



Decálogo RECLIP para realizar un Ensayo Clínico pediátrico

Introducción

Un ensayo clínico se define como: “toda investigación en seres humanos que tenga la intención de descubrir o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos o farmacodinámicos, y/o detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación o con productos sanitarios para determinar su eficacia y/o seguridad”. Por tanto, supone el marco legal, ético y científico más apropiado para evaluar cualquier intervención en las enfermedades que afectan al ser humano.

La población pediátrica es una población distinta a la población adulta, con un desarrollo físico y psicológico y unas características farmacocinéticas y farmacodinámicas muy diferentes, lo que puede determinar una respuesta terapéutica y un perfil de seguridad desiguales. Por ello, los resultados obtenidos en investigación en pacientes adultos no son extrapolables a los pediátricos. Además, el paciente pediátrico se ha considerado vulnerable y desprotegido, lo que sumado al escaso interés económico que supone para las compañías farmacéuticas la realización de ensayos clínicos en esta población, ha condicionado un problema importante: la negación a la población pediátrica al acceso a medicación investigada, formulada y autorizada de forma correcta.

Por ello, el Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea establecieron un Reglamento (CE) con fecha 12 de diciembre de 2006, para facilitar el desarrollo y la disponibilidad de medicamentos de uso pediátrico, asegurar que dichos medicamentos sean fruto de una investigación ética de calidad y estén específicamente autorizados para su administración en la edad pediátrica, e incrementar la disponibilidad de información sobre los medicamentos que se administran en dicha población.



Las reglas que dirigen la realización de ensayos clínicos tienen como propósito velar por la protección, la integridad física y el respeto de los derechos de los participantes, que ya parten de una situación de vulnerabilidad en estos derechos básicos. Por ello, los promotores, investigadores, comités de ética y las autoridades sanitarias deben conocer que es lícita la realización de ensayos clínicos pediátricos siempre que se espere un beneficio para el colectivo que representa. Además, se debe llevar a cabo una estimación de los potenciales riesgos asociados, con el fin de minimizarlos al máximo.

En consecuencia, los protocolos de tratamiento de los ensayos clínicos pediátricos deben diseñarse teniendo en cuenta las diferencias existentes con la población adulta y para ello es imprescindible la implicación de personal con experiencia en el ámbito de la pediatría e investigación.

La creación del Comité Científico de RECLIP supone contar con especialistas en investigación pediátrica con experiencia en el desarrollo de ensayos clínicos que colaborarán con investigadores y promotores para contribuir a la mejora de los protocolos con diseños adecuados a la población pediátrica.

DECÁLOGO PARA REALIZAR UN ENSAYO CLÍNICO (EC) PEDIÁTRICO

DECÁLOGO PARA EL PROMOTOR

1. Protocolo claro y detallado

Desarrollar un protocolo de investigación claro y detallado que describa todos los aspectos del EC, incluyendo el diseño del estudio, los criterios de inclusión y exclusión, procedimientos de intervención y seguimiento y los criterios de evaluación de resultados. El diseño debe definir un tamaño muestral adecuado y es necesario desarrollar estudios adaptativos para aquellos EC que presenten un tamaño muestral insuficiente.

Los ensayos clínicos pragmáticos, los estudios no intervencionistas (por ejemplo, datos de evidencia del mundo real o “real world evidence” - RWE), o los modelos fármaco-enfermedad pueden ser una parte integral del proceso de generación de evidencia.

Es fundamental agrupar a los menores por edad, ya que sus características fisiológicas cambian con el desarrollo, lo que puede afectar a la eficacia del medicamento y a su toxicidad, pero también a la dosis o la forma farmacéutica (líquido, comprimido, inyectable), así como establecer dosis adecuadas de acuerdo con grupos etarios y definir situaciones en las cuales estudios sobre farmacocinética y/o farmacodinámica serían mandatorios.

2. Equipo multidisciplinar

Es importante y recomendable reunir un equipo multidisciplinar que incluya pediatras, investigadores clínicos y otros profesionales de la salud con experiencia en investigación pediátrica a la hora de diseñar un ensayo clínico. La involucración de los pacientes y sus familiares en el diseño es también altamente recomendable.

3. Ética y consentimiento informado

Proporcionar información adecuada al niño y a su familia, como candidatos para la inclusión en un EC, adaptándola a la capacidad de comprensión de la edad del menor.

Es necesario obtener el consentimiento informado de los padres o tutores legales, así como el asentimiento del niño si tiene más de 12 años. Es importante tener en cuenta que,

según la normativa, no se debe incluir a un niño en un EC si no otorga su asentimiento. Se debe considerar la elaboración de documentos de consentimiento/asentimiento adaptados a niños más pequeños. La involucración de YPAGs (*Young Persons Advisory Groups*) garantizará la adecuación a la edad de estas herramientas y ayudará a informar sobre el proceso de investigación.

Se trata, por tanto, de un proceso holístico utilizando información complementaria (videos e imágenes.), más allá del contenido del documento de asentimiento informado.

EnprEMA (European Network for Paediatric Research at European Medicines Agency) facilita diversas plantillas y directrices para la elaboración del consentimiento informado para EC en población pediátrica:

https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/informed_consent_requirements_for_paediatric_clinical_trials_in_europe_en.pdf

4. Requerimientos Ético-Regulatorios

Antes de iniciar un EC, se debe obtener el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm), la conformidad de los centros donde vaya a realizarse el estudio y, la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Actualmente debe seguirse el proceso centralizado a través del portal CTIS (Clinical Trial Information System), la nueva base de datos y portal de ensayos clínicos de la UE.

5. Seguridad y bienestar del paciente

Priorizar la seguridad y el bienestar de los participantes pediátricos en todo momento, verificando que los procedimientos y tratamientos sean seguros y apropiados para su edad, con el máximo beneficio y el mínimo daño como consecuencia de las intervenciones realizadas en el curso de la investigación.

El volumen de sangre extraída debe minimizarse en EC pediátricos. Los volúmenes de sangre deben ser justificados en los protocolos. Los CEIm revisan y pueden definir la cantidad máxima de sangre (generalmente en mililitros (ml)/kg o como porcentaje del volumen total de sangre) que puede tomarse con fines de investigación.

En general, y aunque existen diversas recomendaciones, se permitirá la extracción de un volumen de sangre que suponga hasta el 5% del volumen total de sangre del participante en la investigación durante un período de ocho semanas, ya sea en una sola ocasión o en porciones divididas. El volumen de sangre cambia con la edad, por lo que la

cantidad disponible por kilogramo será de 4.0 ml/kg de 1 mes a 10 años, 3.7 ml/kg de 10 a 15 años, y 3.6ml/kg en mayores de 15 años.

Se pueden utilizar varios enfoques para minimizar la cantidad de sangre extraída y/o el número de punciones venosas:

- Uso de ensayos sensibles para fármacos principales y metabolitos para disminuir el volumen de sangre requerido por muestra.
- Utilización de laboratorios con experiencia en el manejo de pequeños volúmenes de sangre para análisis farmacocinéticos y para estudios de seguridad de laboratorio.
- Recolección de muestras de sangre rutinarias siempre que sea posible, al mismo tiempo que se obtienen muestras para análisis farmacocinéticos.
- Uso de catéteres permanentes para minimizar la angustia relacionada con la venopunción.
- Utilización de farmacocinética poblacional y muestreo escaso basado en la teoría de muestreo

6. Monitorización y seguimiento adecuados

Establecer un sistema de monitorización y seguimiento adecuado para garantizar el cumplimiento del protocolo, la recopilación precisa de datos y la detección temprana de cualquier problema o evento adverso. Debido a los procesos dinámicos de crecimiento y desarrollo del menor, éstos pueden no manifestar un evento adverso de forma aguda, sino en una etapa posterior del crecimiento y maduración. Pueden ser necesarios estudios a largo plazo (más de 5 años) o datos de farmacovigilancia para determinar posibles efectos en la maduración y desarrollo esquelético, conductual, cognitivo, sexual e inmunológico. Más información en el siguiente enlace:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1-addendum_en.pdf

7. Registro y documentación

Es necesario disponer de un registro y documentación precisa de todos los datos recopilados durante el EC, asegurando el cumplimiento de los estándares de calidad y

buenas prácticas clínicas. Las buenas prácticas de gestión de datos clínicos (*Good Clinical Data Management Practice, GCDMP*®) son el estándar actual de la industria para la gestión de datos clínicos. Más información en: <https://scdm.org>

Todo el equipo investigador debe tener en vigor el certificado de buenas prácticas clínicas (BPC o GCP por sus siglas en inglés “Good Clinical Practices”). Es posible obtener el certificado en los siguientes enlaces:

<https://gcp.nidatraining.org>

<https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/ich-good-clinical-practice/>

Para el caso de centros que forman parte de la red RECLIP, el consorcio conect4children (Grant Agreement No 777389) dispone de una formación específica sobre “Paediatric Good Clinical Practice Course”, así como de otros cursos de interés para llevar a cabo ensayos clínicos en población pediátrica:

<https://conect4children.org/academy-gcp/>

8. Cumplimiento normativo y regulaciones locales

Es esencial asegurarse de cumplir rigurosamente con todas las normativas y regulaciones, tanto locales como internacionales, que se aplican a la investigación clínica en población pediátrica. Esto incluye no solo seguir las directrices éticas establecidas, sino también cumplir con los requisitos regulatorios específicos diseñados para ensayos clínicos pediátricos. Además, se debe prestar especial atención a la protección de la recopilación y el manejo de los datos personales de los participantes. Este aspecto no es solamente un requerimiento legal, sino que también es fundamental para preservar la integridad y la confidencialidad de los datos de los participantes en cualquier estudio clínico pediátrico.

9. Análisis estadístico riguroso

Es fundamental llevar a cabo un análisis estadístico exhaustivo de los datos obtenidos en los ensayos clínicos en población pediátrica. Este análisis no solo es necesario para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento, sino también para identificar posibles sesgos que puedan influir en los resultados. Al considerar los factores que contribuyen al riesgo de sesgo, como el tamaño de la muestra, la distribución demográfica de los

participantes y las posibles variables de confusión, se pueden diseñar estrategias para minimizar su impacto en los resultados del estudio.

Es importante utilizar métodos estadísticos apropiados que sean específicamente adecuados para la población pediátrica, teniendo en cuenta las particularidades de este grupo de edad, como las diferencias en la respuesta al tratamiento y las variaciones en la tolerancia a los medicamentos. Esto garantizará que los resultados del análisis sean precisos y confiables, lo que a su vez contribuirá a una mejor comprensión de los efectos del tratamiento en la población pediátrica y a una toma de decisiones clínicas más informada.

10. Divulgación de resultados

Una vez finalizado el ensayo clínico, es crucial divulgar los resultados de este de manera clara y transparente. Esto no solo contribuye al avance del conocimiento científico en el campo de la pediatría, sino que también proporciona información valiosa para mejorar la atención y el tratamiento de los niños en el futuro. La Regulación de la Unión Europea N° 536/2014 (Artículo 37), que entró en vigor en 2018, establece disposiciones específicas para la divulgación de resultados de ensayos clínicos. Esta regulación requiere que se publiquen resúmenes claros y comprensibles en la base de datos de la UE para todos los ensayos clínicos realizados en voluntarios de salud y población de pacientes, desde la Fase 1 hasta la Fase 4, llevados a cabo en al menos un país de la UE.

Según esta regulación, se espera que se publique un resumen en lenguaje claro, denominado “Lay Summary”, en el plazo de seis meses después de la última visita del último paciente, para estudios pediátricos. Además, se proporciona orientación para crear resúmenes accesibles para el público en general, lo que garantiza que la información sea comprensible y útil para todos los interesados.

COMITÉ CIENTÍFICO DE RECLIP	 www.reclip.org
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO SANTIAGO DE COMPOSTELA AVDA. CHOUPANA S/N EDIF. D PLANTA 1 15706 - SANTIAGO DE COMPOSTELA	

