

## Investigación con medicamentos en pediatría: particularidades éticas.

Lourdes Cabrera García, Daniel Lozano Martín, Mar García Arenillas.

Servicio Farmacología Clínica. Hospital Clínico San Carlos-Madrid

### INTRODUCCIÓN

Los niños constituyen una población vulnerable con características físicas y psicológicas particulares, presentando una importante variabilidad entre los distintos grupos de la edad pediátrica y además presentan enfermedades que pueden ser exclusivas de la infancia o bien comportarse de una forma diferente a como lo hacen en los adultos<sup>1</sup>. Por tanto, es necesario investigar los medicamentos en la población pediátrica para obtener datos que permitan optimizar los posibles beneficios y minimizar los riesgos del uso de los fármacos en esta población.

El ensayo clínico constituye la mejor herramienta disponible para evaluar la eficacia y la seguridad de los medicamentos; si bien, la realización de ensayos clínicos en menores presenta ciertas consideraciones “especiales” de tipo ético, científico y práctico que deben ser tenidas en cuenta. Estamos ante un grupo vulnerable, siendo necesario por tanto extremar la protección, y se plantean ciertas dificultades a la hora de hacer investigación, entre estas se incluyen: un número limitado de pacientes afectados de determinadas patologías, la necesidad de desarrollar variables de resultado específicas para este grupo de edad y en muchos casos para cada uno de los distintos subgrupos de la edad pediátrica, y la complejidad de hacer partícipes a los padres en la toma de decisiones en relación a la participación de los menores en los estudios<sup>2, 3</sup>.

A pesar de las dificultades reseñadas, con objeto de facilitar el desarrollo y la accesibilidad de medicamentos de uso pediátrico, el Reglamento Europeo 1901/2006<sup>4</sup> estableció la obligatoriedad de presentar a la Agencia Europea del Medicamento (EMA), para cualquier fármaco nuevo que se pretenda desarrollar en adultos, bien un Plan de Investigación Pediátrica (PIP) bien una solicitud de dispensa si no tuviese indicación en esta población.

La normativa actual que regula los ensayos clínicos con medicamentos en nuestro entorno, el Reglamento Europeo 536/2014 y el Real Decreto 1090/2015, dedican sendos artículos a los ensayos en la población pediátrica<sup>5, 6</sup>. En la citada normativa se recogen consideraciones particulares de los ensayos en menores, con algunos puntos “claves” como son: 1) la obtención del consentimiento por parte de los progenitores o del representante legal, si procede, así como del menor cuando este tenga 12 o más años; 2) el menor debe haber recibido la información y el investigador respetar el deseo de este; 3) la participación en el ensayo debe generar un posible beneficio directo al menor participante o bien un beneficio para la población que este representa y el ensayo sólo entraña un riesgo y molestia mínima en comparación con el tratamiento estándar del problema de salud que padece.

Además existen distintas guías elaboradas por organismos internacionales y asociaciones profesionales sobre particularidades de la investigación en menores. En septiembre del año 2017 fue publicada la *Guía de consideraciones éticas en la realización de ensayos clínicos en población pediátrica* de acuerdo a las

recomendaciones del grupo de expertos de ensayos clínicos coordinados por la Comisión Europea<sup>7</sup>. En esta se revisan distintas cuestiones de los ensayos en menores que merecen una consideración diferencial. Entre otras, destacan: el proceso de consentimiento informado y asentimiento, el uso del placebo, el concepto de beneficio, la evaluación del riesgo y las cargas para los participantes de los ensayos y el balance beneficio-riesgo. A continuación, se describen estos aspectos de la mencionada guía.

## ASPECTOS ÉTICOS PARTICULARES EN INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA

### Consentimiento Informado y Asentimiento

Sin lugar a dudas, la obtención del consentimiento “libre e informado” por parte de los participantes en la investigación constituye un elemento clave en los principios éticos de la investigación clínica. Esto implica que el sujeto decide participar de forma voluntaria, sin coacciones y que tiene la suficiente información sobre la investigación propuesta y las implicaciones de su participación. El responsable de otorgar el consentimiento cuando el participante en una investigación es menor es su representante legal, que en los países de nuestro entorno se corresponde con los padres, respetando siempre la voluntad del participante. Los niños en función de su edad, madurez y desarrollo psicológico, deben dar su conformidad tras aportar la suficiente y comprensible información sobre la investigación propuesta.

En cualquier caso, no existe acuerdo sobre a qué edad se debe requerir el asentimiento y si la voluntad de no participar por parte de un niño debe respetarse en cualquier situación. Algunos autores<sup>8,9</sup> señalan que la capacidad para otorgar el consentimiento es completa por encima de los 14 años, siendo sin embargo muy limitada en los menores de nueve. Es en este rango de edad (9-14 años) donde existe gran variabilidad en la madurez, y donde se deben extremar las precauciones a la hora de obtener un adecuado asentimiento por parte del niño. En nuestra legislación<sup>6</sup> se considera que con 12 o más años se tiene plena capacidad para otorgar el consentimiento, junto con su representante legal.

### Uso del placebo

El placebo puede utilizarse en ensayos pediátricos si su uso no implica un aumento de riesgo para los menores<sup>10</sup> mientras que no debería aceptarse cuando su empleo suponga abandonar un tratamiento activo eficaz. Tal y como sucede con la población adulta, existen algunas circunstancias donde el uso del placebo puede estar éticamente justificado: a) cuando no existe tratamiento eficaz o la terapia existente tiene una eficacia cuestionable; b) si el tratamiento empleado se asocia a una elevada frecuencia de efectos adversos y los beneficios resultan marginales; c) cuando la patología en estudio se caracteriza por exacerbaciones y remisiones frecuentes y espontáneas y no se ha podido demostrar la eficacia de una terapia, y d) en caso que el placebo pueda ser eficaz, por ejemplo “*alivio del dolor*”<sup>7,10</sup>.

En estas situaciones, el uso del placebo junto a los cuidados estándares establecidos para la patología estudiada es una alternativa metodológicamente y éticamente aceptable.

### Concepto de Beneficio

La guía define el beneficio como una mejora en el tratamiento, en el diagnóstico o en la prevención, pudiendo obtenerse bien por un incremento en la eficacia y seguridad de un medicamento que ofrece un mejor balance beneficio/riesgo o bien aportando tratamientos alternativos, con similar balance a los existentes. También podemos considerar como beneficio las mejoras en los cuidados de los pacientes; por ejemplo: disponer de formulaciones apropiadas para los distintos grupos de edad, disminuir los errores de medicación, reducir la duración de un tratamiento, mejorar la vía de administración, entre otros. Lo que resulta fundamental es que el beneficio sea clínicamente relevante, teniendo en cuenta un balance adecuado con los riesgos y las cargas para los participantes en el ensayo.

## Evaluación riesgo y molestias para los participantes de los estudios

La evaluación del riesgo y las molestias (“cargas”) de la investigación son fundamentales tanto en la evaluación como en la realización del ensayo. El *riesgo* se define como la probabilidad y la magnitud de un daño anticipado en un ensayo clínico. La *carga* es definida como las molestias subjetivas que afectan a los menores, sus padres y familiares que originan dolor, malestar, temor en sus vidas y en sus actividades personales; en definitiva, que originan una experiencia desagradable. Para los menores, pueden suponer una pérdida de la vida social, escolar y actividades deportivas; para sus progenitores, la pérdida de días de trabajo, la necesidad de encontrar tiempo para asistir a las visitas, cumplimentar cuestionarios o diarios, etc. Sin duda, estas molestias son factores determinantes a la hora de decidir participar en un estudio o abandonar el mismo, especialmente en aquellos sin beneficio directo para los participantes. Precisamente son fundamentalmente estos estudios sin beneficio directo para el participante los que generan mayor controversia, tanto en el seno de los Comités de Ética de la Investigación que evalúan la factibilidad de los estudios como entre los propios investigadores.

## Balance beneficio-riesgo-molestias

La base de la evaluación y aprobación “ética” de cualquier proyecto de investigación se corresponde con una adecuada identificación de los beneficios en relación con los niveles de riesgo y molestias. Con respecto a los ensayos con perspectiva de beneficio directo para los menores participantes, es necesario que el beneficio esperado supere a los posibles riesgos y molestias derivadas de la participación. En cualquier caso, esta perspectiva de beneficio directo no debe utilizarse nunca para inducir a la participación o generar falsas expectativas en los pacientes o sus familias. En aquellos ensayos sin beneficio para los participantes, pero sí para la población representada, la normativa vigente ha introducido un criterio que no contemplaba la Directiva previa, con objeto de garantizar la protección de los participantes. De acuerdo a la nueva regulación, los riesgos y molestias deben ser mínimos en comparación con el tratamiento estándar. El riesgo mínimo se define como aquel en el que la probabilidad de daño o lesión no es mayor que la derivada de la actividad cotidiana o durante un examen físico-psicológico de rutina<sup>11</sup>. Es por tanto importante, que el nivel de riesgo y molestias para los participantes sea evaluado en relación con el tratamiento estándar, el estado de salud y las experiencias previas de los participantes, y en aquellos casos de que sean previsibles, es necesario minimizarlos. En cualquier caso, estamos ante un concepto difícilmente medible y que resulta heterogéneo entre aquellos que deben valorarlo (investigadores, promotores, miembros de Comités) y los propios participantes y sus progenitores.

## CONSIDERACIONES FINALES

La investigación clínica en menores supone un reto por su vulnerabilidad, por sus características fisiológicas, así como la etiología, epidemiología y curso clínico de muchas de las enfermedades que son diferentes tanto en adultos como entre los distintos subgrupos de edad pediátrica. Es preciso conseguir un equilibrio entre la necesidad de investigar específicamente con niños y protegerles de los riesgos de la investigación, respetando sus derechos fundamentales.

Los ensayos clínicos son la mejor herramienta disponible para evaluar la eficacia y la seguridad de los medicamentos y un pilar fundamental para aumentar y mejorar la información sobre el uso de los medicamentos destinados a esta población. Estos resultan fundamentales en pediatría para no extrapolar resultados procedentes de los ensayos clínicos realizados en adultos y disponer de información de calidad en patologías exclusivas de la edad pediátrica. Es importante tener en cuenta ciertas particularidades de tipo ético, metodológico y práctico tanto en su diseño y evaluación como en su realización. Aunque

se plantean dificultades a la hora de hacer investigación en la población pediátrica disponemos de un marco legal propicio para hacer ensayos clínicos con niños.

Resulta fundamental valorar el beneficio-riesgo de la participación de un menor en un ensayo teniendo en cuenta: los riesgos del tratamiento en investigación, la gravedad de la patología en estudio, los riesgos del tratamiento habitual y las molestias que suponen las actividades propias del ensayo tanto para los menores como para sus familias. La valoración del riesgo en aquellos estudios sin beneficio directo para el menor, supone un importante reto para los agentes implicados en la puesta en marcha y desarrollo del ensayo.

Proporcionar una adecuada información adaptada a la madurez del menor es esencial, de manera que sea capaz de entender las implicaciones del ensayo y como puede afectar a su vida diaria. La opinión del menor sobre la participación o retirada debe siempre tenerse en cuenta, y respetarse en participantes de doce o más años, incluso en el caso de opinión divergente con sus progenitores.

## REFERENCIAS

1. Riaño I. Protección del menor e investigación en Pediatría. *ICB digital*. 2006
2. H Sammons. Ethical issues of clinical trials in children: a European perspective. *Arch Dis Child*. 2009 Jun; 94(6):474-7
3. CPMP/ICH/2711/99. ICH Topic E11. Clinical Investigation of Medicinal Products in Pediatric Population
4. Reglamento (UE) Nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico
5. Reglamento (UE) Nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano
6. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos
7. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No. 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use (September 2017)
8. C. Fernandez; Canadian Pediatric Society (CPS) Bioethics Committee. Ethical issues in health research in children. *Pediatric Child Health* 2008;13(8):707-12
9. D.S. Wendler. Assent in pediatric research: theoretical and practical considerations. *J Med Ethics* 2006;32:229-234
10. Albert T. Derivan et al. The Ethical Use of Placebo in Clinical Trials Involving Children. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* Volume 14, Number 2, 2004
11. Code of Federal Regulations: 45 CFR 46.101

### Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital

AstraZeneca, Chiesi España, S.A., Laboratorios Menarini, S.A., Lilly, S.A., MSD y Sanofi