

# Un registro europeo de ensayos clínicos en niños

I. Danés Carreras<sup>a</sup>, I. Fuentes Camps<sup>a</sup>, J.M<sup>a</sup> Arnau de Bolós<sup>a</sup>, C. Pandolfini<sup>b</sup>, M. Bonati<sup>b</sup>, H. Sammons<sup>c</sup>, I. Choonara<sup>c</sup> y E. Jacqz-Aigrain<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Fundación Institut Català de Farmacologia. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España. <sup>b</sup>Mario Negri Institute for Pharmacological Research. Milán. Italia. <sup>c</sup>Derbyshire Children's Hospital. University of Nottingham. Derby. Reino Unido. <sup>d</sup>Hôpital Robert Debré. París. Francia.

Para registrar y comercializar un fármaco se requiere una documentación que asegure que llega al mercado con ciertas garantías de eficacia y toxicidad. Sin embargo, la investigación puede no haber sido tan completa como sería deseable debido, entre otras causas, a la falta de estudios en niños. Raramente se han realizado ensayos clínicos en población pediátrica cuando el fármaco está destinado al tratamiento de enfermedades más frecuentes en adultos. Incluso con fármacos para el tratamiento de enfermedades más propias de la infancia pueden faltar estudios en algunos subgrupos de edad. De los fármacos que autorizó la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en los primeros 3 años de funcionamiento, sólo se aprobaron en niños el 34 % de los destinados a enfermedades que podían afectar tanto a adultos como a niños<sup>1</sup>. En cambio, es previsible que el pediatra se plantee el uso de fármacos no aprobados en esta población en algunas ocasiones. En los últimos años, varios trabajos han puesto de manifiesto que entre el 25 y el 66 % de los niños hospitalizados y entre el 11 y el 33 % de los atendidos en atención primaria reciben fármacos en estas condiciones<sup>2,3</sup>. La utilización de medicamentos en indicaciones o condiciones de uso no autorizadas es también un problema relevante en nuestro medio<sup>4</sup> y preocupa especialmente porque, a pesar de que pueda ser necesaria, se realiza en condiciones de incertidumbre.

Realizar ensayos clínicos en niños entraña más dificultades éticas, prácticas y económicas que en adultos. Por ejemplo, es difícil obtener el consentimiento "informado" de los pacientes de más corta edad y es necesario involucrar a los padres en su lugar<sup>5-7</sup>. Además, el hecho de que existan variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas relevantes en los distintos grupos de edad pediátri-

ca hace necesaria la realización de ensayos en diferentes edades. Por otro lado, tampoco constituyen un mercado muy rentable para la industria farmacéutica, porque la utilización de fármacos en niños es bastante limitada.

En Europa, las primeras medidas para mejorar esta situación se plantearon en 1997, cuando el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Unión Europea (CPMP), que forma parte de la EMA, publicó unas guías para la investigación clínica de medicamentos en niños en las que se describía cuándo y cómo se deben evaluar los fármacos en esta población<sup>8</sup>. A pesar de ello, estudios realizados entre los años 1999 y 2002 mostraron que el número de fármacos aprobados por la EMA con indicaciones pediátricas sólo había aumentado ligeramente<sup>9,10</sup>.

En el año 2000, la Comisión Europea asumió un papel más activo y, para reducir la falta de fármacos adecuados para la población pediátrica, propuso nuevas acciones reguladoras que se recogen en el documento titulado *Better Medicines for Children*<sup>11</sup>. En este documento se exponen fundamentalmente seis objetivos:

1. Aumentar la disponibilidad de productos aprobados que se adapten adecuadamente a las necesidades de los niños de distintas edades.
2. Asegurar que los mecanismos de farmacovigilancia se adaptan también al desafío que supone evaluar los posibles efectos a largo plazo en determinados casos.
3. Evitar estudios innecesarios mediante la publicación de información sobre ensayos clínicos ya iniciados.
4. Establecer una lista de prioridades de investigación.
5. Conseguir que en Europa se alcance un alto nivel en el campo de la investigación, desarrollo y evaluación de ensayos clínicos con medicamentos en niños mediante la

**Correspondencia:** Dr. I. Danés Carreras.

Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron.  
P<sup>o</sup> Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.  
Correo electrónico: id@icf.uab.es

Recibido en diciembre de 2003.

Aceptado para su publicación en enero de 2004.

creación de un comité o grupo de expertos específicamente dedicado a ello.

6. Finalmente, asegurar que en los estudios se cumplen las más altas exigencias desde el punto de vista ético.

En el 2001 se consiguió otro logro con la entrada en vigor en Estados Unidos, Europa y Japón de la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para la Investigación Clínica de Productos Medicinales en Población Pediátrica. En abril de 2001 se adoptó una Directiva sobre Buena Práctica Clínica, en la que también se tratan cuestiones como la inclusión de niños en ensayos clínicos y criterios para su protección. Como respuesta a una propuesta que se realizaba en el documento *Better Medicines for Children* de la Comisión Europea, el CPMP constituyó en el 2001 un grupo de expertos en pediatría, que actualmente elabora un borrador de una regulación que promueve la implementación del desarrollo de medicamentos en niños. Hasta el momento, las estrategias de la Comisión Europea han demostrado que hay un claro compromiso de mejorar los tratamientos farmacológicos en niños.

A pesar de las iniciativas anteriormente mencionadas, la situación todavía es mejorable y en Europa se necesitan otras estrategias para conseguir que el uso de fármacos en niños se base en las mejores evidencias posibles. El papel de los ensayos clínicos es fundamental, puesto que son la herramienta para diferenciar los tratamientos eficaces de los no eficaces o nocivos. Sin embargo, con frecuencia es difícil identificar los escasos estudios realizados en niños y aplicar el conocimiento que de ellos se deriva. Además, los estudios que se interrumpen de forma prematura o cuyos resultados son insignificantes o negativos, a menudo no llegan a publicarse<sup>12</sup>, y puede darse el caso de que otros investigadores dupliquen esfuerzos o bien se oculten riesgos potencialmente importantes con el uso de determinadas sustancias. Por el contrario, existen fármacos y procesos patológicos sobre los que ya hay un amplio conocimiento y debería evitarse la investigación repetitiva y abordar aquellas áreas en las que falta información.

El hecho de disponer de un registro de ensayos clínicos en niños (tanto los que se estén realizando como otros ya finalizados) podría ser útil para: planear nuevos estudios, promover la comunicación y colaboración entre investigadores, facilitar el acceso y posibilidad de participación del paciente en ensayos clínicos, evitar la duplicación de estudios y una financiación inadecuada, e identificar las necesidades terapéuticas de los niños que siguen desatendidas. El registro podría permitir también el seguimiento activo de nuevos fármacos o de la evolución de otros ya conocidos. A pesar de que durante los últimos años se han destinado esfuerzos considerables a la creación de varias bases de datos de distintas características para dar respuesta a las necesidades de la investigación

biomédica, no se había planteado la creación de un registro de ensayos clínicos en niños<sup>13</sup>.

En el año 2002, cuando concluyó el Quinto Programa Marco, la Unión Europea, tras el compromiso mostrado con el documento *Better Medicines for Children*<sup>11</sup>, decidió financiar el desarrollo de un registro de ensayos clínicos en niños. El objetivo del proyecto DEC-net<sup>14</sup>, y de la red formada para llevarlo a cabo, es la creación de un registro integrado en línea, desarrollado para agrupar información esencial sobre ensayos clínicos en pediatría que pueda, en el futuro, expandirse e incluir datos de todos los estados miembros de la Unión Europea. El proyecto empezó en enero de 2003 y participamos en él miembros de cuatro países: Italia, Francia, Reino Unido y España. El hecho de que los distintos miembros de la red tengamos una experiencia clínica e investigadora diversa facilitará la creación del registro, que también será útil como herramienta para promocionar y coordinar la investigación de fármacos en niños en Europa y para identificar áreas en las que es necesario investigar. En la actualidad estamos organizando la fase inicial del proyecto y posteriormente empezaremos a identificar ensayos que se estén planeando o desarrollando, mediante la comunicación y colaboración con agencias reguladoras, comités éticos, asociaciones nacionales de pediatras, compañías farmacéuticas, etc. También se recogerá información sobre el producto final de los estudios, por ejemplo, sus resultados, conclusiones y las publicaciones que del mismo se realicen. Al mismo tiempo, se diseñará la base de datos y su interfaz para internet. Se ha previsto una fase de promoción durante la cual se informará del registro a los sistemas nacionales de salud, sociedades médicas, asociaciones de usuarios, etc. Posteriormente, se iniciará la entrada de datos y se activará el registro. El acceso al mismo será libre tras rellenar un formulario.

Aunque existen varios registros de ensayos clínicos en seres humanos, algunos más generales y otros más específicos, disponibles vía Web<sup>15</sup>, ninguno se ha centrado específicamente en población pediátrica. Se espera que esta iniciativa contribuya a disponer de tratamientos más adecuados para niños.

El objetivo del tratamiento farmacológico es conseguir resultados terapéuticos que mejoren la calidad de vida del paciente con el menor riesgo posible. Los niños tienen el mismo derecho a recibir fármacos seguros y eficaces que los adultos. Las medidas legislativas y la iniciativa del registro de ensayos clínicos pueden complementarse y contribuir ambos a mejorar la situación del uso de los fármacos en pediatría. Mientras que la legislación avanza de forma meticulosa pero lentamente para mejorar la situación en el futuro, con un registro de ensayos clínicos se puede conseguir hacer accesible una información esencial de forma más inmediata. Ambas iniciativas tienen objetivos comunes y disponen de unas posibilidades de colaboración muy amplias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Impicciatore P, Choonara I. Status of new medicines approved by the European Medicines Evaluation Agency regarding paediatric use. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:15-8.
2. Conroy S. Unlicensed and off-label drug use. Issues and recommendations. *Pediatr Drugs* 2002;4:353-9.
3. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children. Implications for safety. *Drug Saf* 2002;25:1-5.
4. Danés Carreras I, Vallano Ferraz A, De la Cruz Sugrañes G, Juárez Giménez JC, Arnau de Bolós JM. Utilización de medicamentos y condiciones de uso recomendadas en pediatría. *An Esp Pediatr* 2002;57:414-9.
5. Kodish E. Informed consent for pediatric research: Is it really possible? *J Pediatr* 2003;142:89-90.
6. Morton NS. Ethical issues in research with children in the UK. *Paed Perinatal Drug Ther* 2001;4:135-9.
7. Weindling AM. Investigación pediátrica en Europa. *An Esp Pediatr* 2001;54:1-3.
8. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children. London: Medicines Control Agency, 1997.
9. Jong GW, Stricker BH, Choonara I, Van Den Anker JN. Lack of effect of the European guidance on clinical investigation of medicines in children. *Acta Paediatr* 2002;91:1233-8.
10. Ceci A, Felisi M, Catapano M, Baiardi P, Cipollina L, Ravera S, et al. Medicines for children licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:495-500.
11. European Commission. Better Medicines for Children. Proposed regulatory actions on paediatric medicinal products. Brussels, February, 2002. URL disponible en: [pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd\\_pediatrics\\_en.pdf](http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf). 2002.
12. Antes G, Chalmers I. Under-reporting of clinical trials is unethical. *Lancet* 2003;361:978-9.
13. Bonati M, Impicciatore P, Pandolfini C. Register of clinical trials in children must be set up. *BMJ* 2000;320:1339.
14. Development of the European register of clinical trials on medicines for children (DEC-net). 2003 [fecha de acceso 16 de septiembre de 2003]. Disponible en: [www.dec-net.org](http://www.dec-net.org).
15. MetaRegister of Controlled Trials (mRCT) [fecha de acceso 16 de septiembre de 2003]. Disponible en: <http://controlled-trials.com/mrct>.