

Investigación con Medicamentos en menores de edad: ¿qué peculiaridades presentan los EC pediátricos?

Dra. M^a Asunción Peiré García

**Fundación FIDE
Madrid, 26 de Febrero de 2015**

I.- CONCEPTO DE ENSAYO CLÍNICO

II.- NECESIDAD DE REALIZAR EC EN MENORES

III.- METODOLOGÍA DEL EC PEDIÁTRICO

IV.- PROBLEMAS PRÁCTICOS

I.- CONCEPTO DE ENSAYO CLÍNICO

- Definición
- Fases

- Es un **experimento** cuidadosa y éticamente diseñado con el fin de poder contestar a **preguntas concretas** formuladas previamente.

Sir Austin Bradford Hill

- Estudios **preclínicos**
- Estudios **clínicos**:

—Fase I

—Fase II

—Fase III

—Fase IV



I.- CONCEPTO DE ENSAYO CLÍNICO

II.- NECESIDAD DE REALIZAR EC EN MENORES

III.- METODOLOGÍA DEL EC PEDIÁTRICO

IV.- PROBLEMAS PRÁCTICOS

II.- NECESIDAD DE REALIZAR EC EN MENORES



1.- Justificación ética y científica

Farmacología clínica pediátrica

2.- Especiales medidas protectoras

Soporte legal

3.- Incentivación Investigación pediátrica

Reglamento CE Nº 1901/2006

1.- Justificación ética y científica

- Niño **no** es adulto en miniatura

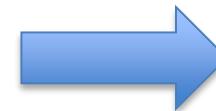
- Diferencias PK/PD
- Patología exclusiva pediátrica
- Grupos edad no comparables



Estudios adultos
No pueden predecir
la respuesta en niños

- Gran consumo de medicamentos en niños

- Fármacos sin licencia
- Siguen siendo “huérfanos terapéuticos”
- Faltan datos seguridad en niños

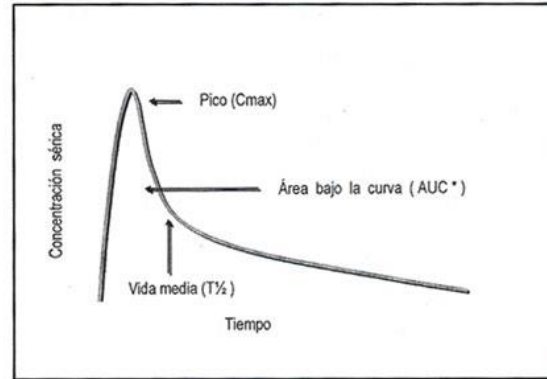


Necesidad
Moral !!

Farmacología clínica pediátrica

- Diferencias **PK**

- Absorción
- Distribución
- Metabolismo
- Excreción



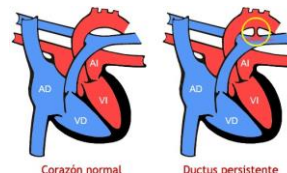
- Diferencias **PD**

- Ontogenia receptores
- Crecimiento – Desarrollo
- Maduración intelectual - Personalidad



- Patología **exclusiva pediátrica**

- Persistencia ductus arterioso
- Apneas prematuro
- Hipocrecimientos



- Ausencia **formas galénicas** apropiadas

- Especialidades **no aprobadas**

- “Off label drugs”
- “Unlicensed drugs”



- Peculiar **Farmacovigilancia**

- Toxicidad medicamento
- Tipos Efectos indeseables
- Infranotificación



2.- Especiales medidas protectoras del menor

- Antecedentes históricos



- Principios éticos

- Autonomía
- Beneficencia
- Justicia



Declaraciones
Internacionales

- Aspectos metodológicos



Diseño EC
apropiado

Marco ético y jurídico:

- Código de Nuremberg 1947
 - Consentimiento informado – libertad interrumpir
 - Experimento evitar riesgos – sufrimiento
 - Realicen personas experimentadas
- Declaración de Helsinki 1964 (2008)
 - Intereses ciencia y sociedad nunca deben prevalecer sobre los intereses del sujeto
- Informe Belmont 1974
 - Autonomía
 - Beneficencia / No maleficencia
 - Justicia
- Good Clinical Practice (ICH)
- Declar. Univ. Bioética y D.Humanos (2002)



Legislación aplicable:

- Convenio de Oviedo 1997
 - Reglamento UE nº 536/2014 de EC con medicamentos de uso humano
 - Directiva 20/2001 B.P.Clínica
 - R.D. 223/2004 EC con Medicamentos
 - Ley 29/2006 Medicamento
 - Ley 14/2007 Investigación Biomédica
-
- L.O. 5 mayo 1982
 - L.O. 15 enero 1996

3.- Incentivación investigación pediátrica: Reglamento (CE) Nº 1901/2006

- Objetivo
- Ambito de Aplicación
- Obligaciones: PIP
- Incentivos: extensión exclusividad comercial



**Plan
Investigación
Pediátrica**



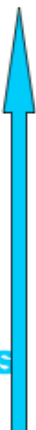
Fase 2

Fase 3

**Solicitud
Autorización
Comercialización**

Fase 1

**Estudios
PK adultos**



→ *Desarrollo pediátrico*
→ *Desarrollo adultos*

I.- CONCEPTO DE ENSAYO CLÍNICO

II.- NECESIDAD DE REALIZAR EC EN MENORES

III.- METODOLOGÍA DEL EC PEDIÁTRICO

IV.- PROBLEMAS PRÁCTICOS

III.- METODOLOGÍA DEL EC PEDIÁTRICO

- Requisitos previos
- Particularidades pediátricas




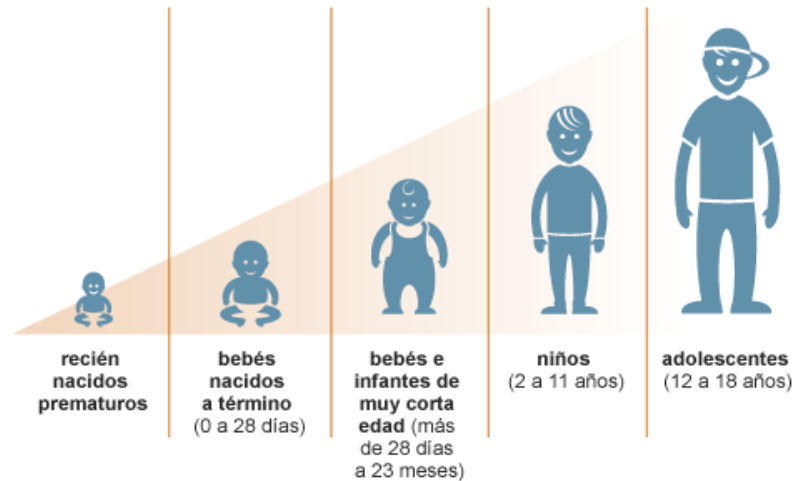
1.- Requisitos previos

- Dossier preclínico
- Dossier clínico



2.- Particularidades pediátricas

- **No** son voluntarios sanos
- **Nunca** Fase I  excepciones
- Estratificar por **grupos de edad**



- Lugar de **realización**



- EC son terapéuticos → excepción NO terap



- Investigadores
- Consentimiento Informado*
 - Peculiaridades menor edad

- Protocolos: simples
- Métodos no invasivos
 - Crema anestésica
 - Muestras biológicas
 - Confor del niño



- Criterio de valoración eficacia: pediátrico

I.- CONCEPTO DE ENSAYO CLÍNICO

II.- NECESIDAD DE REALIZAR EC EN MENORES

III.- METODOLOGÍA DEL EC PEDIÁTRICO

IV.- PROBLEMAS PRÁCTICOS

IV.- PROBLEMAS PRÁCTICOS

- Obtención del Consentimiento Informado
- Comités Éticos de Investigación Clínica
- Toma de muestras biológicas
- Placebo ??
- Reclutamiento pacientes
- Remuneración ??

1.- Consentimiento Informado

- Concepto
- Requisitos
- Obtención
- Excepciones
- Casos problemáticos



Requisitos del CI:

✓ Informado → Lenguaje adaptado al niño

✓ Comprendido → Personal entrenado
Hoja de información

✓ Competente legalmente → Representante legal

✓ Voluntario → Sin coerción

Comunicarse al
Ministerio Fiscal

Hoja de Información

- Cuál es el **objetivo** del EC?
- Por qué he sido **elegido**?
- **Debo** tomar parte en el EC?
- Qué me **pasará** si participo en el EC?
- Cuáles son las **compensaciones**?
- Qué tendré que **hacer**?
- Cual es el **medicamento** que se va a probar?
- Cuáles son las **alternativas** al medicamento?
- Qué posibles **riesgos** o desventajas existes por tomar parte?



- Cuáles son los posibles efectos **secundarios** del medicamento?
- Cuáles son los posibles **beneficios** por tomar parte?
- Qué ocurrirá cuando el estudio **finalice**?
- Qué pasa si ocurre algún **problema**?
- Mi inclusión en el EC será **confidencial**?
- Qué ocurrirá si **no quiero** participar más en el EC?
- Cuáles son las opciones si **abandono** el EC?
- En qué manera está implicado mi **pediatra**/médico?
- Qué ocurre con los **resultados** del EC?
- Quién **organiza** y financia el EC?
- Quién ha revisado el **protocolo** del EC?
- Datos de **contacto** para información o quejas.

Pourquoi la recherche biomédicale?

Les traitements médicaux actuels pour les enfants malades bénéficient de la recherche biomédicale passée avec la participation d'autres enfants.

Dans cette chaîne de solidarité, la participation peut être utile pour trouver de meilleurs traitements qui permettront de mieux soigner d'autres enfants.

Qui est le CPP ?

C'est un groupe de personnes qui a vocation que ton docteur a fait très attention et que dans cette recherche tu sois traité le mieux possible.

Le CPP a veillé à ce que ton docteur t'explique tout, t'écoute et te demande ton avis. Ton avis sera respecté. Dans cette BD le CPP est déguisé en gentil dragon.

La recherche biomédicale
Tous ensemble pour
mieux soigner les enfants

S
A
N
S
E



CNCP
Commissariat National
à la Protection des Personnes
Protections de l'Enfance

Confédération Nationale des Comités de
Protection des Personnes
www.cnccp-pediatric.fr

CPP (Comité de Protection des Personnes)

1. La maladie que tu es
nécessite un traitement.



2. Avec l'accord de tes parents,
ton docteur peut te proposer
d'essayer un nouveau traitement.
Tu pourras donner ton avis
et il sera respecté.



3. CPP le dragon a tout
ventilé et tout contrôlé
pour que le traitement
se passe au mieux.

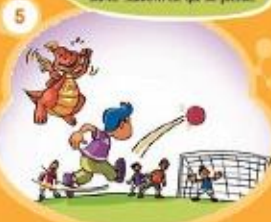


*Un nouveau traitement = C'est ça la recherche !

4. Des questions à poser sur le
traitement, sur les médicaments, sur
autre chose? Ton docteur est là pour
t'écouter et répondre à tes questions.
CPP le dragon est là pour t'aider.
C'est toi qui décides !



5. Pendant tout le traitement,
CPP le dragon et les autorités de
santé suivent ce qui se passe.



6. Grâce à toi, d'autres enfants
pourront être mieux soignés.
Tu es vraiment formidable !



Pourquoi la recherche biomédicale ?

Les traitements médicaux actuels pour les maladies bénéficient de la recherche biomédicale menée avec la participation d'autres sources.

Dans cette chaîne de solidarité, la participation peut être utile pour trouver les meilleurs traitements qui permettent de mieux soigner d'autres sources.

Qu'est le CPP ?

C'est un groupe de personnes qui a vocation à faire en sorte que la recherche biomédicale soit faite de la manière la plus sûre possible.

Le CPP a vocation à ce que ton médecin t'explique tout, écoute et te demande ton avis. Ton avis sera respecté.

Dans cette BD le CPP est représenté par un gendarme Gnatap.

La recherche biomédicale

Une approche solidaire des progrès de la médecine




Ado



CNCP

Conférence Nationale des Comités de Protection des Personnes
www.cnpp-peck.fr

CPP (Comité de Protection des Personnes)

1. "Ta maladie nécessite un traitement."



2. "Avec l'accord des tes parents ton médecin peut te proposer d'essayer un nouveau traitement". Ton avis est important et il sera respecté."



3. "Le Comité de Protection des Personnes a fait le nécessaire en vérifiant et contrôlant pour eux, lors du traitement, tout de possible du mieux pour toi."

"J'AI FAIT TON ATTENTION"

"JE SUIS SÉRIEUX ET T'EN AI TOUT DIT"



4. "Quand tu auras des questions, sur le traitement, ses effets, sur ta santé ou si tu es des inquiétudes ou un besoin d'information, ton médecin est là pour t'écouter et te répondre. Le CPP est là pour t'aider !"

"ALORS VOILA, JE VOUS EN VOUS PARLERAI ..."



5. "Pendant toute la durée du traitement, le CPP et les autorités de santé veillent à ce que ça roule !"

"Un nouveau traitement ? Ça va se redresser !"



6. "Grâce à ton action et ton implication, d'autres jeunes vont pouvoir être mieux soignés. Tout le monde te remercie !"

"MERCI À TOI !"



Obtención del CI:

- Antes del EC
- Por escrito (Representante legal y niño >12a)
- Entrevista previa
- Derecho a retirarse del Ensayo
- Comprensión del sujeto



Excepciones:

- Situaciones de urgencia
- Emergencia clínica
 - Riesgo inmediato
 - No alternativa terapéutica
 - No posible obtener el CI de su Representante legal
 - Si posible: se consultará previamente familiares



Casos problemáticos:

- Padres separados
- Niños muy graves
- Padres presionados, conmocionados



IV.- PROBLEMAS PRÁCTICOS

- Obtención del Consentimiento Informado
- **Comités Éticos de Investigación Clínica**
- Toma de muestras biológicas
- Placebo ??
- Reclutamiento pacientes
- Remuneración ??

2.- C.E.I.C.

- Identificación de riesgos
- Beneficios de la investigación
- Valoración del protocolo



IV.- PROBLEMAS PRÁCTICOS

- Obtención del Consentimiento Informado
- Comités Éticos de Investigación Clínica
- **Toma de muestras biológicas**
- Placebo ??
- Reclutamiento pacientes
- Remuneración ??

3.- Toma de Muestras

- Crema anestésica (EMLA®)
- Sangre:
 - Edad, peso, personal cualificado
 - Microvolúmenes
 - Tiempo de muestreo coordinado con clínica
 - Volumen máximo <3%/4 semanas
- Fluidos alternativos



IV.- PROBLEMAS PRÁCTICOS

- Obtención del Consentimiento Informado
- Comités Éticos de Investigación Clínica
- Toma de muestras biológicas
- **Placebo ??**
- Reclutamiento pacientes
- Remuneración ??

4.- Placebo

- Uso más restringido en niños
- No equivale a ausencia de tratamiento
- Justificado si:
 - No existe tratamiento alternativo eficaz
 - Patología menor
 - Previsto terapia de rescate



IV.- PROBLEMAS PRÁCTICOS

- Obtención del Consentimiento Informado
- Comités Éticos de Investigación Clínica
- Toma de muestras biológicas
- Placebo ??
- **Reclutamiento pacientes**
- Remuneración ??



5.- Reclutamiento de pacientes

- Obtención previa del CI por Rep legales
- Respetar la voluntad del menor
- Patología pediátrica
- Validación datos adultos
- Riesgos no desproporcionados a beneficios
- Minimizar dolor, miedo, incomodidad del menor
 - Evitar tests invasivos
 - Participante y su cuidador !!
 - Visitas médicas

IV.- PROBLEMAS PRÁCTICOS

- Obtención del Consentimiento Informado
- Comités Éticos de Investigación Clínica
- Toma de muestras biológicas
- Placebo ??
- Reclutamiento pacientes
- **Remuneración ??**

6.- Remuneración

- Adultos:
 - Compensación pactada por molestias sufridas
- Menores:
 - Ninguna compensación !!!
 - Permitido:
 - Reintegro gastos extraordinarios
 - Pérdidas de productividad





*“No existe acto humano mas digno que
cuidar a los niños”*

Pierre Royer