



**RED PANAMERICANA DE ARMONIZACIÓN DE LA REGLA-  
MENTACIÓN FARMACÉUTICA**

**GRUPO DE TRABAJO DE BUENAS PRACTICAS CLINICAS**

**Noviembre, 2008**



**RED PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA REGULACIÓN FARMACÉUTICA (RED PARF)**

**GRUPO DE TRABAJO BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS**

**BORRADOR EN DISCUSIÓN PRESENTADO A LA V CONFERENCIA DE LA RED PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA (RED PARF)**

**GUÍA PARA REALIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA**

**ÍNDICE**

<b>1- INTRODUCCIÓN Y PRINCIPIOS GENERALES</b> .....	2
<b>1. 1 Objetivos</b> .....	3
<b>2. ALCANCE DE LA GUÍA</b> .....	3
<b>2.1 Cuándo iniciar el Programa de Desarrollo de un producto médico farmacéutico de uso infantil</b> .....	3
<b>2.1.1 Formulaciones Pediátricas</b> .....	5
<b>2.2 Tiempo o momento de los estudios</b> .....	5
<b>2.2.1 Productos para enfermedades con predominio en niños o de aparición exclusiva en la población infantil</b> .....	5
<b>2.2.2 Productos destinados a enfermedades serias con riesgo para la vida, tanto para adultos o niños, para las cuales no existen opciones terapéuticas o están muy limitadas</b> .....	6
<b>2.2.3 Productos que intentan tratar otras enfermedades</b> .....	6
<b>2.3 Tipos de estudios</b> .....	6
<b>2.3.1 Farmacocinética</b> .....	8
<b>2.3.1.1 Consideraciones prácticas para facilitar los estudios farmacocinéticos</b> .....	9
<b>2.3.2 Eficacia</b> .....	9
<b>2.3.3 Seguridad</b> .....	10
<b>2.3.4 Estudios e información post-comercialización</b> .....	11
<b>2.4 Clasificación según la edad de los pacientes pediátricos</b> .....	11
<b>2.4.1 Recién Nacidos Pretérmino</b> .....	12
<b>2.4.2 Recién Nacidos a término (0 a 27 días)</b> .....	13
<b>2.4.3 Lactantes e infantes (28 días a 23 meses)</b> .....	14
<b>2.4.4 Niños (2 a 11 años)</b> .....	14
<b>2.4.5 Adolescentes (12 a 16-18 años) (depende de la región o país)</b> ...	15
<b>2.5 Aspectos éticos en estudios pediátricos</b> .....	16

<b>2.5.1 Comité de Ética Independiente/Comité de Revisión Institucional (CE/CRI) .....</b>	<b>16</b>
<b>2.5.2 Reclutamiento.....</b>	<b>17</b>
<b>2.5.3 Consentimiento y asentimiento .....</b>	<b>17</b>
<b>2.5.4 Minimización del riesgo .....</b>	<b>18</b>
<b>2.5.5 Minimización de las molestias .....</b>	<b>18</b>
<b>2.5.6 Seguimiento del estudio por el Comité de Ética .....</b>	<b>19</b>
<b>2.6 Aceptación de la información completa de los estudios realizados en niños en el país de origen, por el país donde se solicita el registro de comercialización. ....</b>	<b>20</b>
<b>2.7 Necesidad de hacer ensayos clínicos en niños en el país donde va a ser registrado por datos insuficientes del país de origen .....</b>	<b>20</b>

## **1- INTRODUCCIÓN Y PRINCIPIOS GENERALES**

Despierta un especial interés brindar protección adecuada en las situaciones especiales y a las poblaciones vulnerables, por ser más débiles y tener mayor riesgo durante la experimentación, en especial con los nuevos medicamentos o fármacos.

Dentro de las poblaciones y grupos vulnerables se encuentran los niños, sujetos a riesgo: ser considerados "huérfanos terapéuticos", por ser sometidos a tratamientos, que solo han sido evaluados en adultos, sin que se haya evaluado aún eficacia y seguridad en ese grupo etario, y porque en algunas enfermedades propias de la infancia, no existen suficientes laboratorios farmacéuticos y centros productores que provean de fármacos efectivos y seguros para las mismas. Por esta razón, no es conveniente y es inequitativo excluirlos de participar en estudios clínicos que deben ser realizados dentro de los más estrictos parámetros científicos y éticos.

Se debe considerar la oportuna información del uso apropiado del producto en niños de diversas edades y la adecuada formulación pediátrica de estos productos. Los avances en la tecnología de las formulaciones y en el diseño de los estudios en niños, facilitan el desarrollo de los productos de uso pediátrico. Usualmente, el Programa de Desarrollo de un producto debe incluir la evaluación de la población pediátrica, cuando esté estudiado para una enfermedad o condición en adultos y se pueda anticipar que el mismo pueda ser utilizado en niños. Una meta muy importante debe ser la obtención de información de la población infantil pero siempre debe hacerse sin comprometer el bienestar del paciente pediátrico que participe en

el estudio clínico. Esta responsabilidad debe ser compartida por los laboratorios, autoridades reguladoras, profesionales médicos y la sociedad como un todo.

## **1. 1 Objetivos**

El objetivo de la guía es establecer los lineamientos para la investigación clínica de los productos farmacéuticos en niños, y permitir el desarrollo de estos estudios en la Región de las Américas de una forma rigurosa, científica y segura. En ella se ofrecerá un grupo de aspectos críticos en el desarrollo y evaluación de un medicamento de uso pediátrico, la seguridad, eficacia y manejo ético en los estudios clínicos en la población infantil.

## **2. ALCANCE DE LA GUÍA**

Aspectos específicos de los estudios clínicos que incluyen:

- 2.1 Consideraciones acerca de cuándo iniciar el Programa Clínico en niños durante el desarrollo de un nuevo producto.
  - 2.1.1 Formulaciones pediátricas
- 2.2 Momentos durante el desarrollo del producto para realizar los estudios.
- 2.3 Tipos de estudio: Farmacocinética-Farmacodinamia, eficacia y seguridad
- 2.4 Clasificación por edades
- 2.5 La ética en la investigación clínica en niños.
- 2.6 Aceptación de la información completa de los estudios realizados en niños en el país de origen, por el país donde se solicita el registro de comercialización.
- 2.7 Necesidad y requerimientos para hacer ensayos clínicos en niños en el país donde va a ser registrado por datos insuficientes del país de origen.

*Esta guía no es exhaustiva, debe complementarse con otras guías de autoridades regionales y locales y con recomendaciones de sociedades pediátricas.*

### **2.1 Cuándo iniciar el Programa de Desarrollo de un producto médico farmacéutico de uso infantil**

Debe generarse información del uso adecuado de los productos farmacéuticos en la población pediátrica a menos que sea claramente inapropiado para esta población.

La justificación del enfoque y el momento de inicio del Programa Clínico deberán ser consultados con las Autoridades Regulatoras en etapas tempranas y después sistemática y periódicamente durante todo el proceso. El Programa de Desarrollo en niños no debe dilatarse por esperar los resultados completos de los adultos o estar disponibles en el mercado, ni adelantarse sin la suficiente justificación ética y científica.

Los factores que influyen en la decisión de iniciar el Programa de Desarrollo en niños y la naturaleza de estos estudios son:

- La prevalencia de la enfermedad o condición a ser tratada en la población infantil.
- La seriedad o gravedad de la condición a tratar.
- La disponibilidad y facilidad de los tratamientos alternativos para la condición pediátrica en cuestión, teniendo en cuenta la eficacia, la seguridad y perfil de eventos adversos del tratamiento actual.
- La novedad del producto o si pertenece a un compuesto con propiedades bien conocidas.
- Si la indicación del producto es única para la población infantil.
- La necesidad de desarrollar variables de evaluación específicas para la población infantil.
- Los rangos de edades de los pacientes pediátricos con probabilidad de ser tratados con el producto médico farmacéutico.
- Aspectos de la seguridad únicos para la población infantil del producto farmacéutico.
- Necesidad potencial de desarrollo de la formulación para uso pediátrico.

De estos factores, el más importante resulta la presencia de una enfermedad que tenga riesgo para la vida y el producto farmacéutico pueda representar un avance importante en la terapéutica de la misma. Esta situación sugiere una relativa urgencia en el inicio temprano de los estudios pediátricos.

La información previa relacionada con la seguridad del producto, se obtiene fundamentalmente de la información obtenida de los adultos. Debe disponerse de información preclínica de estudios de toxicidad a dosis repetida, estudios de reproducción y genotoxicidad. Se deben realizar estudios en animales jóvenes si fuera necesario, lo cual se debe analizar caso a caso según la toxicidad del producto.

### **2.1.1 Formulaciones Pediátricas**

Se deben obtener nuevas formulaciones, más adecuadas para el uso infantil, ya sea para lograr una administración más fácil, viable y aceptable o para adecuar las concentraciones de las dosis y que el producto sea más seguro y eficaz.

El análisis de los excipientes y la seguridad de los mismos es otro elemento a tener en cuenta. En algunos casos ha traído fatales consecuencias, como la muerte por insuficiencia renal de 107 niños en 1938 por el excipiente dietilenglicol de la sulfanilamida.

En general estas formulaciones deben estar de acuerdo a las normas armonizadas internacionalmente tanto en excipientes como en la validación de los procedimientos.

### **2.2 Tiempo o momento de los estudios**

Durante el desarrollo clínico del producto, el momento de realizar los estudios pediátricos dependerá del tipo de enfermedad, la seguridad del producto así como la seguridad y eficacia de los tratamientos disponibles.

Si se requiere el desarrollo de una nueva formulación se necesitará iniciarla temprano en el desarrollo del producto.

#### **2.2.1 Productos para enfermedades con predominio en niños o de aparición exclusiva en la población infantil**

En estos casos, el Programa de Estudios Clínicos debe desarrollarse de forma completa en la población infantil excepto los datos iniciales de seguridad que deben obtenerse de los adultos. Esta información pudiera ser imposible obtenerse de los adultos por ser poco útil, ya que la población blanco pudiera ser neonatos en fase de maduración de algunos sistemas y órganos o por tener demasiado riesgos para los adultos. Algunos ejemplos son el Surfactante en el síndrome de distrés respiratorio del recién nacido y enfermedades genéticas o metabólicas de manifestación exclusiva en la población pediátrica.

### **2.2.2 Productos destinados a enfermedades serias con riesgo para la vida, tanto para adultos o niños, para las cuales no existen opciones terapéuticas o están muy limitadas**

La presencia de esta condición conllevaría un inicio, lo antes posible, de los estudios en población infantil, los cuales deben ser iniciados una vez estudiada la seguridad y hallada una evidencia de potencial beneficio del producto.

### **2.2.3 Productos que intentan tratar otras enfermedades**

Para este tipo de productos, los estudios en niños deben iniciarse en las últimas fases de los estudios en adultos o en algunos casos, una vez registrado el producto e iniciada su comercialización, disponiendo de una sustancial experiencia en los adultos.

Los laboratorios deben tener un Programa de Desarrollo Clínico en la población Infantil, el cual usualmente no debe iniciarse antes de concluir la fase II o III en adultos. Teniendo en cuenta que muchos estudios de fase II no llegan a conclusiones válidas, no debe someterse a los niños a un producto que pueda no tener beneficio. Se debe balancear el riesgo beneficio en cada programa de desarrollo del producto para tomar la decisión de cuándo comenzar.

## **2.3 Tipos de estudios**

Cuando un producto médico farmacéutico se estudia en los pacientes pediátricos de una región, la extrapolación de los resultados de este estudio a otras regiones debe tener en cuenta los factores intrínsecos (por ejemplo, Farmacogenética) y extrínsecos (por ejemplo, dieta) que pudieran impactar en la extrapolación de los datos.

Cuando se pretende usar un producto médico farmacéutico en la población pediátrica en la misma indicación que la estudiada y aprobada en los adultos, el proceso de la enfermedad es similar en ambas poblaciones y es probable que los resultados de los estudios terapéuticos sean comparables, puede ser apropiado extrapolar a los niños los datos de eficacia obtenidos en adultos. En tal caso, estudios farmacocinéticos en los diferentes rangos de edades definidos para los pacientes pediátricos destinados a recibir el producto médico farmacéutico, unidos a los estudios de seguridad, pudieran

proporcionar adecuada información para el uso del producto, permitiendo así, la selección de dosis pediátricas que producirían niveles terapéuticos óptimos del producto en sangre. Si se decide este enfoque, los datos farmacocinéticos de los adultos deben estar disponibles para el diseño de los estudios pediátricos.

Cuando se pretende usar un producto médico farmacéutico en los pacientes pediátricos más jóvenes en la misma indicación que la estudiada y aprobada en los pacientes pediátricos mayores, el proceso de la enfermedad es similar y es probable que los resultados del tratamiento sean comparables, puede ser posible la extrapolación de los datos de eficacia obtenidos en los pacientes pediátricos mayores, si ya se ha alcanzado en esos pacientes, los procesos de maduración de aquellos principales órganos, que participan en los procesos del metabolismo y excreción de los medicamentos. Si aún no se hubiera alcanzado esa maduración, los estudios farmacocinéticos en este tipo de pacientes pediátricos más jóvenes destinados a recibir el producto, unidos a los estudios de seguridad, pudieran proporcionar información adecuada para el uso del producto en ellos.

Un enfoque basado en la farmacocinética puede ser insuficiente: 1) para productos farmacéuticos donde se conoce o se espera que los niveles en sangre no se correspondan con la eficacia, 2) cuando existe la posibilidad de que la relación concentración-respuesta pueda diferir entre las poblaciones adultas y pediátricas. En estos casos, se deben realizar estudios clínicos o evaluación del efecto farmacológico del producto.

En aquellos casos donde se espera que el curso de la enfermedad o la respuesta a la terapia en el paciente pediátrico sea similar a la obtenida en adultos, aunque los niveles sanguíneos apropiados no estén claros, es posible usar mediciones del efecto farmacodinámico relacionado con la eficacia clínica a los fines de confirmar las expectativas de eficacia y definir las dosis y concentraciones necesarias para lograr el efecto farmacodinámico en niños. Tales estudios podrían proporcionar una alta confianza para presuponer que alcanzando una exposición dada del fármaco en los pacientes pediátricos se producirá la respuesta terapéutica deseada. Entonces, un enfoque PK/PD combinado con la seguridad y otros estudios relevantes podrían evitar la necesidad de los estudios clínicos de eficacia.

En otras situaciones donde el enfoque farmacocinético no se puede aplicar, como es el caso de los productos médico farmacéuticos de uso tópico, la extrapolación de la eficacia de una población de pacientes a otra pudiera estar basada en estudios de farmacodinamia y/u otras valoraciones alternativas apropiadas, como por ejemplo

los estudios de tolerancia local. Puede ser importante determinar las concentraciones en sangre y los efectos a nivel sistémico del producto farmacéutico y de esta forma poder valorar la seguridad del mismo.

Cuando se buscan nuevas indicaciones para un producto farmacéutico en pacientes pediátricos, o cuando el curso de la enfermedad y los resultados de la terapia son diferentes entre los adultos y los pacientes pediátricos, se hace necesaria la realización de estudios clínicos de eficacia en la población infantil.

### **2.3.1 Farmacocinética**

Generalmente los estudios farmacocinéticos deben ser realizados a los fines de dar apoyo al desarrollo de la formulación y determinar los parámetros farmacocinéticos en los diferentes grupos de edad y así respaldar la dosificación recomendada.

En términos generales, las comparaciones de biodisponibilidad relativa de las formulaciones pediátricas con las formulaciones por vía oral en adultos deben hacerse en adultos. Sin embargo, cuando se quiera seleccionar la dosis en los diferentes rangos de edades de pacientes pediátricos, en los cuales se pretende usar el medicamento, los estudios de farmacocinética definitivos se deben realizar en población pediátrica, los cuales generalmente son llevados a cabo en pacientes con la enfermedad. Lo anterior puede conducir a una variabilidad inter-sujeto más alta que los estudios en los voluntarios sanos, pero los datos reflejan mejor el uso clínico.

Para productos que muestran una farmacocinética lineal en adultos, los estudios farmacocinéticos a dosis única en la población pediátrica pueden ser suficientes para aportar información en la selección de la dosificación. Por el contrario, si la cinética es no lineal en la absorción, distribución y/o eliminación o existe cualquier diferencia en la duración del efecto entre dosis única y dosis repetidas en adultos, se hace necesario realizar estudios en estado estable (steady state) en la población pediátrica.

La selección del enfoque se facilita si se conocen los parámetros farmacocinéticos en adultos, la vía del aclaramiento del fármaco y se comprenden los posibles cambios en estos procesos relacionados con la edad, todos ellos de gran utilidad en el diseño de los estudios en pediatría.

Las recomendaciones de dosis para la mayoría de los productos médico farmacéuticos usados en la población pediátrica se dan en miligramo (mg) por kilogramos (Kg) de peso corporal hasta la máxima dosis de adulto. Aunque muchos

prefieren la dosificación basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal, la experiencia clínica indica que es común cometer errores de cálculo midiendo la altura o la longitud del área de la superficie corporal, particularmente en los lactantes y otros niños pequeños. Para algunas medicaciones (por ejemplo fármacos con un índice terapéutico estrecho, como en oncología), sería necesario el uso de una guía de dosificación área –superficie, aunque esto no es suficiente y se debe extremar el cuidado para asegurar el cálculo de dosis apropiado.

### **2.3.1.1 Consideraciones prácticas para facilitar los estudios farmacocinéticos**

El volumen de sangre a extraer en los estudios pediátricos debe minimizarse y justificarse en los protocolos.

Los Comités de Ética Independientes/Comité de Revisión Institucional (CEI/CRI) pueden revisar y definir la cantidad máxima de sangre a extraer con propósitos de investigación (normalmente en  $\text{ml}/\text{kg}$  o porcentaje sobre la base de volumen de sangre total). Pueden usarse diversos enfoques para minimizar la cantidad de sangre a extraer y/o el número de pinchazos para las extracciones. Por ejemplo, uso de técnicas de laboratorio con muestras pequeñas, el empleo de muestras de análisis de rutina en los exámenes de investigación, uso de catéteres especiales que hagan menos invasivo y cruento el proceso de extracción.

### **2.3.2 Eficacia**

Los aspectos acerca del diseño, selección de grupo control, y consideraciones estadísticas de estudios en adultos son generalmente aplicables a los estudios en pediatría. Sin embargo, existen algunos aspectos específicos para la población infantil, en aquellos casos en que no es posible inferir para los niños, los resultados de eficacia realizados en adultos.

Cuando se requieren estos estudios, es necesario desarrollar, validar y emplear variables de evaluación de respuesta para cada subgrupo de edad. Las mediciones de determinados síntomas subjetivos como el dolor, requieren instrumentos de evaluación específicos para pacientes de diferentes edades.

En pacientes pediátricos con enfermedades crónicas, la respuesta a un medicamento

puede variar entre pacientes no sólo dependiendo de la duración de la enfermedad sino además dependiendo del estado de desarrollo del niño.

Muchas enfermedades que aparecen en recién nacidos a término y pretérmino son únicas o tienen manifestaciones que no permiten extrapolar la respuesta a los pacientes de mayor edad y por lo tanto se requieren nuevos métodos de evaluación en dicha población.

### **2.3.3 Seguridad**

Los conceptos sobre documento de seguridad que recogen la descripción e informe de los eventos adversos son aplicables a los estudios pediátricos.

Los valores de laboratorio deben estar adecuados a los grupos de edades y deben ser utilizados en el informe de eventos adversos. La ingestión involuntaria del medicamento, por accidente, pudiera ser utilizada para disponer de información de la seguridad, de los posibles eventos adversos y en algunos casos, contribuir con elementos de farmacocinética así como comprender mejor la relación dosis eventos adversos o efectos colaterales.

Algunos productos pueden afectar el crecimiento y desarrollo físico y/o cognitivo del niño. El perfil de estos eventos va a diferir entre los grupos de edades ya que los sistemas en desarrollo responden diferentes de acuerdo con el grado de madurez del órgano y por lo tanto puede que aparezcan eventos adversos que no aparecieron o que no fueron identificados en los estudios de los adultos.

Adicionalmente, debido a la dinámica del proceso de maduración y crecimiento puede que el evento adverso no se manifieste de forma aguda pero sí a largo plazo, afectando el proceso de desarrollo del niño.

Los estudios de seguimiento son de gran importancia a mediano y largo plazo así como datos de farmacovigilancia con el fin de determinar posibles efectos en el organismo por ejemplo en el sistema osteomioarticular, cognitivo, sexual y de maduración del sistema inmunológico.

#### **2.3.4 Estudios e información post-comercialización**

Normalmente las bases de datos de los estudios pediátricos se limitan al tiempo de aprobación exigidos en el registro sanitario. No obstante, la farmacovigilancia puede ser muy importante para determinar los efectos más mediatos, en especial en el proceso de crecimiento y desarrollo del niño en sus diferentes etapas. De igual forma estudios de seguimiento a largo plazo pueden suministrar mayor información de seguridad y de eficacia en los diferentes grupos de edades.

#### **2.4 Clasificación según la edad de los pacientes pediátricos**

La clasificación según los grupos de edades permite disponer de una base para enfocar el diseño del estudio y la estratificación para lograr una mejor homogeneidad de estos grupos.

La decisión de cómo se estratifica y la diferencia entre dichos estratos se relaciona con las variables biológicas y farmacológicas de los grupos. Por lo tanto, es necesario un enfoque flexible para asegurar que los estudios reflejan el conocimiento actual de la farmacología pediátrica. La identificación de cuáles son las edades a estudiar deberá ser específica para el producto medicinal y debe ser justificada. Por lo antes expuesto, es importante precisar en cuáles grupos de edades existe una diferencia notable desde el punto de vista farmacológico, sobre todo en el "aclaramiento" y otras variables farmacológicas. Si la vía de aclaramiento está bien establecida en los diferentes grupos y la ontogenia de esta ruta se comprende bien, se podrán precisar los llamados "puntos de ruptura" en donde el aclaramiento cambia sustancialmente de un grupo de edad a otro.

En ocasiones puede ser mas apropiado recolectar datos en rangos amplios de edades y examinar el efecto de la edad como una covariable continua. Para la evaluación de la eficacia se pueden establecer diferentes variables de acuerdo al grupo de edad, pero es posible que no siempre coincida con la clasificación que se propone a continuación.

Si se divide la población del estudio en muchos grupos puede incrementarse innecesariamente el tamaño de muestra requerido. En estudios a largo plazo, los pacientes se mueven de un rango o grupo a otro, por lo que el diseño y el análisis estadístico planificado tendrán que tener en cuenta estos cambios de número dentro de cada categoría.

La siguiente clasificación es una posible categorización, no obstante puede tener solapamiento en aspectos del desarrollo (físico, cognitivo y psicosocial). Las edades se definen en días, meses y años cumplidos.

2.4.1 Recién Nacidos Pretérmino

2.4.2 Recién Nacidos a término

2.4.3 Lactantes e infantes (28 días a 23 meses)

2.4.4 Niños (2 a 11 años)

2.4.5 Adolescentes (12 a 16-18 años)

#### **2.4.1 Recién Nacidos Pretérmino**

El estudio de los productos en recién nacidos pretérmino es un reto especial debido a la fisiopatología y la respuesta terapéutica, única en esta población.

La complejidad y las consideraciones éticas de los estudios en esta población infantil obligan a un protocolo cuidadosamente elaborado con expertos, no sólo en neonatología sino también en farmacología. En esta población, rara vez pueden ser inferidos los resultados de los adultos y niños mayores.

La categoría de recién nacido pretérmino no es completamente homogénea, ya que un recién nacido de 25 semanas de 500 gramos es muy diferente a un recién nacido de 30 semanas de 1500 gramos. Otra distinción debe ser hecha entre los recién nacidos de bajo peso al nacer y los que tienen retardo en el crecimiento y desarrollo por la repercusión en la madurez de órganos como el riñón y el hígado y su posible relación con el aclaramiento del medicamento.

Por lo tanto se debe considerar lo siguiente:

- a) edad gestacional y tiempo de nacido.
- b) madurez del hígado y riñón para el aclaramiento de medicamentos
- c) límites de proteínas, en especial bilirrubina, así como albúmina y a 1-glicoproteína por su unión o no con los medicamentos a estudiar y su repercusión en la concentración sanguínea de estos y sus posibles reacciones adversas.
- d) traspaso del producto en el Sistema Nervioso Central
- e) estatus único de recién nacido (síndrome del distrés del recién nacido, persistencia del ductus arterial, hipertensión pulmonar primaria)
- f) condiciones susceptibles que sólo se presentan en recién nacidos (enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro)

- g) procesos fisiológicos metabólicos en procesos madurativos muy rápidos que conducen a regímenes de dosis variable y de exposición crónica
- h) absorción transdérmica de medicamentos y otros productos químicos

El diseño del estudio debe tener en cuenta:

- 1) peso y edad
- 2) pequeños volúmenes de sangre (un recién nacido de 500 gramos tiene 40 ml de sangre)
- 3) números pequeños de pacientes en diferentes centros clínicos y las posibles diferencias entre los centros en relación con el manejo de los pacientes.
- 4) dificultades en la evaluación de las variables de respuesta.

#### **2.4.2 Recién Nacidos a término (0 a 27 días)**

Aunque los recién nacidos a término se desarrollan de forma más madura que los pretérmino, muchos de los principios fisiológicos y farmacológicos se aplican a esta población.

Los volúmenes de distribución de los productos pueden ser diferentes con respecto a niños mayores debido al contenido de grasa y agua y a la relación elevada de la superficie corporal y el peso.

La barrera hematoencefálica no está suficientemente madura y puede aparecer alguna toxicidad por tener un mayor paso de las sustancias endógenas al Sistema Nervioso Central (p. ej. bilirrubina).

La absorción oral de los fármacos podría ser menos predecible que en los pacientes pediátricos mayores. Los mecanismos de aclaramiento en riñón e hígado son inmaduros y con cambios rápidos, por lo cual las dosis deben ser ajustadas durante las primeras semanas de vida.

Puede aparecer aumento de susceptibilidad a los efectos tóxicos debido a aclaramiento limitado en estos pacientes (síndrome del bebé gris por cloramfenicol).

Por otra parte, los recién nacidos a término pueden ser menos susceptibles a algunos tipos de efectos adversos (nefrotoxicidad por aminoglicósidos) que en pacientes de edades mayores.

### **2.4.3 Lactantes e infantes (28 días a 23 meses)**

Este es un período de maduración rápida del SNC, del sistema inmunológico y del crecimiento corporal.

La absorción por vía oral es más fiable. La vía de aclaramiento hepática y renal madura muy rápidamente y hacia el año y dos años de vida, el aclaramiento de muchos medicamentos sobre la base de mg por kg puede exceder a los valores de los adultos.

El patrón de desarrollo de maduración del aclaramiento depende de la vía específica de aclaramiento.

La variabilidad de la maduración entre individuos es muy frecuente y puede ser considerable.

### **2.4.4 Niños (2 a 11 años)**

En este grupo de edad ya muchas vías de aclaramiento de fármacos (hepática y renal) son maduras con valores de aclaramiento que en ocasiones exceden a la de los adultos. Los cambios en el aclaramiento de un fármaco pueden estar dependiendo de la maduración de la vía metabólica específica.

En el protocolo debe estar definida la estrategia específica para evaluar algún efecto en el crecimiento y desarrollo del niño.

Los niños tienen momentos claves o hitos del desarrollo psicomotor que pudieran afectarse por fármacos activos del Sistema Nervioso Central. La entrada en la escuela y el incremento de las habilidades cognitivas y motoras pueden afectar su habilidad de participar en algunos tipos de ensayos clínicos. El desarrollo del esqueleto, aumento de peso, atención escolar y resultados de rendimiento escolar son factores útiles en la medición del efecto de un medicamento en niños.

El reclutamiento de los pacientes debe asegurar la representatividad en todos los rangos de edad en esta categoría y es importante garantizar el número suficiente de pacientes de menor edad. La estratificación según edad dentro de esta categoría resulta innecesaria aunque puede ser apropiado estratificar basándose en la farmacocinética o en aspectos de la evaluación de la eficacia.

La aparición de la pubertad es muy variable y ocurre en edades más tempranas en las niñas, en ocasiones a los 9 años.

La pubertad puede afectar la actividad de algunas enzimas que metabolizan el fármaco y las dosis requeridas para algunos medicamentos sobre la base de mg por kg de peso puede disminuir de forma dramática (por ejemplo la teofilina, y aquellos medicamentos que se almacenan en el tejido graso que tiende a incrementarse en la niñas en esta etapa).

En algunos casos puede ser conveniente evaluar el efecto del medicamento en la pubertad, estudiando los pacientes pre y postpuberales. En otros casos puede ser apropiado registrar los estadios Tanner del desarrollo de la pubertad y obtener marcadores biológicos de la misma así como examinar los datos para detectar alguna influencia potencial en los cambios puberales.

#### **2.4.5 Adolescentes (12 a 16-18 años) (depende de la región o país)**

Este es un período de la maduración sexual en el que un medicamento puede interferir con la acción de las hormonas e impedir el desarrollo normal. En ciertos estudios la prueba de embarazo y la revisión de la actividad sexual y el uso de anticonceptivo podría ser adecuado.

Este es un período de rápido crecimiento y desarrollo neurocognitivo. Los medicamentos o la propia enfermedad pueden acelerar o retardar la aparición de la pubertad y esto puede influir o tener un profundo efecto en el patrón de desarrollo y por ende en la estatura.

La evolución de aspectos cognitivos y los cambios emocionales pueden potencialmente influir en los resultados de los estudios clínicos.

Muchas enfermedades están influenciadas por los cambios hormonales alrededor de la pubertad (por ejemplo el aumento de la resistencia a la insulina en la diabetes mellitus, la recaída de los ataques epilépticos en la menarca, los cambios en la frecuencia y severidad de la migraña y la exacerbación del asma). Los cambios hormonales pueden influir en los resultados de los estudios clínicos.

Dentro de este grupo de edad, los adolescentes asumen mayor responsabilidad en el cuidado de la salud y su medicación. Por esta razón, muchas veces se confrontan problemas con el cumplimiento del tratamiento, sobre todo cuando el tratamiento puede afectar la apariencia (por ejemplo el uso de esteroides), por lo que se debe chequear sistemáticamente el cumplimiento del tratamiento, así mismo debe tenerse en cuenta que pueden ingerir o usar sustancias como el alcohol y tabaco o algún

medicamento no prescrito, los cuales pueden influir en la velocidad de la biotransformación en el sistema microsomal hepático.

El límite superior de edad de esta categoría varía entre regiones o países. Puede incluirse a los adolescentes mayores en los estudios de adultos aunque pueden presentar problemas algunos aspectos del cumplimiento del tratamiento.

Dado que los adolescentes ofrecen retos que son únicos, podría ser apropiado considerar el estudio de los adolescentes en centros con conocimientos y preparación en el cuidado y atención de esta población tan especial.

## **2.5 Aspectos éticos en estudios pediátricos**

La población pediátrica representa un subgrupo vulnerable. Por lo tanto, se requieren medidas especiales para proteger los derechos de los participantes y para alejarlos de algún posible riesgo. El propósito de esta parte es proveer un marco general que asegure que los estudios pediátricos se realicen y conduzcan bajo todos los aspectos éticos necesarios.

Para beneficiar a los participantes y a los futuros pacientes un estudio clínico debe ser diseñado con todo rigor a los fines de asegurar la calidad e interpretación de los datos obtenidos.

Además, salvo en condiciones muy especiales, los participantes de los estudios clínicos deben tener la posibilidad de beneficiarse clínicamente del mismo.

### **2.5.1 Comité de Ética Independiente/Comité de Revisión Institucional (CE/CRI)**

Las funciones y responsabilidades de los Comités de Ética se describen en el Procedimiento propuesto en el marco del grupo de trabajo en Buenas Prácticas Clínicas (GT/BPC) de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. El papel que juega el Comité de Ética es crítico para la protección de los participantes en el estudio, especialmente en poblaciones vulnerables.

En el caso de los protocolos en los cuáles se van a incorporar niños, si no existieran miembros con conocimientos en el tema, es recomendable la consulta a expertos que tengan conocimiento en las particularidades de los estudios en pediatría, tanto desde el punto de vista ético como clínico y psicosocial.

### **2.5.2 Reclutamiento**

El reclutamiento de los participantes del estudio no debe estar sujeto a presión o ser inducido inadecuadamente a participar, tanto a los padres o tutores o a los propios niños.

Los gastos, el reembolso o costos de mantenimiento deben ser cubiertos en el contexto del ensayo clínico y cualquier compensación debe ser revisada por el Comité de Ética. La inclusión de pacientes debe ser representativa de la población pediátrica de la región y de la enfermedad en estudio a menos que haya una razón válida para restringir la misma.

### **2.5.3 Consentimiento y asentimiento**

Como regla general, un sujeto pediátrico no está legalmente apto para dar su consentimiento. Por esta razón, los participantes del estudio dependen de los padres o tutores legales para que asuman la responsabilidad de participar en el estudio.

Un consentimiento pleno debe ser obtenido de sus tutores legales de acuerdo a las legislaciones o regulaciones regionales o locales. Sin embargo, dado que los participantes deben ser informados lo más exhaustivamente posible acerca del estudio, en un lenguaje y términos que estén aptos para entender, es recomendable que los niños presten su asentimiento, cuando esto sea apropiado. La edad en que deben dar este asentimiento se determinará por las regulaciones locales. Los participantes con un desarrollo madurativo adecuado deben firmar y fechar el formulario de asentimiento informado escrito, diseñado de forma separada del consentimiento informado. En todos los casos, los participantes serán informados de su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. Debe prestarse atención a los signos de incomodidad o molestias que manifieste el paciente y que no esté en condiciones de expresa claramente. Aunque el deseo de retirarse del estudio debe ser respetado, pueden existir circunstancias especiales en estudios terapéuticos en que exista peligro para la vida y que a criterio del investigador y de los tutores legales, hagan correr riesgo si el paciente se retira del estudio. En estos casos el consentimiento del padre o tutor puede ser suficiente para permitir la continuación en el estudio.

Los niños mayores emancipados y con autonomía en decisiones (definidas según las leyes locales) pueden ser capaces de dar su consentimiento autónomo. Siempre que se pueda obtener una información de una población menos vulnerable, no se debe obtener información de una población más vulnerable, o que no sea capaz de prestar su consentimiento. Los estudios en niños discapacitados o internados en instituciones para su cuidado, sólo deben ser incorporados si es estrictamente necesario para su enfermedad.

#### **2.5.4 Minimización del riesgo**

Todo estudio conlleva un riesgo o probabilidad de que el individuo, pueda sufrir molestia o daño al ser incluido en el mismo, aunque sea muy importante para probar su valor y el resultado positivo o negativo del tratamiento dando como resultado final un beneficio para la población infantil. Por estas razones, se deben realizar todos los esfuerzos para anticipar y reducir todos los riesgos conocidos. Los investigadores deben estar plenamente advertidos de la toxicidad y eventos relevantes encontrados en los estudios preclínicos y clínicos anteriores. Para minimizar los riesgos en la población infantil, todos aquellos que conducen el ensayo clínico deben ser entrenados adecuadamente y tener experiencia en estudios en población pediátrica, incluyendo la evaluación y el manejo de los eventos adversos potenciales.

En el diseño del estudio, debe hacerse el máximo esfuerzo por disminuir el número de participantes y de procedimientos a emplear, consistente todo esto con un buen diseño. Se deben crear los mecanismos para dar fin al estudio rápidamente si algún riesgo o peligro aparecen durante el mismo.

#### **2.5.5 Minimización de las molestias**

Los procedimientos invasivos y repetidos pudieran ser dolorosos o amenazantes, y producir temores. Las incomodidades deben ser minimizadas y esto se puede lograr si los investigadores que diseñan y conducen los estudios tienen la experiencia y conocimiento en el tratamiento de enfermedades pediátricas.

Los protocolos y las investigaciones deben ser diseñados específicamente para la población infantil y no simplemente adaptar un protocolo confeccionado para adultos. Este debe ser aprobado por el Comité de Ética como se describe en la sección correspondiente.

Consideraciones prácticas para asegurar que los investigadores y el personal que conduce el estudio tengan la experiencia adecuada para minimizar el discomfort y las molestias:

Personal con habilidades para tratar a la población infantil así como con conocimientos de sus necesidades según el grupo de edad a que corresponde y los procedimientos que se deben aplicar a los niños.

Un lugar apropiado con el mobiliario, equipamiento, juegos y comida apropiada para la edad de los participantes.

La conducción del estudio en un lugar que le sea familiar al niño, como el hospital, policlínico o institución en donde éste habitualmente recibe su cuidado o atención médica.

Enfoques en el estudio que permita minimizar las incomodidades tales como anestesia local para la colocación de catéter intravenoso, uso de catéteres para evitar los pinchazos a repetición así como la recolección de algunas muestras de sangre especificadas en el protocolo cuando se obtengan muestras para análisis de rutina.

El Comité de Ética debe revisar cuidadosamente y considerar si el número de pinchazos es aceptable para el protocolo y asegurarse que se prevea lo que ocurriría si falla el uso de un catéter todo el tiempo. Los participantes tienen el derecho a rechazar el uso de algún procedimiento a menos que esto conlleve riesgo para su vida (sección 2.5.4 ).

#### **2.5.6 Seguimiento del estudio por el Comité de Ética**

El CE debe establecer procedimientos para el seguimiento de todos los estudios a los que se respondió con una decisión positiva, desde el momento en que misma fue tomada, hasta la terminación de la investigación. Las líneas de comunicación en curso entre el CE y el investigador deben estar claramente especificadas. La frecuencia del seguimiento estará en relación con las características del medicamento en estudio, y la enfermedad en que se está estudiando así como aspectos relacionados con el Registro Sanitario.

El CE debe también prever la realización de visitas de seguimiento del proceso en los centros de investigación de toma de consentimiento/asentimiento informado así como verificación de desvíos a los protocolos que puedan comprometer la

autonomía, derechos y seguridad de los probandos, los que le permitirán establecer condiciones para la prosecución o no de los estudios.

## **2.6 Aceptación de la información completa de los estudios realizados en niños en el país de origen, por el país donde se solicita el registro de comercialización.**

En el caso de aquellos fármacos que van a ser registrados para su uso en la población pediátrica y el laboratorio o centro productor procede de otro país, se exigirá la información de estudios en niños realizados en el país de origen. En ningún caso, se prescindirá de la información necesaria de la población pediátrica o de la demostración de que fue registrado en el país de origen específicamente en los niños.

## **2.7 Necesidad de hacer ensayos clínicos en niños en el país donde va a ser registrado por datos insuficientes del país de origen**

Como principio general, no se deben realizar ensayos clínicos en niños en un país de la región, si no existen estudios previos en esta población en el país de origen del laboratorio. Si el fármaco no tiene información adecuada de la población infantil y resultara indispensable por no disponerse de terapéuticas para la población infantil en determinadas enfermedades y que pudieran poner en peligro la vida de esta población, se realizarán ensayos clínicos de seguridad y eficacia, aun en el caso de que proceda de laboratorio de otros países.

Los ensayos clínicos se realizarán en instituciones que estén aprobadas por las autoridades reguladoras por su conocimiento y experiencia en la investigación en niños.

Los laboratorios o promotores tendrán la obligación de reportar los resultados aún en el caso de que sean negativos.