamento sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifica el Reglamento (CEE) n.º 1768/92, la Directiva 2001/20/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea, 27.12.2006, L378/1-18.
- World Medical Assembly. Declaration of Helsinki. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, 1964, and amended I Tokyo, in 1975, in Venice in 1993, in Hong Kong in 1989, in South Africa in 1996, and in Edinburgh, Scotland in October, 2000. Disponible en: www.wits.ac.za/bioethics/helsinki.htm
- Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2000-2003. Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología. Aprobado por el Consejo de Ministros en su reunión de 12 de noviembre de 1999.
- Dunne J. The European Regulation on medicines for paediatric use. *Paediatr Respir Rev*. 2007;8:177-83.
- De Abajo FJ. Ensayos clínicos en niños: aspectos éticos. *Rev Esp Pediatr*. 2000;56:27-38.
- Weindling AM. Investigación clínica en Europa. *An Esp Pediatr*. 2001;54:1-3.
- Cabañas González F. Investigación neonatal en España. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:297-300.
- Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rame A, et al, on behalf of the European network for Drug Investigation in Children. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;320:79-82.
- Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80:F142-4.
- Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*. 2005;164:552-8.
- Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr*. 1999;88:965-8.
- Shirkey H. Therapeutic orphans. *J Pediatr*. 1968;72:119-20.
- Levine RJ. Ethics and regulation of clinical research. 2.ª ed. Baltimore: Urban and Schwarzenberg; 1986.
- Galende Domínguez I. Aprobación de ensayos clínicos. *Rev Clin Esp*. 1998;198:267-8.
- La regulación legal de la Investigación clínica. En: Bakke OM, Carné X, García Alonso F, editores. Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica. Barcelona: Doyma; 1994. p. 13-22.
- Real Decreto 223/2004, del 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33, de 7 de febrero de 2004.
- Muro Brusi M. Ensayos clínicos en niños. Nuevo Real decreto, viejos conceptos. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61:387-9.
- Gil Aguado A, Lavilla Uriol P. Reflexiones sobre la investigación clínica en pediatría. ¿Debe “Anales de Pediatría” publicar los estudios que no incluyan consentimiento informado? *An Esp Pediatr*. 2002;57:508-10.