

Problemas en torno a la Investigación de fármacos de uso off-label en niños

Introducción:

Es relativamente común en la práctica asistencial diaria usar drogas no aprobadas para uso pediátrico (off-label) sin informar riesgos. Si bien es menester la investigación de este tipo de drogas en pediatría, la inclusión de niños a un protocolo de estudio requiere de un estricto control donde se informen riesgos y beneficios. Entidades gubernamentales como FDA (USA) o EMEA (Europa) son las responsables de la eficacia y seguridad de los diferentes fármacos. Los medicamentos deben ser introducidos al mercado tras ser avalados por ensayos clínicos controlados con evidencia científica sustentable. Estos ensayos farmacológicos deben evaluar y demostrar beneficios terapéuticos superiores a los riesgos resultantes de su uso.

Objetivos:

El propósito de este modulo es conocer la problemática en torno a la investigación farmacológica en niños con los riesgos que ella atañe.

Al finalizar el módulo Ud. será capaz de:

Describir las diferentes dificultades para desarrollar un ensayo clínico farmacológico en niños. Enunciar las diferencias existentes entre los estudios en adultos / niños y los dilemas sujeto / objeto de la investigación. Analizar los conceptos de población vulnerable y huérfanos terapéuticos. Conocer el marco regulatorio y las funciones de los Comités de Evaluación Institucional en torno a la investigación en pediatría. Reflexionar acerca del uso de productos off-label (fuera de prospecto) en niños.

Regulación y control de la investigación en niños y poblaciones vulnerables: Paradigmas Históricos

1749: Edward Jenner y la Viruela: Probó las vacunas contra la viruela por primera vez con su hijo y con los niños de su vecindario **1897:** Sanarelli y la Fiebre Amarilla (descubrió el "bacilo" de la FA y para demostrarlo causó la enfermedad en 5 personas) **1901:** Walter Reed y la FA (declaman como investigación ética a aquella que se basa en la auto-experimentación) **1946-1949:** Juicio de Nuremberg (experimentos nazis) y formulación del Código de Nuremberg **1932-1972:** Tuskegee y el estudio de sífilis a su natural evolución **1956-1972:** Estudio de Hepatitis de Willowbrook, Nueva York **1950-1960:** Malformaciones congénitas debidas a la Talidomina por el uso en embarazadas y Síndrome Gris del Neonato en las unidades de Neonatología **1964:** Declaración de Helsinki (Asoc. Medica Mundial) **1979:** Informe Belmont (Tuskegee) **1982:** CIOMS (Buenas prácticas clínicas) **1991:** The Common Rule (Reglamentos Federales EEUU)

Ética en la Investigación: Entre Belmont y la validez científica

Bajo el amparo de los principios vertidos en informe Belmont, toda investigación en seres humanos, y máxime si se trata de poblaciones vulnerables debe bregar por:

Respeto a las personas (autonomía) Beneficencia (no maleficencia) Justicia

Sin embargo el avance científico y sus ansias por investigar, ha hostigado por momentos estos principios, los cuales fueron ampliando su significancia en la interpretación de requerimientos éticos para el desarrollo en la investigación en poblaciones vulnerables. En un entramado de principios éticos y validez metodológica del diseño, se podrían resumir en los siguientes requerimientos^[1]

Valor social que impulsa el objeto de la investigación y trascendencia del fin del mismo en relación al universo poblacional Validez científica Selección equitativa de sujetos Relación riesgo-beneficio favorable Revisión independiente Consentimiento informado Respeto por los seres humanos

Hasta hace algunos años el estudio de los medicamentos solamente se realizaba en sus diferentes fases en adultos de sexo masculino, por lo tanto el fármaco lograba su aprobación tras estudios de complejidad creciente (Fases 0- IV) en una limitada experiencia clínica en un estrato de población, excluyendo a niños, ancianos o embarazadas que podrían hacer uso de ellos. Así los niños y las embarazadas fueron considerados como "huérfanos de tratamiento". Desde 1990 hubo una corriente de artículos que justificaron la necesidad de desarrollar y vigilar el uso de medicamentos en niños, tal como fueron las "Guías y conductas éticas para el estudio y evaluación de fármacos en la población pediátrica".^[2]

Como puntos culminantes en este aspecto, cabe destacar la creación en 1997 de la "Red de Investigación en Farmacología Pediátrica" en Washington (USA) con el auspicio del Instituto Nacional de la Salud (NIH)^[3] y en 1998 la publicación por la FDA de la Regla Pediátrica-FDA (FDA - Pediatric Rule) que recomendaban vehementemente a las sociedades científicas y compañías farmacéuticas la generación y revisión de la "mayor evidencia científica posible para aprobar o vetar el uso de medicamentos en niños".^[4]

Precisamente desde 1998 la FDA definió las prioridades para la aprobación del uso de fármacos en niños, cuya piedra angular era la implementación de ensayos clínicos que generara evidencia científica en pediatría.^[5]

Caso Clínico

Juan Pablo es un niño de 10 años portador de Leucemia Mieloide Aguda M5, que tras sufrir una segunda recaída de su enfermedad fue sometido a trasplante de médula ósea relacionado (dador hermana menor de 6 años).

En el período de recuperación (14 días posteriores al trasplante) presenta hemorragia masiva por el tubo digestivo. Tras los pertinentes análisis se diagnostica infección por

CMV, y se comienza con Ganciclovir a dosis terapéuticas.

El paciente se mantiene estable hemodinámica mente con continuas transfusiones de plasma y plaquetas e infusión continua de octreotide. Ante la persistencia de masiva hemorragia digestiva que no cede a la terapéutica estándar validada utilizada, surge la idea de emplear un medicamento de novel desarrollo pero con ensayos clínicos validados en hemorragias masivas intracraneales y pulmonares, y escaso uso en hemorragias del tubo digestivo, pero sin experiencia en pediatría.

Los pediatras se proponen a administrarlo ajustando la dosis al peso del niño.....

Análisis del caso

Estamos ante el problema de usar un medicamento fuera de prospecto, en donde podemos privar al paciente de la medicación adecuada o iniciar el tratamiento con información científica insuficiente o extrapolar a pediatría los resultados de estudios en adultos. No se esta hablando de uso compasivo, ya que el niño se encuentra con estabilidad clínica y parámetros hemodinámicas controlados, no obstante de persistir con la hemorragia puede llegar a tener riesgo de vida.

El niño es casi un adolescente, pesa 40kg y quizás no difiera mucho su peso del de una mujer pequeña para la cuál si estaría indicada la medicación. Pero lo cierto que es un niño, no se trata de un adulto chiquito ya que la farmacocinética y farmacodinamia de la droga son diferentes acorde su metabolismo y características de la fase de crecimiento del infante-adolescente.

Extrapolar estudios de adultos a niños y adecuar la dosis al peso, tampoco es la justificación para su uso.

El fármaco es un factor de coagulación que se agota en hemorragias masivas, cuyos efectos adversos han sido mínimos, escasos o nulos...claro esta todas estas conclusiones fueron siempre en poblaciones de adultos. Por lo tanto tenemos un caso de "población huérfana terapéutica" con probable uso fuera de prospecto.

Si bien en este caso la ampolla se puede diluir en pequeñas dosis, también hay fármacos que carecen de formulaciones apropiadas para su uso en niños (capsulas, comprimidos, etc.) y entonces para la práctica médica son fraccionados, entonces el principio activo puede no distribuirse uniformemente y resultar ineficaz o ser riesgoso. Muchos autores refieren a las prescripciones fuera de prospecto un riesgo aumentado de eventos adversos.^[6,7]

En realidad esta problemática requiere que los pediatras sean conscientes la brecha entre lo que "se sabe" y lo que sería "deseable saber", para desarrollar mecanismos institucionales y promover estudios de investigación que puedan reducir este vacío. ^[8]

En nuestro caso, la decisión quedará abierta a vuestra reflexión.

Dilemas en la Investigación: Objetivos y sujeto de estudio

Es difícil establecer sin una coherente evaluación de tecnologías sanitarias inmersas en políticas de salud objetivas, el soporte financiero de las investigaciones en salud. Según informe del *Global Forum for Health Research* de la OMS, tan solo un 10% de los fondos gastados anualmente en investigación son usados para problemas de salud que constituyen el 90% de la carga mundial de enfermedad. A su vez de ese 10% tan solo un 2% es para Dengue, AIDS, Paludismo, diarreas, TBC y Chagas.

El escenario mundial epidemiológico se debate con los gobiernos sobre el gran dilema: En que invertir?

Se debe invertir en fondos para salvar vidas actualmente (Investigación Clínica -Epidemiológica) o invertir en investigación básica. Se contraponen ambas ramas de la investigación?

O quizás sea preferible realizar acciones de control y/o vigilancia epidemiológica antes que desarrollar líneas de investigación? Es más prioritario el saneamiento ambiental y la potabilización del agua que el desarrollo de vacunas contra enterovirus que causan diarreas masivas que atestan su golpe mundial en los países subdesarrollados? Cuanto influye la industria farmacéutica en la promoción de la investigación y como se generan los conflictos de intereses?

Entonces tras haberlos invitado a ustedes a pensar en todas estas variables, nos volvemos a posicionar en el caso de estudio. Que debería hacer el médico ante nuestro paciente transplantado de medula ósea?

La investigación pediátrica

Los cánones de la investigación en niños priorizan el carácter de "población vulnerable" de este grupo etario, ya se trata de una población que requiere protección especial. A su vez el concepto de "huérfanos terapéuticos" se atribuye a un grupo de fármacos sin desarrollo científico, con potenciales usos en patologías infrecuentes o en poblaciones donde se dificulta su evaluación como en los niños. Por este motivo es importante realizar estudios adecuados que generen conocimiento en áreas no estudiadas, jerarquizando estudios sobre enfermedades prevalentes.

La importancia de la investigación de medicamentos off-label en niños

Actualmente una gran cantidad de las prescripciones en pediatría no se sustentan en sólidas evidencias científicas. Informes de la comunidad europea afirman que el 67% de los niños internados en distintos hospitales han recibido un medicamento sin contar con la adecuada información proveniente de ensayos clínicos que avalen indicación, dosis y población a tratar.^[9] Las intervenciones que justificarían el uso de estas drogas, se basan en la extrapolación de estudios en adultos. Obviamente como los niños no son "adultos pequeños", desde este punto comienzan a radicarse las falacias cuando se utilizan medicamentos off-label en niños ya que muchas de las intervenciones pueden ser inefectivas y aun riesgosas.

En consonancia con estos hechos, la Academia Americana de Pediatría solicita a la FDA que implemente medidas para que se promocióne la investigación en esta área

para producir evidencia médica que permita prescribir con más certeza y menos riesgos legales.

Sin duda que actualmente se vienen desarrollando varias líneas de investigación en torno a este capítulo, su importancia se justifica en que los niños son sujetos diferentes a los adultos, con enfermedades propias cuya fisiopatología no es siempre extrapolable a lo conocido en adultos. El rango etario que abarca la pediatría (0 a 16 años) nos muestra diferente metabolismo a diferentes edades (Neonatos con déficit transitorio de UDP-Glucuronico o persistencia de hemoglobina fetal) con respuestas a las drogas y efectos adversos no hallados en adultos (Acido Acetil Salicílico y Sde. de Reye, Cloranfenicol y Tinción dental).

Existe entonces una tendencia mundial en proteger a los niños de riesgos potenciales durante el desarrollo de un medicamento. Asimismo como ya mencionamos, extrapolar directamente los resultados de estudios realizados en adultos es incierto, pero esto ocurre frecuentemente, ya que los medicamentos aprobados en adultos salen al mercado y los niños reciben un alto número de prescripciones, sin contar con evidencia científica para su correcta indicación en lo referente a dosis por edad del paciente a tratar. Este vacío de información conduce al riesgo de administrar un tratamiento inefectivo, dosis subterapéuticas o sobredosis y producir reacciones adversas inesperadas en diferentes grupos etarios.

Sabemos que hacen falta ensayos clínicos en niños, pero los mismos son escasos, quizás la falta de una adecuada promoción y el estricto marco legal inherente por tratarse de grupos vulnerables podrían ser algunas de las causas. La Unión Europea (Directiva 2001/20/EC) puntualiza.... "Las personas que no estén en condiciones de dar su consentimiento para participar en un ensayo clínico han de recibir protección especial"... "Estas personas no deberían ser incluidas en ensayos clínicos si los mismos resultados pueden obtenerse con personas capaces de dar su consentimiento." Actualmente nadie pone en duda la necesidad de realizar ensayos clínicos en niños para mejorar los tratamientos disponibles. "Los productos medicinales para niños, incluidas las vacunas, necesitan ser testeados científicamente antes de su utilización extensiva.^[9]

Este es nuestro escenario, sabemos la importancia de investigar en niños, pero es difícil efectivizarlo, por ende disponemos de limitada información al respecto. No obstante en aras de no gatillar una oleada de ensayos clínicos a mansalva, es útil sostener la importancia de las regulaciones éticas, funciones de los Comités de Evaluación Institucional, el carácter vulnerable de los niños y adecuado marco legal.

Poblaciones Vulnerables, Riesgo/Beneficio: Definiciones

Poblaciones vulnerables:

Según las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (CIOMS-OMS): Son personas vulnerables las absoluta o relativamente incapaces de proteger sus propios intereses. Específicamente, pueden tener insuficiente poder, inteligencia, educación, recursos, fuerza u otros atributos necesarios para proteger sus intereses. Dentro de ellos se puede incluir a discapacitados mentales, personas en extrema pobreza, prisioneros/ refugiados,

mujeres embarazadas, niños, minorías étnicas, personal militar, alumnos/docentes, entre otros.

Riesgo de participar

Se define al riesgo como la posibilidad de padecer un daño o perjuicio. El riesgo es un pilar fundamental en la investigación en seres humanos; es el filtro por el que deben pasar los protocolos. Los riesgos pueden clasificarse en:

Físico (dolor, discapacidad ó muerte), Psicológico (miedo, ansiedad, depresión), Social (perdida de escolaridad, de dinero).

Siempre en un estudio debemos pensar al riesgo con su contraparte que es el "beneficio" que generaría el mismo.

Beneficios de participar

Siempre debe la ecuación riesgo/beneficio tener un saldo favorable, por lo tanto se deben Identificar, evaluar y minimizar los riesgos (físicos, psicológicos, sociales y económicos). Los beneficios se analizan inicialmente para los participantes, vale decir se deben reforzar los beneficios potenciales a los participantes de manera individual, si estos beneficios potenciales son mayores que los riesgos, entonces se puede proseguir. No obstante si los riesgos para el participante son mayores, entonces se deben evaluar los riesgos en relación al beneficio social del conocimiento adquirido. En este punto se destacan:[10]

Acceso a nuevos tratamientos iguales ó mejores que el estándar
Menor mortalidad
Menor número de eventos clínicos
Menores complicaciones

Aspectos éticos y regulaciones que se ciernen ante la investigación en niños: Consentimiento y Asentimiento

Siguiendo los lineamientos de la declaración de Helsinki, se debe contar para el estudio el consentimiento de los padres previo al ingreso al estudio y asentimiento del niño, el cuál debe tomarse si el niño tiene capacidad de comprender la naturaleza del estudio. En cuanto a la intervención de los padres, suelen compartir decisiones en estudios no terapéuticos pero son reticentes ante los terapéuticos. La Convención internacional de los derechos del niño define que...*"El niño es persona humana con derechos y obligaciones; razón por la cual debe considerársele siempre fin en si mismo, nunca como medio, respetando su esencia como sujeto y no objeto...."* Por lo tanto se debe respetar la opinión del niño en función de su edad y madurez.

Documentos previos al inicio del estudio

Dictamen del Comité Institucional de Evaluación (CIE) Consentimiento Informado Asentimiento Informado Aprobación de la entidad reguladora (ANMAT)

Comité institucional de Evaluación (CIE)

En su accionar tiene que considerar la capacidad del investigador, si la metodología y diseño del estudio son adecuados, contrastando los riesgos para evaluar si la investigación es razonable en relación al beneficio potencial y la generación del conocimiento que deviene del mismo.

La regulación de los estudios en niños y que son eje de la función del CIE podrían resumirse en la evaluación de los aspectos metodológicos, éticos y legales de los protocolos, entre los que mencionamos:

Evaluar enmiendas Evaluar eventos adversos Evaluar idoneidad del investigador y su equipo Evaluar idoneidad de los centros de investigación Realizar supervisiones Suspende estudios aprobados

El escaso reclutamiento de niños como sujeto de estudio, aunado al déficit de regulación vigente y marco legal conjuntamente con falta de definición en estándares de operatividad conspiran contra el éxito del desarrollo de ensayos clínicos en niños y su eventual evaluación por los comités institucionales de evaluación. Aunado a estas dificultades, en torno a las características de la población pediátrica, podemos agregar otras dificultades tales como:

Falta de expertos en temas pediátricos Déficit en la regulación vigente y del control estatal (El estado debe regular y plantear los temas pediátricos objeto de estudios) Alto costo para un pequeño mercado Éticamente dificultoso Escaso número de investigadores capacitados Conflicto entre el marketing y la investigación El formador de opinión (pediatra de renombre) es más económico y vende más que un ensayo adecuado que involucre investigación off-label en niños

El médico y el Investigador

El pediatra asistente del hospital, debe enfrentarse al conflicto ético en el rol del clínico y el investigador. Aunado a la falta de tiempo y el expertiz en metodología, encarar un estudio puede afectar la relación-medico paciente. Para proteger al sujeto de investigación y ser un ariete importante para el investigador, están las "Buenas Practicas Clínicas", que son una serie de estándares para el diseño, conducción, reporte y auditoria de los estudios clínicos que comprenden sujetos de experimentación, con el objeto de proteger y asegurar los derechos y la seguridad de los participantes.

Las responsabilidades del investigador:

Debe asegurar que el personal participante sea calificado y se cuente con los

recursos necesarios para el estudio. Cuidar de los pacientes. Comunicación con el CIE. Cumplir el protocolo. Adecuado manejo del producto en investigación. Cumplir con los procedimientos de randomización y ceguera. Obtener el consentimiento informado. Redactar informes sobre marcha del estudio. Reportar eventos adversos. Reportar resultados.

El niño y su entorno

El niño debe asentir su participación, y en ese punto mucho depende de un adecuado clima e interrelación con su pediatra, debe recibir adecuada información, no tolera el engaño.

La familia tiene diferente conducta frente a estudios terapéuticos y no terapéuticos. Influencias demográficas y socioeconómicas, los preconceptos inherentes a la investigación, y el temor al cambio de las actividades cotidianas que pueden alterarse por participar en un estudio.

También las pertinencias acerca de los gastos de traslado y compensaciones monetarias a la familia del niño.

El Consentimiento Informado y asentimiento

Si consideramos que solamente los pacientes que poseen capacidad de decisión apropiada y poder legal pueden otorgar su consentimiento ^[11], los niños podrían quedar excluidos en este proceso, por esta razón surge el concepto de "diada de consentimiento" al que algunos autores refieren, el cual consiste en Consentimiento Informado de los padres + Asentimiento del niño. ^[12]

El Comité de Bioética de la Academia Americana de Pediatría (AAP) declamó en 1995 acerca que los padres y el médico no deberían excluir a los niños en la toma de decisión, contraponiéndose al consentimiento "por poder" en donde los padres bregan por el bienestar y el mejor interés de los niños. El comité declama que las responsabilidades del pediatra para con su paciente existen mas allá de los deseos de los padres o el consentimiento por poder. Esta medida se agrega a otras que en los últimos tiempos propugnan que la toma de decisión en el cuidado de la salud de niños mayores y adolescentes debería incluir el "asentimiento" respetando la autonomía y racionalidad del sujeto, además de la coparticipación de los padres y médico. El reconocimiento del asentimiento habilita al niño según su capacidad a participar en la discusión acerca el cuidado de su salud, decidiendo su inclusión (o no) en el estudio y comprometerse con su tratamiento. ^[11]

La Declaración de Helsinki es muy clara al respecto, en el caso de una persona incompetente según la ley, tal como un menor de edad, aunado al consentimiento debe confeccionarse el asentimiento a participar o no en el estudio, acorde si es capaz de dar el asentimiento^[13] o su edad lo avala, acorde el CIE o la legislación local. ^[14]

El protocolo debe ser bien comprendido por la familia, la cuál será el sostén del niño en el estudio. El mismo debe ser adecuado a la población pediátrica ya que un diseño inadecuado no es ético.

El Consentimiento Informado (CI) debe abarcar todos los aspectos éticos del protocolo, el mismo debe reflejar los siguientes requisitos:

Competencia para consentir (asentimiento informado) Información completa
Comprensión por parte del participante Voluntariedad del niño y su familia

Discusión: Volviendo a las bases

Siempre que se trate el tema de la investigación en niños, un manto de controversias y conflictos emergerán de tal discusión, que se acentuará aún más si nos referimos a ensayos clínicos farmacológicos.

Durante los albores del nuevo siglo numerosos estudios farmacológicos demostraron que existen significativas diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre adultos y niños, vinculadas al crecimiento y desarrollo de los niños y a procesos metabólicos y madurativos. [15,16] Dosificar por peso o superficie corporal del niño una droga utilizada en adultos, nos haría caer en un vano reduccionismo no exento de efectos adversos. Pero el miedo a generar daños colaterales en poblaciones vulnerables o lo complejo de evaluar una decisión autónoma para incluir a un niño en un ensayo clínico conspiran para avanzar en el tema.

Aunado a lo anterior, tras la realización de una investigación bien diseñada pero con una población mínima de niños, surge la necesidad de sumar más participantes para poder generalizar los resultados. En estos casos el desarrollo de medicamentos en pediatría es costoso y muy difícil de implementar, con acotados o nulos beneficios económicos para aplicarlos a enfermedades de baja prevalencia. No obstante para las enfermedades que afecten predominantemente o exclusivamente a la población pediátrica, el desarrollo del programa de investigación debe conducirse enteramente en esa población excepto para los datos iniciales de seguridad y tolerancia, que generalmente se obtienen en adultos. Algunos productos serán estudiados en fase temprana sólo en niños cuando por ejemplo los ensayos en adultos brinden escasa información o los exponga a riesgos inapropiados (por ejemplo, surfactante). Pero en líneas generales los estudios en pediatría deberían comenzar en fases avanzadas del desarrollo del medicamento (II o III), o si existen dudas acerca la seguridad del fármaco, podrían encararse estudios en niños luego de la experiencia pos-comercialización en adultos. Una arista sensible es la referente a los estudios en discapacitados o niños institucionalizados, los cuales se deben ceñir a enfermedades o condiciones que los afectan principalmente o en forma exclusiva, o si las circunstancias en padecidas por los niños podría alterar la biodisponibilidad o provoque efectos farmacodinámicos diferentes.[14] En la siguiente tabla se transcriben las circunstancias en las que la Unión Europea considera que podrán llevarse a cabo estudios en menores. [17]

TABLA. Circunstancias en las que se pueden realizar estudios en menores, según la Unión Europea

Directiva 2001/20/EC:

Artículo 4º: Ensayos clínicos en menores

"Sin perjuicio de cualquier otra restricción pertinente, se podrá llevar a cabo un ensayo clínico en menores únicamente si:

- a) Se ha obtenido el consentimiento informado de los padres o del representante legal del menor: el consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio para el mismo.
 - b) El menor ha recibido del personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información adecuada a su capacidad de entendimiento sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios.
 - c) El investigador o, en su caso, el investigador principal tiene en cuenta el deseo explícito de un menor capaz de formarse una opinión y de apreciar estas informaciones, de negarse a participar o de retirarse en todo momento del ensayo clínico.
 - d) No se proporciona ningún incentivo o estímulo económico aparte de una compensación.
 - e) Se obtiene del ensayo clínico algún tipo de beneficio directo para el grupo de pacientes y sólo cuando la investigación sea esencial para validar datos obtenidos de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado o por otros métodos de investigación; además, la investigación deberá guardar relación directa con algún estado clínico que padezca el menor en cuestión o bien ser de naturaleza tal que sólo pueda efectuarse en menores.
 - f) Se cumplen los requerimientos legales de cada país.
 - g) Los ensayos clínicos han sido diseñados para reducir al mínimo el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible relacionado con la enfermedad y el grado de desarrollo; además, el umbral de riesgo y el grado de sufrimiento han de definirse específicamente y comprobarse constantemente.
 - h) El protocolo ha sido aprobado por un comité de ética que cuente con expertos en pediatría o tras haber solicitado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría y prevalece el principio de beneficio individual para el paciente antes que los intereses de la ciencia y de la sociedad.⁸
-

Extraído de "The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA).
Directive 2001/20/EC. Artículo 4º".

Corolario: Puntos Clave

El uso de medicación fuera de prospecto (off-label) en niños es habitual, siendo la mayoría de tales decisiones terapéuticas sostenidas por la experiencia del médico prescriptor o de la extrapolación de estudios en adultos. La poca evidencia científica para ensayos clínicos farmacológicos en niños, ha llevado a alentar su inclusión, pero se requiere un estricto control donde se informen riesgos y beneficios. La participación de menores debe siempre representar un beneficio directo para su salud o bienestar y para el conocimiento sobre enfermedades infantiles, o cuando la terapia de investigación constituye la única opción terapéutica disponible para la enfermedad del niño. En caso de la participación de menores de 18 años, se requiere el consentimiento de los padres o de quien ejerza la patria potestad, dejando siempre acreditado por escrito el vínculo de quien otorgue el consentimiento. En los mayores de 7 años se deberá intentar obtener su asentimiento, sin perjuicio del consentimiento que otorguen sus padres o el representante legal, y su decisión debe ser respetada. Los trabajos de investigación clínica en niños, son un disparador que responsabiliza a toda la comunidad, para que la misma se involucre a través de los comités de evaluación Institucional independientes que garantizarán la conducción de la investigación dentro del marco ético-legal con un balance Beneficio/ Riesgo tendiente a proteger a los niños.

Bibliografía:

Emanuel E, et al. What makes clinical research ethical? 2000; JAMA 283(20):2071-11. Committee on Drugs. Guidelines for ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. Pediatrics 1995; 95:286-294. Cohen SN. The Pediatric Pharmacology Research Unit (PPRU) Network and its role in meeting pediatric labeling needs. Pediatrics 1999; 104:644-645. Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration. **Regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drug and biological products in pediatric patients.** [21CFR Parts 201, 312, 314 and 601]. [en línea] 2 de diciembre de 1998; 63 No 231:66632-66672. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. **CDRE New and Generic Drug Approvals** [en línea] diciembre de 1998. Morales Oliva FJ, Martínez-Mir I, Ferrer JM, Rubio E, Palop V. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. J Clin Pharmacol 2000; 53:1076-1080. Turner S, Numm AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. Acta Paediatr 1999; 88:965. Norberto Damián Giglio, Saúl Malozowsk. Prescripciones fuera de prospecto. Arch.argent.pediatr 2004; 102(2)121-124. The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to implementation of good clinical practice- GCP -in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Directive 2001/20/EC. Considerandos. Official Journal of the European Communities. 4 de Abril de 2001. Schmidt B et al. Methylxantine therapy in premature infants: sound practice, disaster or fruitless byway? J pediatr 1999; 134:151. American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics. Informed consent, parental permission and assent in pediatric practice. Pediatrics 1995; 95: 314- 317. Simar R, Johnson V. Pediatric Informed Consent, challenges for investigators. Applied Clinical Trials 2002: 46-56. World Medical Association Declaration of Helsinki. **Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.** [en línea] Año 2002 [Consulta: Noviembre de 2009]. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). **Note for guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the paediatric population.** (ICH Topic E 11) CPMP/ICH/2711/ 99(items 2.3 y 2.6.3). [en línea] London, 27 July 2000. Kauffman RE, Kearns GL. Pharmacokinetic studies in pediatric patients: Clinical and ethical considerations. Clin Pharmacokinet 1992; 1:10-29. Wildt, Kearns, Leeder and van den Anker. Glucuronidation in Humans. Pharmacogenetic and developmental aspects. Clin Pharmacokinet 1999; 36:439-452. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Directive 2001/20/EC. Artículo 4°.

Problemas en torno a la Investigación de fármacos de uso off-label en niños - Argentina Questions

Question Cluster ID: 8294

Cluster Name: Problemas en torno a la Investigación de fármacos de uso off-label en niños - Argentina

Cluster Text: none

Question Presentation: Random

Questions in Cluster: 5

Questions On Exam: 5

Question ID: 62689

Question Type: Multiple Choice/Single Answer

Question Status: Online

Question: Para poder comenzar un estudio de investigación farmacológica en niños mayores a 7 años es menester contar con los siguientes requisitos.

Answer 1: Consentimiento informado

Answer 2: Diseño avalado por CIE aunado de autorización de los padres

Answer 3: Asentimiento del niño y diseño avalado por el CIE

Answer 4: Consentimiento informado de los padres, asentimiento del niño y diseño del estudio avalado por el CIE

Answer 5:

Correct Answer: Answer 4

Feedback for correct answer: En caso de la participación de menores de 18 años, se requiere el consentimiento de los padres o de quien ejerza la patria potestad, dejando siempre acreditado por escrito el vínculo de quien otorgue el consentimiento. En los mayores de 7 años se deberá intentar obtener su asentimiento, sin perjuicio del consentimiento que otorguen sus padres o el representante legal, y su decisión debe ser respetada.

Feedback for incorrect answer: En caso de la participación de menores de 18 años, se requiere el consentimiento de los padres o de quien ejerza la patria potestad, dejando siempre acreditado por escrito el vínculo de quien otorgue el consentimiento. En los mayores de 7 años se deberá intentar obtener su asentimiento, sin perjuicio del consentimiento que otorguen sus padres o el representante legal, y su decisión debe ser respetada.

Question ID: 62690

Question Type: Multiple Choice/Single Answer

Question Status: Online

Question: Cuales serían las mayores dificultades con las que se encuentra el CIE para evaluar proyectos de investigación en niños.

Answer 1: Escaso reclutamiento, déficit regulatorio legal y falta de estándares de operatividad.

Answer 2: Exceso de expertos en investigación sobre ensayos clínicos farmacológicos en pediatría.

Answer 3: Elevado ofrecimiento de la industria farmacéutica para desarrollo de ensayos debido a su bajo costo.

Answer 4: La población pediátrica representa un seductor mercado para el marketing.

Answer 5:

Correct Answer: Answer 1

Feedback for correct answer: El escaso reclutamiento de niños como sujeto de estudio, aunado al déficit de regulación vigente y marco legal conjuntamente con falta de definición en estándares de operatividad conspiran contra el éxito del desarrollo de ensayos clínicos en niños y su eventual evaluación por los comités institucionales de evaluación.

Feedback for incorrect answer: El escaso reclutamiento de niños como sujeto de estudio, aunado al déficit de regulación vigente y marco legal conjuntamente con falta de definición en estándares de operatividad conspiran contra el éxito del desarrollo de ensayos clínicos en niños y su eventual evaluación por los comités institucionales de evaluación.

Question ID: 62691

Question Type: Multiple Choice/Single Answer

Question Status: Online

Question:Cuál es la definición del concepto “Huerfano Terapéutico”?

Answer 1: Es el estrato de población que no cuenta con estudios específicos que evalúen los riesgos y beneficios de una droga determinada.

Answer 2: Es sinónimo de población vulnerable.

Answer 3: Es el estrato de población que cuenta con ensayos clínicos controlados cuyos resultados mostraron mas riesgos que beneficios.

Answer 4: Es la población de niños incluidos en estudios poblacionales sin el adecuado consentimiento y asentimiento informado.

Answer 5:

Correct Answer: Answer 1

Feedback for correct answer: El concepto de “huérfanos terapéuticos” se atribuye a un grupo de fármacos sin desarrollo científico, con potenciales usos en patologías infrecuentes o en poblaciones donde se dificulta su evaluación como en los niños.

Feedback for incorrect answer: El concepto de “huérfanos terapéuticos” se atribuye a un grupo de fármacos sin desarrollo científico, con potenciales usos en patologías infrecuentes o en poblaciones donde se dificulta su evaluación como en los niños.

Question ID: 62692

Question Type: Multiple Choice/Single Answer

Question Status: Online

Question: Que entiende ud por uso de medicamentos off-label o fuera de prospecto?

Answer 1: Son drogas que no fueron aprobadas en adultos y son testeadas primero en pediatría simultáneamente a su uso.

Answer 2: Son drogas aprobadas para adultos y extrapoladas dichas experiencias a pediatría para su uso.

Answer 3: Son drogas con ensayos clínicos testeados en pediatría pero que aún no han salido al mercado y sin embargo se utilizan.

Answer 4: Son drogas testeadas en pediatría con poblaciones mínimas y que aún requieren nuevos estudios con mayor reclutamiento pero que igualmente son usadas en la práctica pediátrica.

Answer 5:

Correct Answer: Answer 2

Feedback for correct answer: Las intervenciones que justificarían el uso de estas drogas, se basan en la extrapolación de estudios en adultos. Obviamente como los niños no son “adultos pequeños”, desde este punto comienzan a radicarse las falacias cuando se utilizan medicamentos off-label en niños ya que muchas de las intervenciones pueden ser inefectivas y aun riesgosas.

Feedback for incorrect answer: Las intervenciones que justificarían el uso de estas drogas, se basan en la extrapolación de estudios en adultos. Obviamente como los niños no son “adultos pequeños”, desde este punto comienzan a radicarse las falacias cuando se utilizan medicamentos off-label en niños ya que muchas de las intervenciones pueden ser inefectivas y aun riesgosas.

Question ID: 62693

Question Type: Multiple Choice/Single Answer

Question Status: Online

Question: Ud. está evaluando un ensayo clínico farmacológico de una nueva droga en adolescentes, cuyos efectos son altamente beneficiosos y prácticamente no tiene riesgos. Sin embargo no se ha tomado Certificado de Asentimiento en los sujetos de investigación. Que principio de Belmont considera ud que no se respeta?

Answer 1: Beneficencia

Answer 2: Autonomía

Answer 3: Beneficencia y Justicia

Answer 4: Justicia

Answer 5:

Correct Answer: Answer 2

Feedback for correct answer: El no contar con asentimiento en sujetos mayores de 7 años con capacidad para asentir es una falta al principio de “autonomía” declarado en Belmont.

Feedback for incorrect answer: El no contar con asentimiento en sujetos mayores de 7 años con capacidad para asentir es una falta al principio de “autonomía” declarado en Belmont.

Problemas en torno a la Investigación de fármacos de uso off-label en niños - Argentina References

This module has no references.