

# La investigación clínica en niños



**Dr Jaime Altchek**

Parasitología, Hospital de Niños R. Gutierrez  
Miembro de la carrera de investigador, GCBA  
Presidente, Subcomisión de Investigación,  
Sociedad Argentina de Pediatría

# La importancia

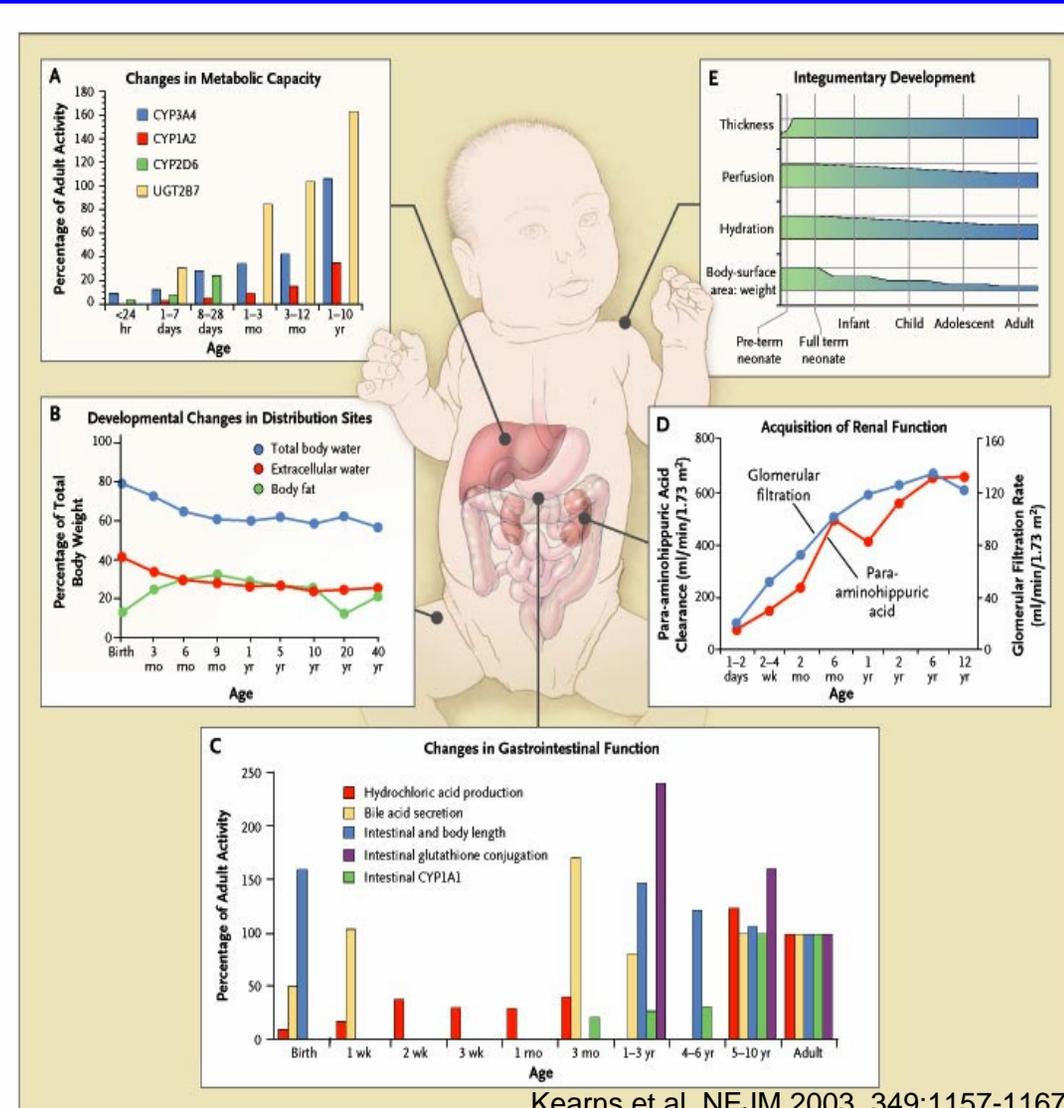
- Las intervenciones son extrapoladas de estudios en adultos.
- Muchos de las intervenciones pueden ser inefectivas y aun riesgosas dado que no han sido evaluadas adecuadamente en niños.
- Los niños no son adultos pequeños.
- La investigación como derecho.

# Los niños son diferentes

Los niños son diferentes en

- Absorción
- Distribución
- Función renal (excreción)
- Función hepática (metabolismo)
- Farmacodinamia:

Respuesta terapéutica  
Eventos adversos



# La importancia

- Los niños son diferentes
  - Enfermedades propias
  - Respuesta al adulto
    - Ej: thalidomina (focomelia)
    - Tetraciclinas (tinción dental)
    - Cloranfenicol (sme gris del RN)
    - Aspirina (sme de Reye)



# Comparative effectiveness of medical interventions in adults vs children.

Contopoulos-Ioannidis DG, J Pediatr. 2010 Aug;157(2):322-330.

Table II. Statistically significant discrepancies in treatment effects in adults versus children

ID	Comparison	Outcome	OR (95% CIs) in adults	OR (95% CIs) in children	Adult/pediatric trials (n)
12 <sup>w11</sup>	Any artemisinin drug vs quinine for severe malaria	Death	0.44 (0.30-0.64)	0.89 (0.66-1.21)	9 (1235)/6 (1150)
26 <sup>w27</sup>	Long-acting $\beta$ 2-agonists vs placebo for chronic asthma (with background varied or no inhaled steroids)	Major asthma exacerbations	0.60 (0.51-0.71)	1.14 (0.86-1.51)	21 (6056)/4 (1229)
47 <sup>w47</sup>	Phenobarbitone vs placebo or nothing for cerebral malaria	Death at 6 months	0.60 (0.33-1.11)	2.39 (1.22-4.69)	1 (185)/1 (340)
117 <sup>w90</sup>	Corticosteroids vs placebo for acute bacterial meningitis	Death	0.44 (0.23-0.86)	1.04 (0.77-1.41)	3 (391)/14 (1793)
42 <sup>w42</sup>	Oral fluconazole or ketoconazole vs topical amphotericin or nystatin for patients with cancer receiving chemotherapy	Mycological noneradication	0.73 (0.31-1.73)	0.07 (0.02-0.24)	2 (115)/1 (74)
51 <sup>w51</sup>	Antibiotic vs placebo for traveler's diarrhea	No cure at 72 hours	0.23 (0.15-0.37)	0.08 (0.04-0.17)	4 (434)/2 (263)
57 <sup>w57</sup>	Intravenous vs inhaled $\beta$ 2-agonists or IV methylxanthines for acute asthma in the emergency department	Clinical failure	4.05 (1.37-12.0)	0.04 (0.00-0.40)	3 (86)/1 (29)
71 <sup>w70</sup>	Inhaled corticosteroids vs cromolyn in asthma	Asthma exacerbations	0.07 (0.01-0.49)	0.99 (0.53-1.84)	1 (24)/2 (193)
91 <sup>w63</sup>	Dolasetron vs placebo for preventing postop nausea and vomiting	Nausea or vomiting	0.46 (0.36-0.59)	0.12 (0.03-0.43)	11 (1744)/1 (50)

Topic ID is as per [Appendix 1](#).

OR, odds ratio; IV, intravenous; CI, confidence interval; post-op, post operative.

# Greater Response to Placebo in Children Than in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis in Drug-Resistant Partial Epilepsy

Sylvain Rheims<sup>1,2</sup>, Michel Cucherat<sup>3</sup>, Alexis Arzimanoglou<sup>2,4</sup>, Philippe Ryvlin<sup>1,2,5\*</sup>

1 Department of Functional Neurology and Epileptology, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, 2 CTRS INSERM-IDEE, Institute for Children and Adolescents with Epilepsy, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, 3 Department of Clinical Pharmacology, EA 643, Lyon-1 University, Laennec Faculty of Medicine, Lyon, France, 4 Department of Epileptology, Sleep and Pediatric Neurophysiology, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France 5 INSERM U821, Lyon, France

August 2008 | Volume 5 | Issue 8 | e166

## Perspective

# Children Are Not Just Small Adults: The Urgent Need for High-Quality Trial Evidence in Children

Terry P. Klassen<sup>†</sup>, Lisa Hartling, Jonathan C. Craig, Martin Offringa

# Riesgo de participar

## Preocupaciones pediátricas

- Malestar
- Dolor
- Miedos
- Separación de los padres
- Efectos sobre el crecimiento
- Volumen y número de extracciones

# Riesgo de participar

## Práctica clínica vs investigación

- Doble estandar
  - Es una práctica asistencial diaria usar drogas no aprobadas para uso pediátrico (off-label) sin informar riesgos.
  - La realización de un estudio requiere de un estricto control donde se informan riesgos y beneficios.



# Beneficios de participar

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

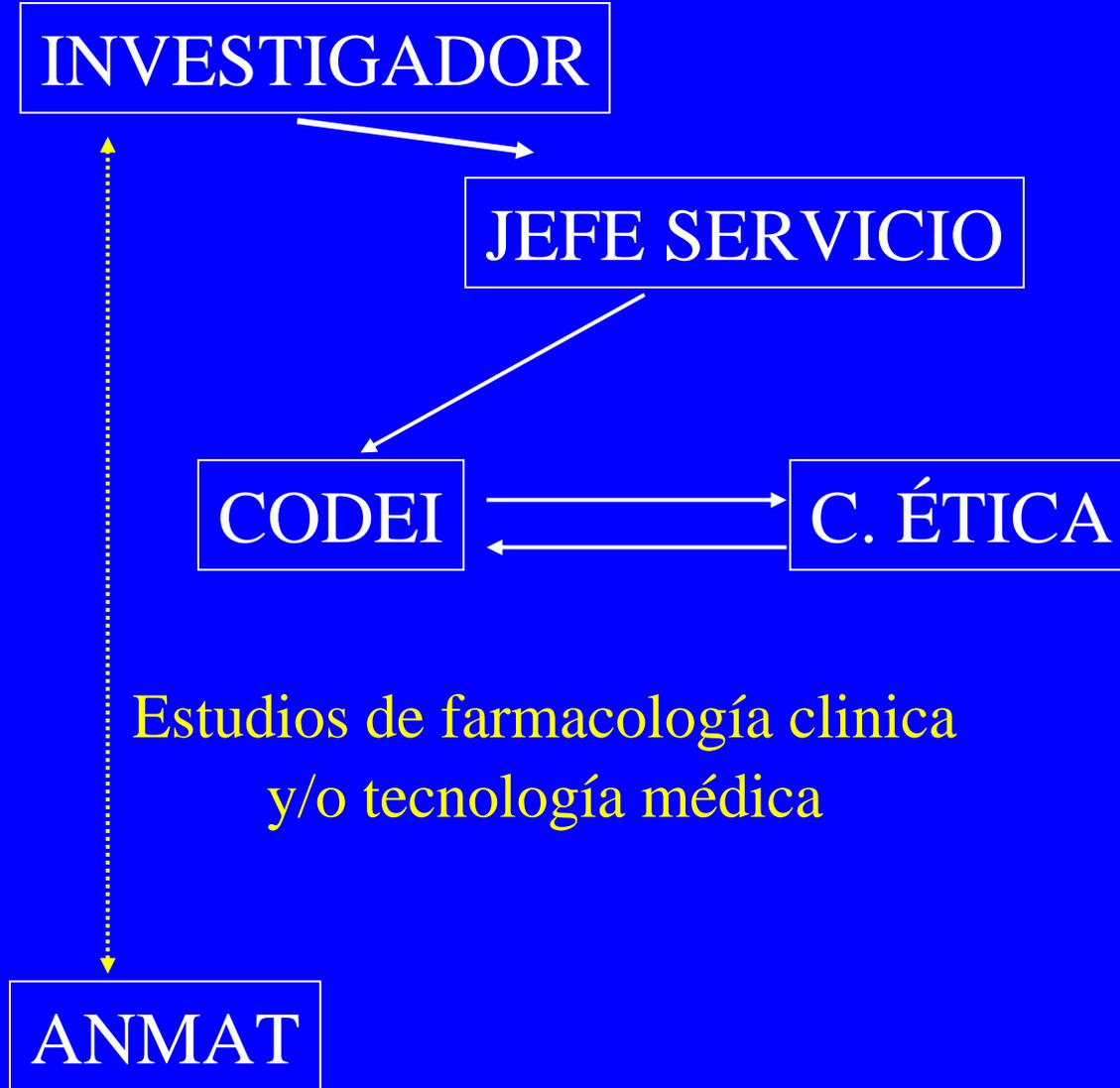
•Schmidt B, J pediatr 1999; 134:151

•Davis S, cancer 1985; 56:1710.

# Asentimiento

## Convención internacional de los derechos del niño

- 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.
- Se debe respetar la opinión del niño en función de su edad y madurez



# La evaluación institucional

## Cómite de docencia / cómite de ética

- Deben evaluar:
  - Capacidad del investigador.
  - Adecuada metodología.
  - Si el riesgo de la investigación es razonable en relación al beneficio potencial y el conocimiento adquirido.

# Investigación y control

- Investigación y control son distintos en el modo de operar
  - Las funciones normativas o de control requieren un *status quo* estable: necesitan orden para operar
  - Investigación, por su naturaleza depende de retos y busca cambios, florece en un ambiente no regulado.



# La evaluación institucional

## Cómite de docencia / cómite de ética

- Problemas (a nivel país)
  - Falta de estándares de operatividad.
  - Falta de expertos en temas pediátricos.
  - Legislación poco clara.
  - Inconsistencia en la interpretación de la regulación vigente.
  - Carencia de recursos propios.
  - Falta de personal administrativo.
  - No alcanza con tener buenas intenciones.

**Mejor preparados para evaluar que para controlar estudios de investigación.**

# La investigación en niños

## El papel de la industria

- Alto costo para un pequeño mercado.
- Los niños enfermos son pocos.
- Éticamente difícil.
- Escaso reclutamiento.
- Escaso número de investigadores capacitados.
- Conflicto entre el marketing y la investigación.
  - El formador de opinión es más económico y vende más que un estudio adecuado.
- El estado debe regular y plantear los temas prioritarios, esto no le corresponde a la industria.

# Incentivos

US Best Pharmaceuticals for Children Act  
(2002, 2007)

Pediatric Research Equity Act (2003)

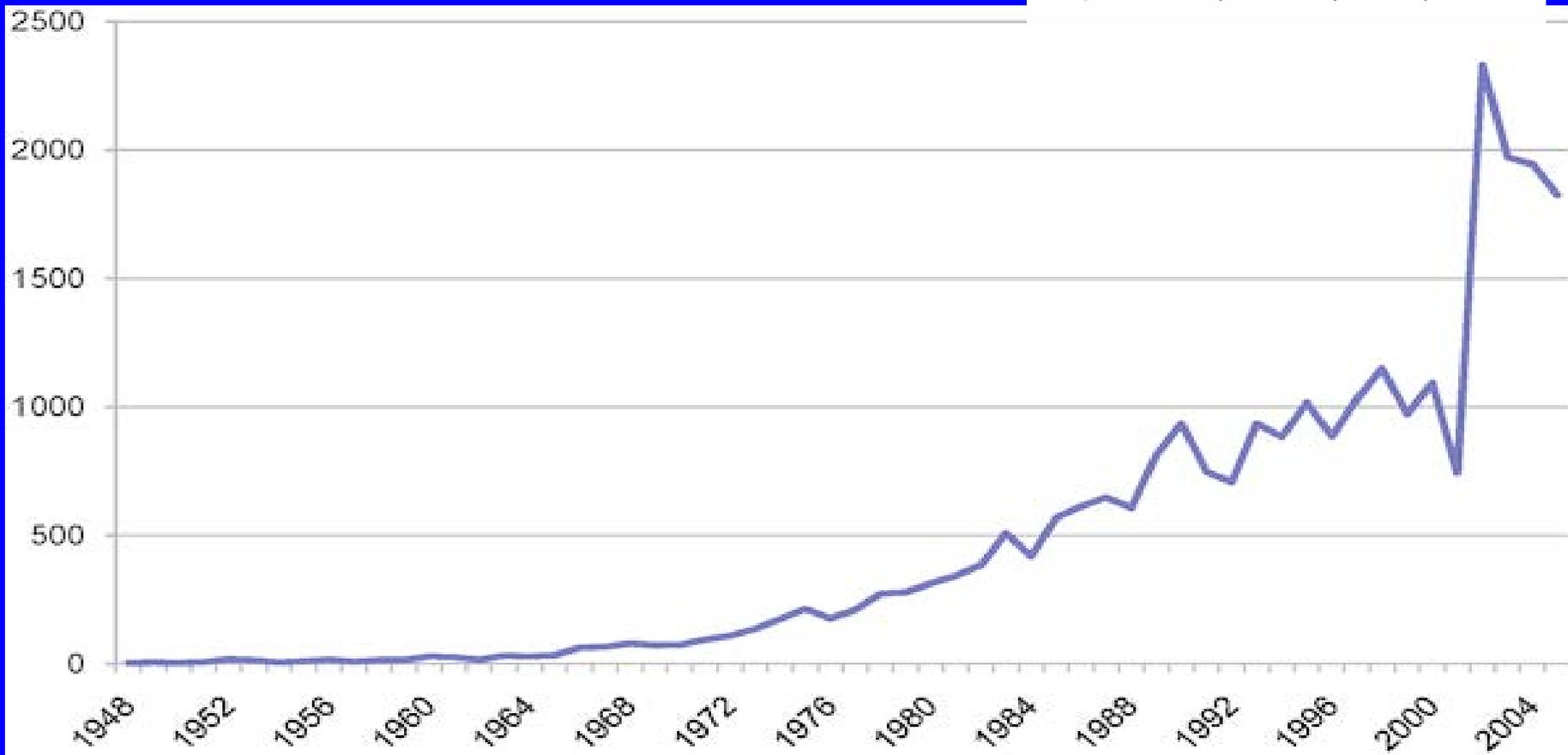
European Pediatric Rule (2007)

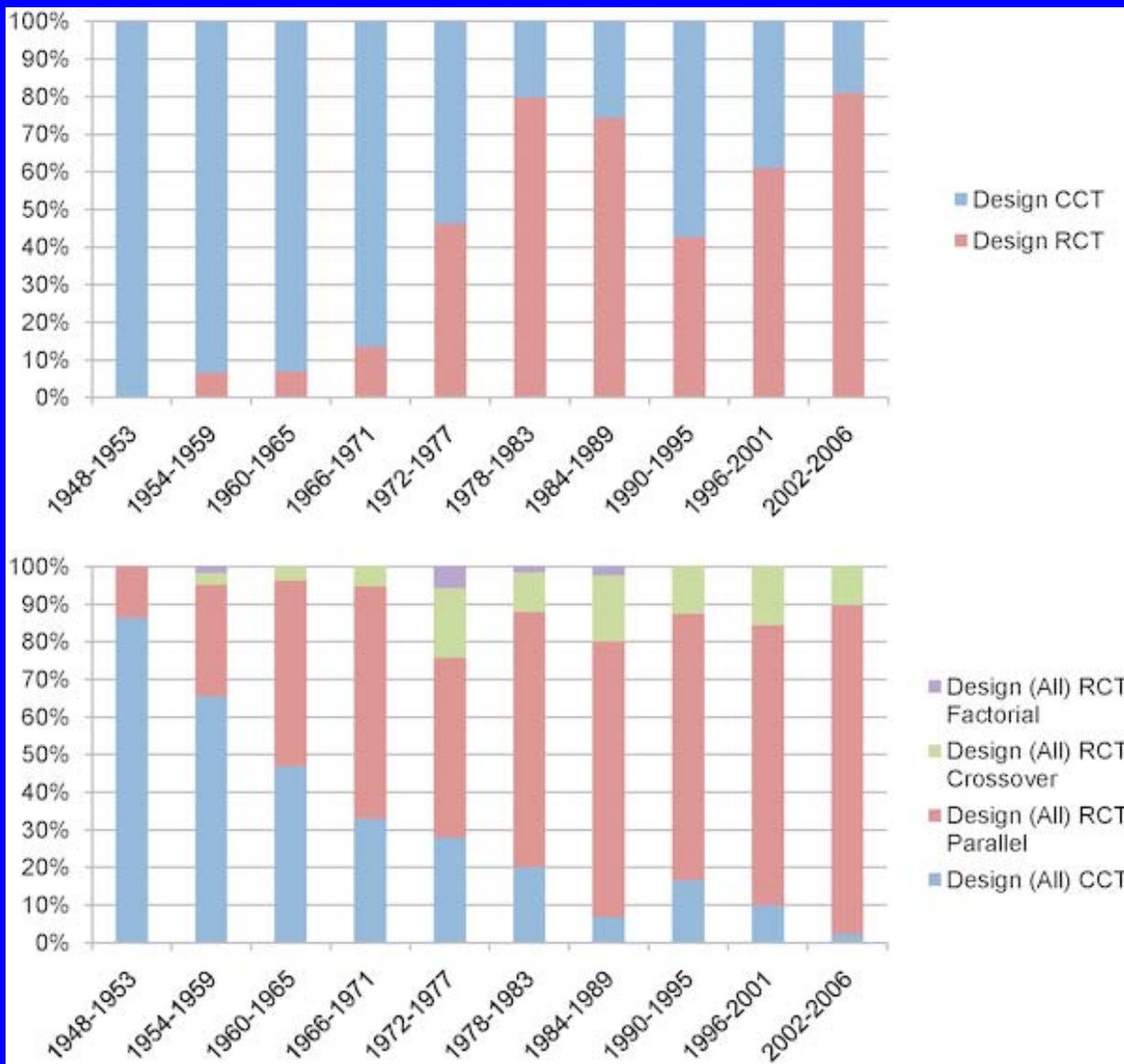
# Controlled Trials in Children: Quantity, Methodological Quality and Descriptive Characteristics of Pediatric Controlled Trials Published 1948-2006

Denise Thomson<sup>1\*</sup>, Lisa Hartling<sup>2</sup>, Eyal Cohen<sup>3</sup>, Ben Vandermeer<sup>2</sup>, Lisa Tjosvold<sup>1,2</sup>, Terry P. Klassen<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Cochrane Child Health Field, Department of Pediatrics, University of Alberta, Edmonton, Canada, <sup>2</sup> Alberta Research Centre for Health Evidence, Department of Pediatrics, University of Alberta, Edmonton, Canada, <sup>3</sup> Hospital for Sick Children, Department of Pediatrics, University of Toronto, Toronto, Canada

September 2010 | Volume 5 | Issue 9 | e13106





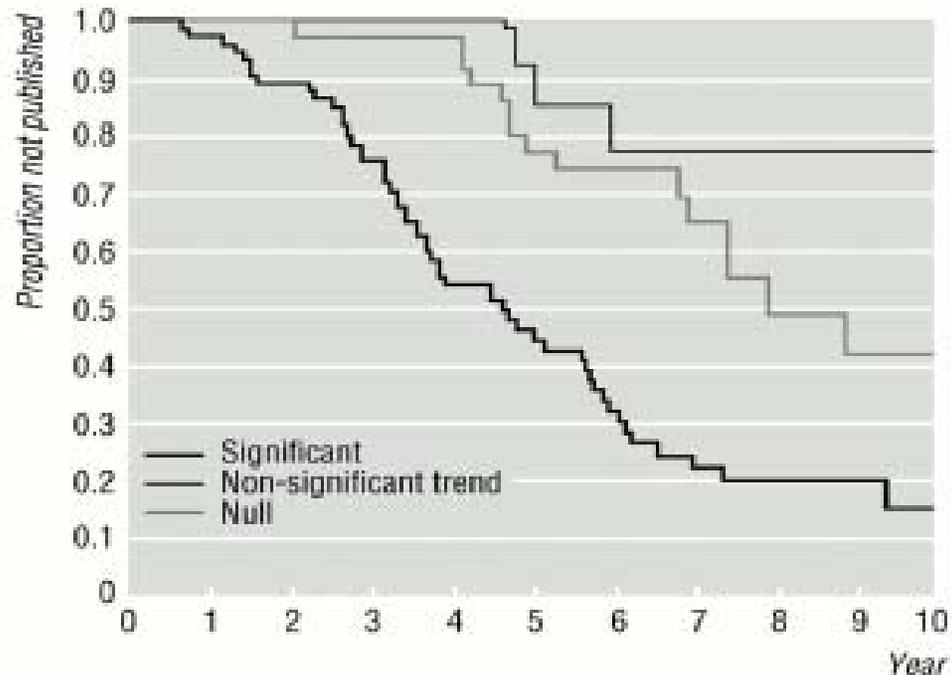
<b>Industry Funding</b>	<b>Conclusions</b>	<b>Estimate (95% CI)</b>
Yes	Positive	86.0% (76.0%, 96.1%)
	Negative	9.6% (0.4%, 18.8%)
	Unclear	4.4% (0.0%, 8.9%)
No	Positive	69.1% (58.0%, 80.3%)
	Negative	21.6% (11.5%, 31.7%)
	Unclear	9.3% (2.3%, 16.2%)

p-value comparing probability of positive conclusion: 0.028.

p-value comparing probability of negative conclusion: 0.085.

doi:10.1371/journal.pone.0013106.t003

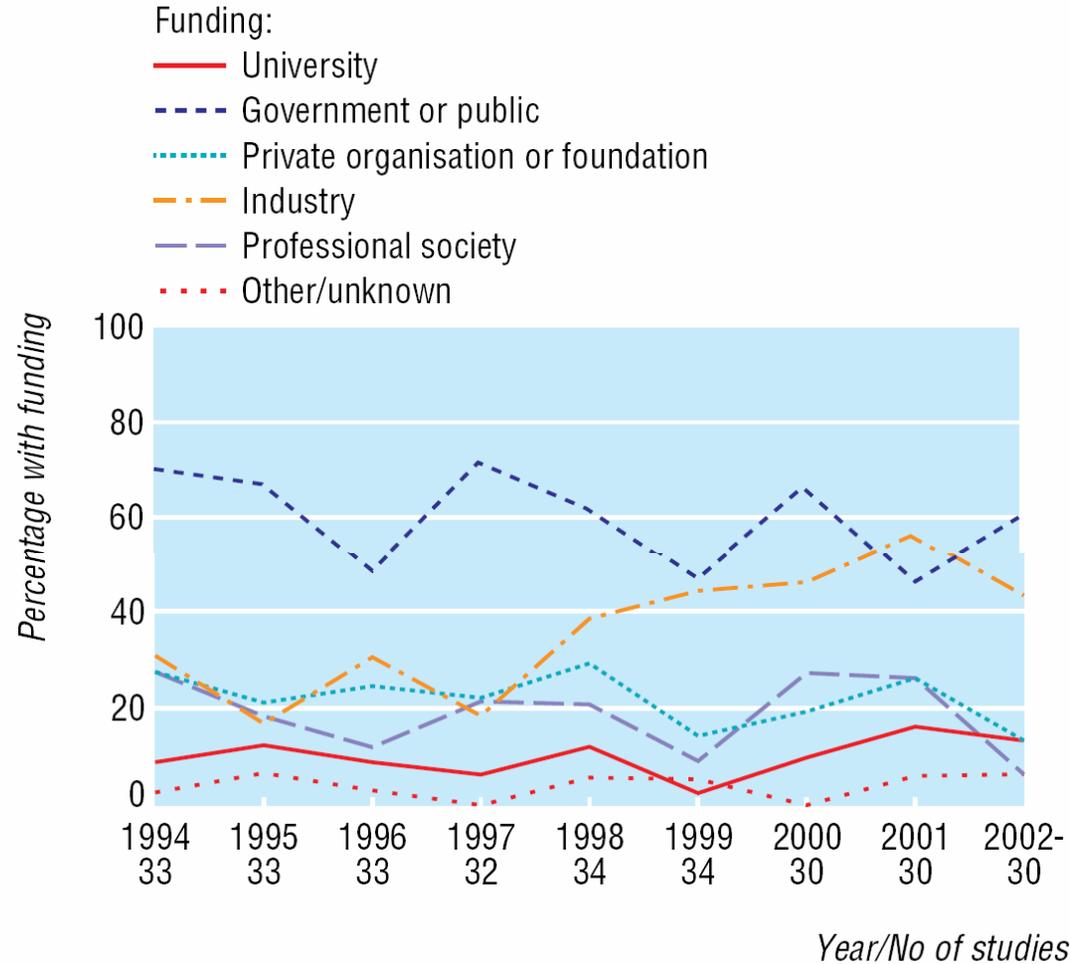
*Significance of results affects median time to publication: 4.7 vs. 8 yrs*



No at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Significant	75	67	38	19	8	2					
Non-significant trend	15	15	15	11	3	2					
Null	39	39	37	20	8	6					

*Stern JM, Simes JR. BMJ 1997;315:640*





**Fig 2** Proportion of frequently cited articles published each year according to sources of funding. Studies with funding from diverse categories of support are counted in all relevant categories

# Jennifer Li et al JAMA 2007

ORIGINAL CONTRIBUTION

## Economic Return of Clinical Trials Performed Under the Pediatric Exclusivity Program

Jennifer S. Li, MD, MHS

Eric L. Eisenstein, DBA

Henry C. Grabowski, PhD

Elizabeth D. Reid

Barry Mangum, PharmD

Kevin A. Schulman, MD

John V. Goldsmith, PhD

M. Dianne Murphy, MD

Robert M. Califf, MD

Daniel K. Benjamin, Jr, MD, PhD

**Context** In 1997, Congress authorized the US Food and Drug Administration (FDA) to grant 6-month extensions of marketing rights through the Pediatric Exclusivity Program if industry sponsors complete FDA-requested pediatric trials. The program has been praised for creating incentives for studies in children and has been criticized as a “windfall” to the innovator drug industry. This critique has been a substantial part of congressional debate on the program, which is due to expire in 2007.

**Objective** To quantify the economic return to industry for completing pediatric exclusivity trials.

**Design and Setting** A cohort study of programs conducted for pediatric exclusivity. Nine drugs that were granted pediatric exclusivity were selected. From the final study reports submitted to the FDA (2002-2004), key elements of the clinical trial design and study operations were obtained, and the cost of performing each study was estimated and converted into estimates of after-tax cash outflows. Three-year market sales were obtained and converted into estimates of after-tax cash inflows based on 6

■ ■ ■ HISTORICALLY, ONLY 25% OF

# Beneficios económicos de drogas bajo el programa de exclusividad pediátrica

- Análisis de 59 productos (9 categorías) enviados a FDA (2002-2004) clinical trials for Pediatric Exclusivity
- Se seleccionaron 9 productos (1 de cada categoría)
- El beneficio económico medio fue de U\$134.265.456 (con un rango de U\$ 8,946,033 a U\$ 507,899,374)
- 5/9 productos generaron ventas anuales >U\$ 1 billion

Jennifer Li et al JAMA 2007

# Los actores

## El médico

- Inmerso en un sistema caótico (hospital, clínica, consultorio).
- Conflicto en el rol del clínico y el investigador.
- Conflictos éticos, falta de tiempo.
- Miedo de afectar la relación-medico paciente.
- Incomodidad con la randomización, se prejuzga el mejor tratamiento.
- Visión de la investigación como algo solo para elegidos.

# Responsabilidad de los investigadores

- 1.- Responsabilizarse por la realización del estudio clínico en conformidad con el Protocolo autorizado. cualquier modificación deberá ser previamente autorizada.
- 2.- Respetar las Buenas Prácticas de Investigación Clínica.
- 3.- Informar a los pacientes con el objeto de obtener el Consentimiento Informado debidamente firmado.
- 4.- Asegurar el volcado riguroso de toda la información del documento fuente en el Formulario de Registro Clínico Individual.
- 5.- Archivar la información registrada por un plazo mínimo de 2 años.

# El 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 CDI/CEI.
- 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 finales.

# Los actores

## La familia

- Diferente conducta frente a:
  - Estudios terapéuticos
  - Estudios no terapéuticos
- Influencia sociodemográficas
  - Nivel socioeconómico, información previa
- Tienen una vida propia que puede alterarse por participar en un estudio.
  - Deben considerarse gastos





- Debe asentir
- Su participación depende de un adecuado clima e interrelación con su pediatra.
- Debe recibir adecuada información, no tolera el engaño.
- Se molesta por extracciones, mal sabor de la medicación e interrupción de su rutina.

# El protocolo

- Adecuado a la población pediátrica
- Un diseño inadecuado no es ético
- Un adecuado consentimiento
  - Susceptibilidad por el placebo
- Estudios pragmáticos son mejor aceptados

# La investigación pediátrica

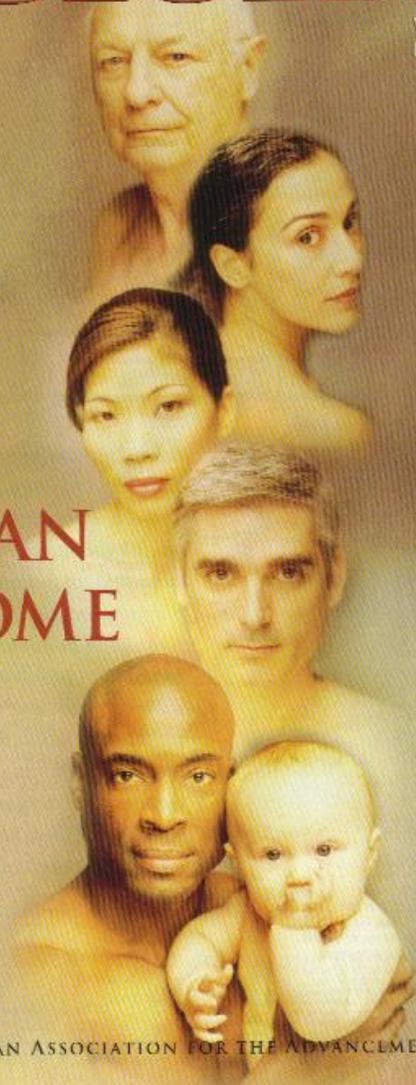
- Se requiere del esfuerzo conjunto de la academia, asociaciones médicas, entidad regulatoria y la industria para el desarrollo de estudios pediátricos.

# Science

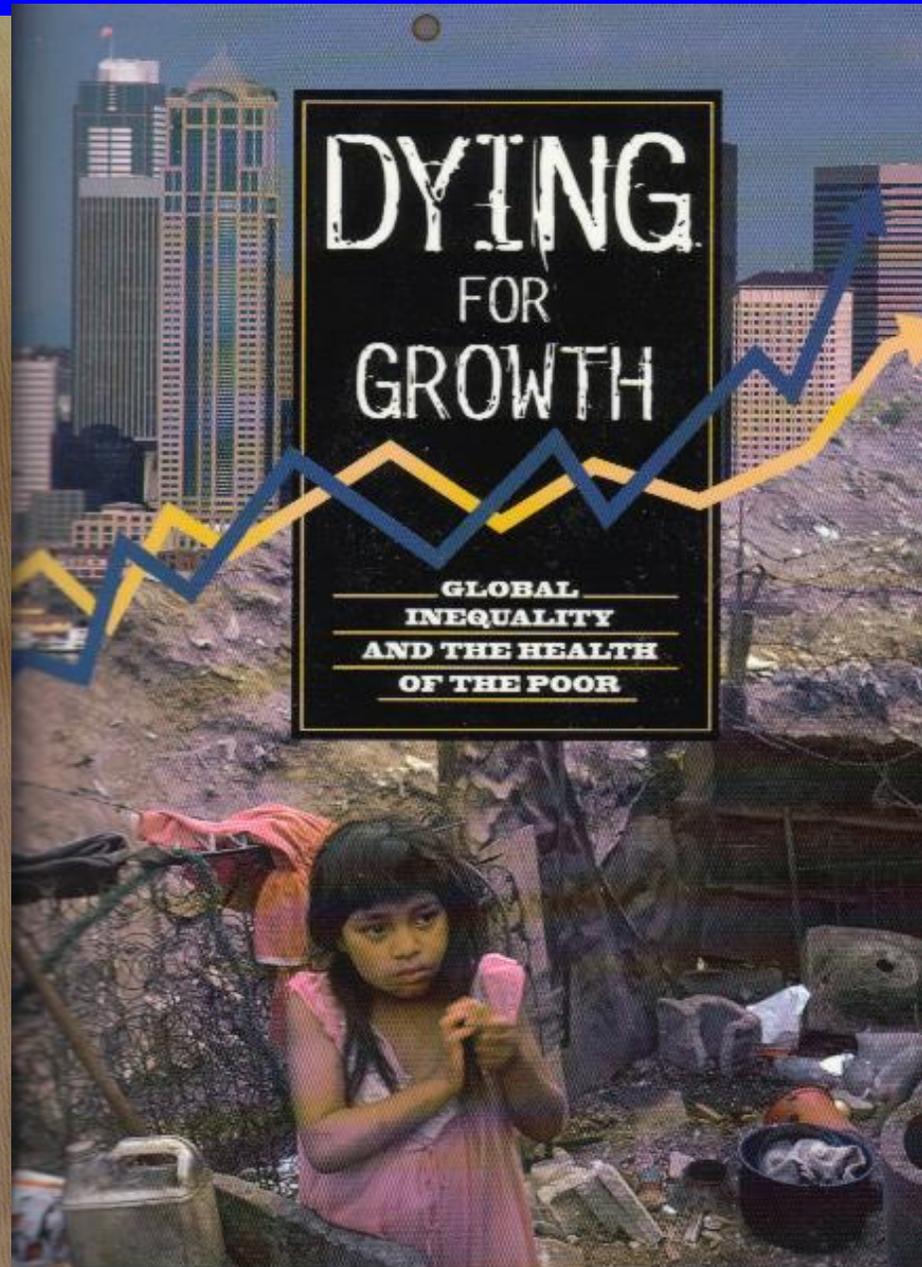
16 February 2001

Vol. 291 No. 5507  
Pages 1145-1434 \$9

## THE HUMAN GENOME



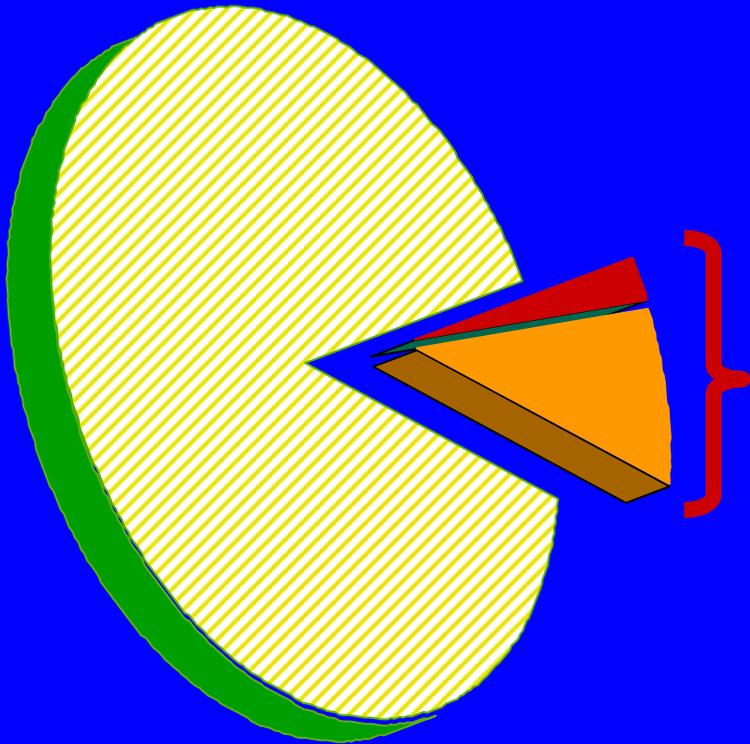
 AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE



**EDITED BY JIM YONG KIM, JOYCE V. MILLEN,  
ALEC IRWIN, AND JOHN GERSHMAN**

# La brecha 10/90

"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 enfermedades"



De este 10% tan solo un 2% es para  
AIDS, Paludismo, diarreas, TBC,  
Chagas etc.



# StaR Child Health

www.starchildhealth.org

International Forum of Standards for Research in Children



Home About StaR Child Health Standards Summit Contact Funding and Support News

## About StaR Child Health

- Who we are
- Vacancies

## About StaR Child Health

StaR Child Health is a group of methodologists, clinicians and policy makers who seek to enhance the quality, ethics and reliability of pediatric clinical research by promoting the use of evidence-based standards or guidance for clinical studies with children

## This goal will be achieved through

- raising awareness of the crucial importance of research design, conduct, and reporting of clinical research
- assisting in the development, dissemination and implementation of evidence-based standards for clinical research with children
- becoming a global centre providing resources and training relating to the design, conduct, and reporting of clinical research with children
- conducting empirical research on design, conduct and reporting of clinical research in children



**DNDi**

Drugs for Neglected Diseases *initiative*



- Algo para pensar.....
- La comunidad y el desarrollo de formulaciones pediátricas.





TBC  
Esquemas de 6 a 9 meses  
de tratamiento.



### WHY DOES KERRI WALSH WEAR THE BRACELET?

She wears it to raise desperately needed funds for HIV/AIDS care services, education, and vaccine development. Over a million people have chosen to wear The Bracelet.

WHAT ABOUT YOU?

See our website to find the retailer nearest you.  
To order call 1-800-88-UNTIL or visit us at WWW.UNTIL.ORG.



Lista 3956  
**Kaletra<sup>®</sup>**  
 Lopinavir  
 Ritonavir  
 80 mg/ml - 20 mg/ml  
 160 ml  
 Solución Oral (Elixir)  
 Industria Estadounidense

**STAVUDINA 10 mg/ml**  
 Ministerio de Salud  
 de la Nación  
**PROHIBIDA SU VENTA**  
 Denuncias 0-800-333-444

**Ziagen<sup>®</sup>**  
 Abacavir 20 mg/ml  
 Solución oral  
 Industria Canadiense  
 VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA  
 240 ml  
 GlaxoSmithKline

**Viramune<sup>®</sup>**  
 50 mg/5 ml  
 Suspensión  
 Oral  
 Nevirapina  
 240 ml  
 Venta bajo receta  
 Boehringer  
 Ingelheim

**STAVUDINA DOSA**  
 STAVUDINA 1 mg/ml  
 POLVO PARA RECONSTITUIR  
 Industria Argentina  
 VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA  
 Mantener fuera del alcance de los niños  
 No usar exclusivamente bajo prescripción médica

**Lamilea<sup>®</sup>**  
 Lamivudina  
 Solución oral  
 240 ml  
 ELEA  
 Venta bajo receta archivada  
 Industria Argentina

NELFINAVIR COMP

NEVIRAPINA COMP.

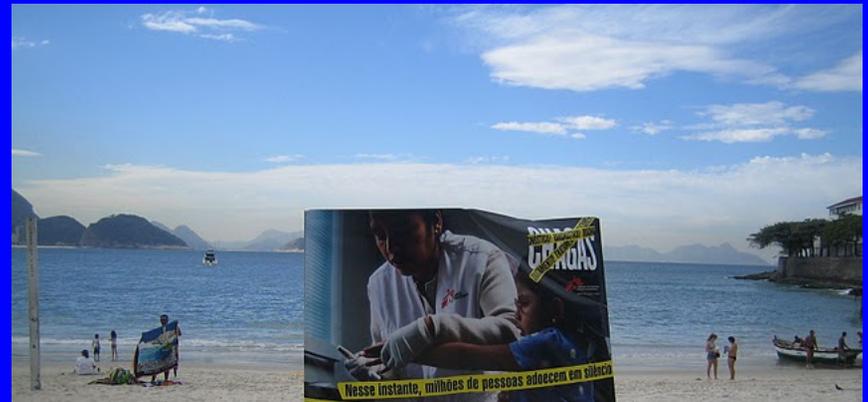


Chagas  
Esquemas de 2 meses de  
tratamiento.



RESEARCH ON NEGLECTED DISEASES  
**TIME TO TREAT**  
CHAGAS DISEASE!

**CHAGAS**  
DIAGNÓSTICO! DIAGNÓSTICO!  
TRATAMIENTO! TRATAMIENTO!

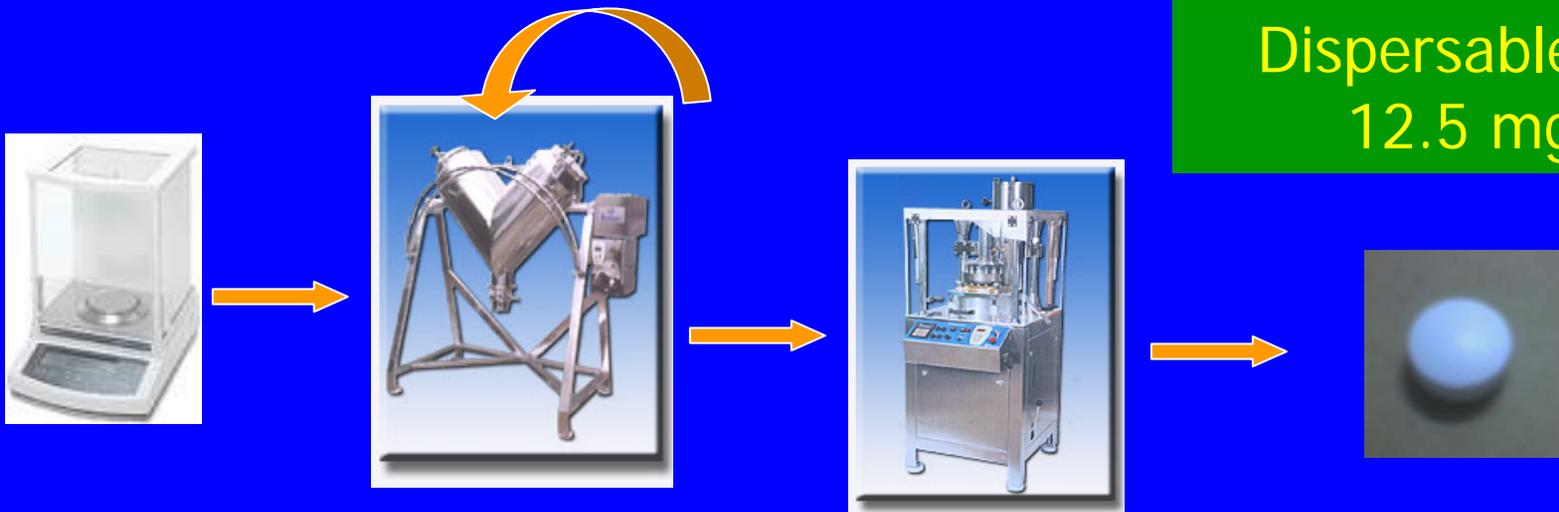


INVESTIGACIÓN PARA ENFERMEDADES OLVIDADAS  
**ES LA HORA DE TRATAR**  
¡ENFERMEDAD DE CHAGAS!

Lo que viene....



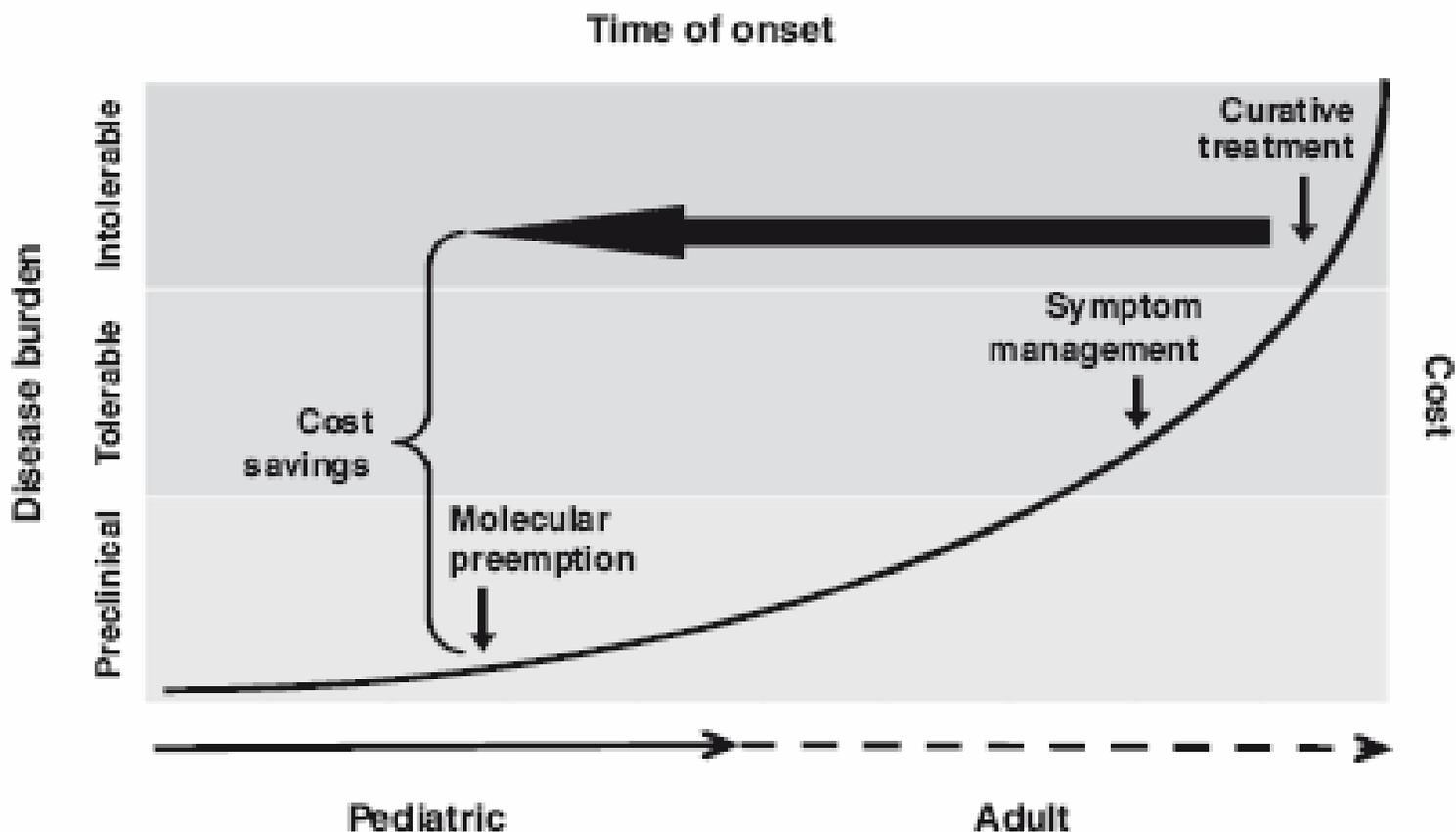
*Compressão Direta*



# Child Health Research Funding and Policy: Imperatives and Investments for a Healthier World

AY et al. Pediatrics 2010;125

Investment in pediatric research to identify and treat adult-onset diseases in childhood leads to significant cost savings and reduced burden of disease.



# La investigación pediátrica

- Se realiza sobre una población que requiere protección especial.
- Debemos asumir a los niños como huérfanos terapéuticos y realizar estudios adecuados que generen conocimiento en áreas no estudiadas.
- Jerarquizar estudios sobre enfermedades prevalentes

Subcomisión de Investigación Pediátrica

13° Encuentro Nacional de  
Investigación Pediátrica

10-11 de junio 2011,  
Rio Cuarto, Córdoba



# Jornada de investigación farmacológica en pediatría

*Camino al Centenario* 1911 2011  
SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA



**Subcomisión de investigación  
pediátrica**  
**Pediatric Clinical Pharmacology**  
**Better Medicines through Global  
Education and Research**



**Pan American  
Health  
Organization**  
*Regional Office of the  
World Health Organization*

**DNDi**

Drugs for Neglected Diseases *initiative*

**28 Octubre**

- Se lo dijo, .. y lo olvidó  
lo vio, ... y lo creyó  
lo hizo, ...y lo comprendió.

Confucio, Siglo VI ac

Gracias