

# ***Diálogos con la Ciencia***

**“Investigación con medicamentos en menores de edad:  
¿qué peculiaridades presentan los Ensayos Clínicos  
pediátricos?”**

**Resumen ejecutivo de la sesión del 26 de febrero de 2015**

**Presentó y moderó la sesión:** Cristina Jiménez Savurido, Presidente Fundación FIDE. Magistrada en excedencia

**Ponente:** M<sup>a</sup> Asunción Peiré García, Experta en Farmacología Pediátrica. Médico, Abogado, Farmacéutica. Consultora en aspectos regulatorios, farmacológicos, jurídicos (Propiedad Intelectual) y éticos sobre medicamentos pediátricos. Perito judicial en Farmacología pediátrica

Resumen elaborado por **Wanda Cazalla**, abogada especializada en Derecho Administrativo, Monereo Meyer Marinel-lo.

El pasado 26 de febrero, la Dra. M<sup>a</sup> Asunción Peiré nos introdujo en el debate de los ensayos clínicos pediátricos partiendo de la siguiente afirmación: lo escalofriante no es tanto realizar ensayos clínicos en niños, sino usar con ellos medicamentos que no han sido previamente ensayados. La sesión se estructuró como se indica a continuación:

## **1. ¿CÓMO DEFINIMOS EL ENSAYO CLÍNICO?**

“Un ensayo clínico es un experimento cuidadosa y éticamente diseñado con el fin de poder contestar a preguntas concretas formuladas previamente” (Sir Austin Bradford Hill).

Desde un punto de vista legal, el ensayo clínico con medicamentos es toda investigación efectuada en seres humanos con un medicamento con el fin de determinar su seguridad y su eficacia. Sirve para (i) establecer o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y demás efectos farmacodinámicos, (ii) detectar las reacciones adversas, y (iii) estudiar su absorción, distribución, metabolismo y excreción. En todo caso, un ensayo clínico debe respetar la dignidad y autonomía del paciente, aunque sea un menor.

Antes de iniciar un ensayo clínico se realizan estudios preclínicos, esto es, pruebas con el futuro medicamento utilizando cultivos celulares y animales como modelos.

Los ensayos clínicos se realizan en cuatro fases sucesivas:

- Fase I: se produce la primera administración del medicamento en humanos (adultos sanos); se observa la tolerancia;
- Fase II: el medicamento se administra a un grupo reducido de enfermos que presenten la patología ensayada; se observa la eficacia y la posología;
- Fase III: la administración del medicamento se realiza a grandes grupos de pacientes: randomizados, comparados; una vez probada su calidad, seguridad y eficacia, se solicita la autorización comercialización;
- Fase IV o de “farmacovigilancia: se detectan reacciones adversas nuevas y nuevos efectos.

## **2. PREMISA: ES NECESARIO REALIZAR ENSAYOS CLÍNICOS EN MENORES**

Es ético y legítimo realizar ensayos clínicos en niños. En primer lugar, porque existen grandes diferencias en las reacciones a un medicamento entre niños y adultos: un adulto no es un niño en miniatura. Los ejemplos son múltiples: hasta los 6 años no pueden deglutir pastillas, ni hasta los 12

cápsulas; la distribución de los medicamentos es distinta porque los niños tienen más agua en el cuerpo; los niños tienen déficit de vías metabólicas (síndrome del bebé gris por Cloramfenicol), pero presentan vías metabólicas alternativas; los efectos en el organismo de un mismo medicamento (farmacodinamia) son también muy diferentes (un antihistamínico duerme a un adulto, sin embargo un niño se vuelve hiperactivo); no sabemos qué pasará en el futuro con los medicamentos administrados en la infancia (la anestesia a menores de 3 años ha demostrado importantes alteraciones del comportamiento 10 años después); hay enfermedades que sólo tienen los niños y que no son por tanto extrapolables; etc. En este sentido, los estudios con medicamentos en adultos no pueden predecir la respuesta en niños (justificación científica).

En segundo lugar, sólo el 20% de la industria farmacéutica europea está dirigida a los menores. El desarrollo de medicamentos específicos para niños es 3 o 4 veces más caro que en adultos. Como consecuencia de ello, estamos usando medicamentos que no tienen autorización pediátrica sin tener datos seguros de sus efectos sobre los niños: prescripción “off-label” o “unlicensed” (justificación ética o moral).

En todo caso, los ensayos clínicos deben realizarse atendiendo a medidas especiales de protección del menor. Desde un punto de vista metodológico, el ensayo clínico debe tener un diseño apropiado. Desde una perspectiva jurídica y ética, se debe respetar el marco legal y de buenas prácticas existente. A este respecto, la legislación española actual es bastante protectora respecto de los menores, lo que debe valorarse positivamente.

En cuanto a los incentivos a la investigación pediátrica, el Reglamento (CE) 1901/2006 garantiza una prórroga de 6 meses de las patentes de medicamentos que se refieran a indicaciones pediátricas. A cambio, se exige que el desarrollo del medicamento se realice de conformidad con un plan de investigación pediátrica (“PIP”) aprobado por el Comité Pediátrico de la Agencia Europea de Medicamentos. Para los medicamentos huérfanos (aquellos que tratan afecciones muy graves que afectan a un número muy reducido de personas), se prevé la ampliación de la extensión de datos de 10 años a 12 años. Con estas medidas se trata de integrar la investigación pediátrica en las fases iniciales del desarrollo de medicamentos. Este modelo de incentivos es una réplica del regulado en EE.UU., y persigue la adecuación pediátrica de las fichas técnicas.

**Tras la exposición de los puntos 1. y 2. precedentes se abrió una primera ronda de preguntas y debate en la que se trataron las siguientes cuestiones:**

- Los menores deben decidir su participación en ensayos clínicos. A estos efectos es relevante su grado de madurez y sus experiencias médicas previas (ejemplo: niños oncológicos que deciden no continuar un tratamiento). El consentimiento informado de este menor es un elemento clave. En España, el consentimiento informado debe ir firmado por los dos progenitores, el menor si es mayor de 12 años y el médico. Debe reflejar la presunta voluntad del menor. La información debe ser dada a los padres siempre en

presencia del menor, en términos sencillos, explicando los beneficios y los riesgos, e indicando que el menor se puede retirar cuando quiera. Esto tiene sentido para un niño de 12 años, pero es difícil para uno de 4. El consentimiento informado es el resultado de un proceso dinámico, continuado y largo.

- Se plantea si los incentivos a la investigación pediátrica se perciben en la industria farmacéutica realmente como tales. Sobre este aspecto, por una parte los incentivos regulados han sido utilizados en ocasiones para fines que no responden a la filosofía del Reglamento (ejemplo: medicamento contra el colesterol para menores a partir de 16 años para el que se ha hecho una campaña de mentalización previa, con el consiguiente riesgo de medicalización de la sociedad). Por otro lado, un campo que podría ser explorado por la PyMES españolas del sector farmacéutico es el de los medicamentos con patentes caducadas de uso potencial en pediatría (P.U.M.A.: Paediatric-Use Marketing Authorization), que conlleva el uso de una autorización en exclusiva en el mercado por un periodo de 10 años. Sin embargo sólo se ha solicitado una en la Unión Europea. Como causas para ello se señalan la falta de información, la falta de percepción como negocio, y el hecho de que se trata de un nicho de negocio muy pequeño y muy caro en el que la competencia es grande.
- Se aclara lo que significan los medicamentos de uso “off-label”: son medicamentos cuyo uso para tratar una determinada afección no se desprende de su ficha técnica o prospecto, pero cuyos efectos en esa afección se conocen. Sólo debe usarse si existe un protocolo preestablecido, si está avalado por las sociedades científicas y si hay literatura autorizada que respalda tal uso. No obstante, si surge algún problema derivado de este uso “off-label”, el médico debe responder. Por su parte, los medicamentos de uso “unlicensed” en menores son aquéllos que no están autorizados para su uso en este grupo de edad o que están contraindicados (ejemplo: antidepresivos en niños).

### 3. METODOLOGÍA DEL ENSAYO CLÍNICO PEDIÁTRICO

Como requisitos previos a la realización de un ensayo clínico en menores es necesario que se conozca bien por parte del investigador el dossier preclínico y el dossier clínico. Para el dossier preclínico se estudian las propiedades físico-químicas del medicamento, y que éste tenga una galénica adecuada. Se realizan estudios en animales jóvenes para ver cómo afecta al hueso y al cartílago, al sistema nervioso, etc. (ejemplo del Tamiflú en niños japoneses).

El dossier clínico en menores presenta una serie de particularidades propias: el futuro medicamento no se ensaya en voluntarios sanos; nunca participan en la Fase I (salvo algunas

excepciones); es necesario estratificar por 5 grupos de edad: (i) recién nacidos prematuros; (ii) bebés nacidos a término hasta los 27 días de vida; (iii) bebés e infantes de corta edad: desde los 28 días hasta los 23 meses (vulnerabilidad neurológica); (iv) niños: de 2 a 11 años (crecen muy rápidamente); y (v) adolescentes: de 12 a 18 años (cambia el patrón de muchas enfermedades; además, algunos incumplen la toma de medicinas); los ensayos se empiezan por el grupo de mayor edad; los grupos deben ser homogéneos en todos los aspectos; en cuanto al lugar de realización, deben hacerse en salas pediátricas; los ensayos han de ser terapéuticos (aunque hay algunas excepciones) y sin riesgo (ojo con las radiografías); los protocolos deben ser simples (por ejemplo, que el niño no pierda colegio); los investigadores deben tener algún tipo de formación en pediatría; se han de usar métodos no invasivos (crema anestésica para las punciones); debe haber consentimiento informado; y el criterio de valoración de la eficacia ha de ser pediátrico.

### **Tras la exposición de este punto 3. se inició una segunda ronda de preguntas/debate:**

- Se señala que en España existe muy poca investigación independiente, y que ésta la realizan fundamentalmente las empresas del sector farmacéutico. Se realizan sobre todo ensayos multicéntricos. Se va reclutando a medida que surgen los pacientes. Para elegirlos se establecen previamente unos criterios de inclusión, y siempre debe haber un consentimiento informado.
- Se plantea la pregunta sobre dónde está la línea que separa un medicamento de lo que no lo es. A este respecto, se indica que la Ley del Medicamento define esta cuestión. A los medicamentos se les exigen unos requisitos tremendos de calidad, seguridad y eficacia. Frente a los medicamentos están los dispositivos médicos (“medical devises”), que no cumplen los requisitos del medicamento. Como ejemplo, se ha demostrado que los arándanos son buenos para las infecciones urinarias. En EE.UU. una empresa está pidiendo que su producto basado en arándanos se registre como medicamento. Sin embargo, el sector farmacéutico responde que no puede ser un medicamento dado que no produce ninguna transformación en el organismo.

## **4. PROBLEMAS PRÁCTICOS**

Los ensayos clínicos en menores presentan los siguientes problemas prácticos:

En cuanto a la obtención del consentimiento informado: la información previa debe proporcionarse en un lenguaje adaptado al niño por expertos (dibujos, cómic) y honesto; ha de ser comprendido, y para ello la información la debe proporcionar personal entrenado para ello; debe constar además en un hoja de información; debe ser firmado por el representante legal del menor (y no por otras personas); ha de ser voluntario, sin que exista coerción en ningún momento. Además, todo EC con participación de menores debe ser comunicado al Ministerio Fiscal.

Respecto de los Comités Éticos de Investigación Clínica: se exige que entre los miembros haya expertos en pediatría; su función principal es aprobar los ensayos, pero también valorar sus riesgos, evitar la duplicidad de ensayos, revisar las hojas de consentimiento informado, entre otras funciones.

En lo que se refiere al placebo en ensayos clínicos en menores: su uso está más restringido en niños que en adultos; el uso de placebo no equivale a ausencia de tratamiento; está justificado si no existe tratamiento alternativo eficaz, en función de la patología del menor, y si está prevista una terapia de rescate.

Sobre la remuneración: en la UE está absolutamente prohibida la remuneración por la realización de ensayos clínicos. Los adultos pueden recibir una compensación por las molestias sufridas, si se pacta. Los menores no pueden tener ningún tipo de compensación (salvo gastos de dietas y desplazamientos).