

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

**Dra. M<sup>a</sup> 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

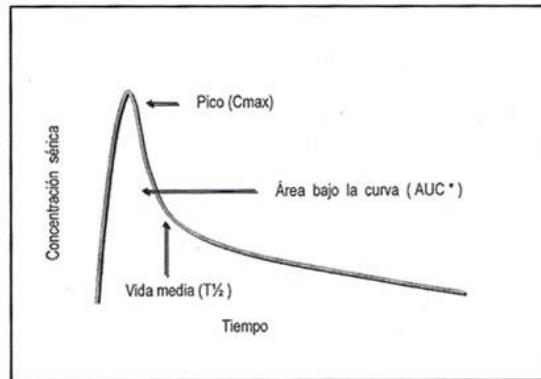


Necesidad  
Moral !!

# Farmacología clínica pediátrica

- Diferencias PK

- Absorción
- Distribución
- Metabolismo
- Excreción



- Diferencias PD

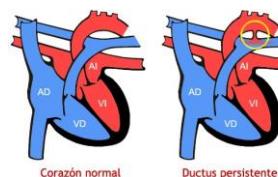


- Ontogenia receptores
- Crecimiento – Desarrollo
- Maduración intelectual - Personalidad



- 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:

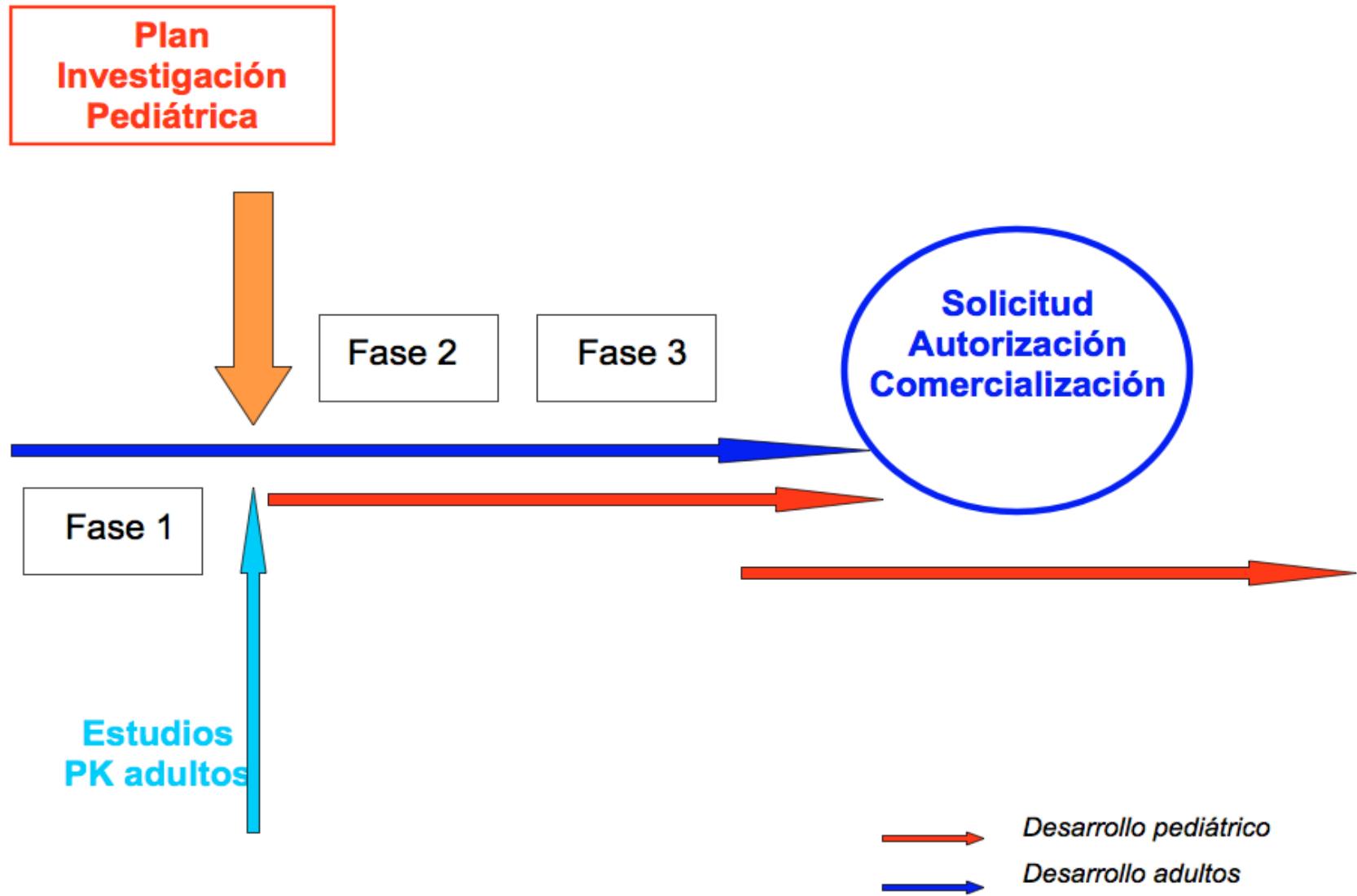
- Convenio de Oviedo 1997
  - Reglamento UE nº 536/2014 de EC con medicamentos de uso humano
    - Directiva 20/2001 B.P.Clínica
    - R.D. 223/2004 EC con Medicamentos
  - Ley 29/2006 Medicamento
  - Ley 14/2007 Investigación Biomédica
- 

- 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





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



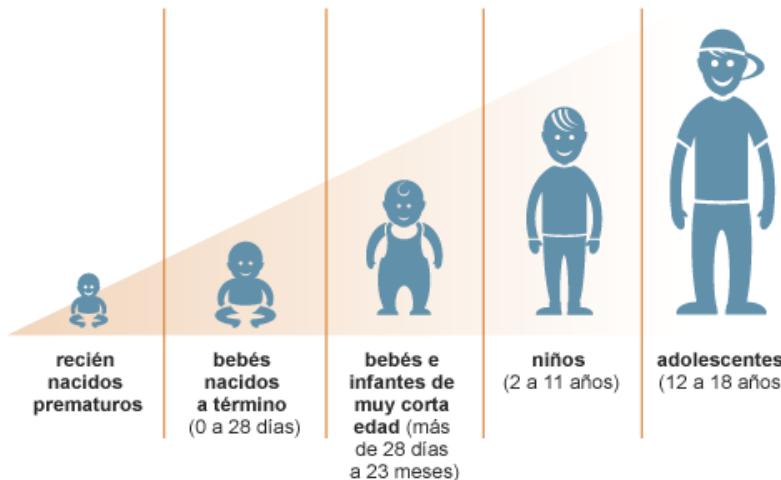
# 1.- Requisitos previos

- 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

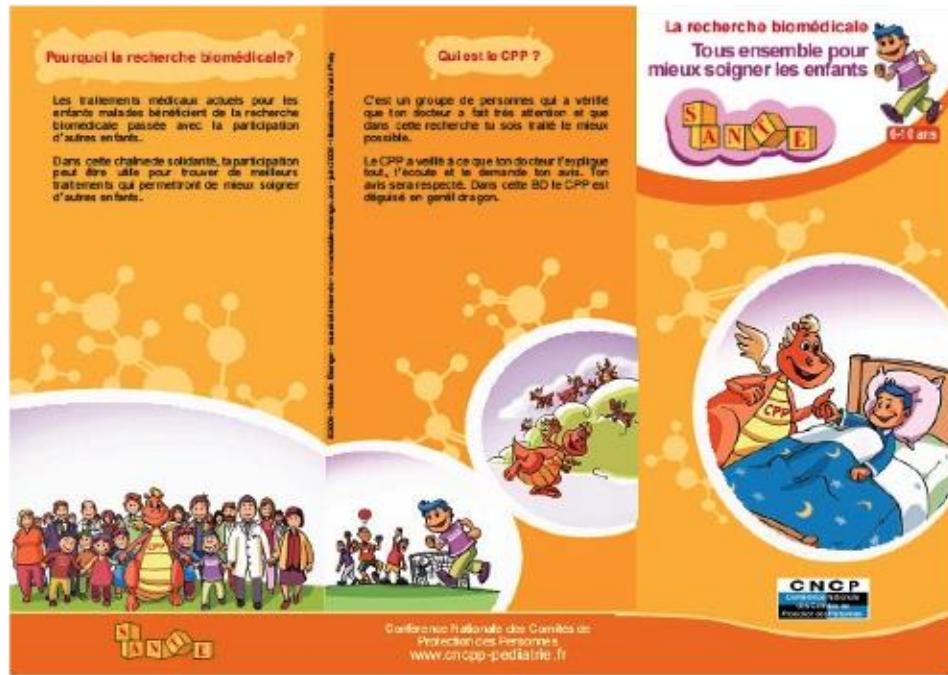
Comunicarse al  
Ministerio Fiscal

# 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 existen 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.





# 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, commocionados



## 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**