



Editorial

El largo camino al tratamiento con biológicos del asma en pediatría

The Long Road to Biologic Therapies for Asthma in Pediatric Patients



Con frecuencia los pediatras nos enfrentamos al problema que las opciones terapéuticas en niños son menores con respecto al paciente adulto. Ello ocurre también en el asma grave no controlado y en relación con los tratamientos biológicos: hasta hace un año, solo disponíamos de Omalizumab, y aunque actualmente también disponemos de Mepolizumab, existen otros biológicos aprobados en población adulta sin indicación para menores de 18 años¹. Además, con relación en los biológicos aprobados en pacientes pediátricos, en ambos casos su aprobación es para pacientes a partir de seis años de edad, por lo que por debajo de esa edad no tenemos biológicos disponibles.

Aunque en la fisiopatología del asma pediátrico la alergia juega, en muchos casos, un papel fundamental, el grado de conocimiento actual del rol de los distintos fenotipos y endotipos en niños es limitado, en parte porque el sistema inmune en ellos está en un proceso de maduración y adaptación continuo. Este hecho provoca diferencias importantes en la fisiopatología del asma entre niños y adultos e incluso en las distintas etapas de la edad pediátrica². Estas diferencias pueden limitar la posibilidad de extrapolación del diseño de ensayos clínicos en población adulta a los niños, e incluso, de los resultados obtenidos:

- La distinta fisiopatología del asma condiciona que los biomarcadores utilizados en adultos en los ensayos clínicos para definir las indicaciones del uso del biológico puedan no ser extrapolables a los niños: por ejemplo, los niveles de eosinófilos o de IgE suelen ser más elevados en los niños³. En consecuencia, la no inclusión de pacientes pediátricos en el ensayo clínico puede llevar a que las recomendaciones de uso del biológico no sean válidas en niños.
- El distinto fenotipo en el paciente pediátrico condiciona también que las variables principales utilizadas en los ensayos clínicos en adultos no sean muchas veces las más adecuadas para aplicar en los niños: por ejemplo, los niños suelen presentar menos síntomas intercrisis, y una función pulmonar conservada^{4,5}.
- Por último, el distinto endotipo subyacente entre niños y adultos puede condicionar que las dianas terapéuticas elegidas para investigar en el desarrollo de nuevos fármacos y basadas en modelos adultos no sean luego eficaces en el paciente pediátrico⁶.

Dichas circunstancias son especialmente importantes si tenemos en cuenta que en la actualidad se permite la aprobación de

biológicos en rangos distintos de edad por extrapolación de datos: por lo tanto, la aprobación de uso de un biológico en población pediátrica no siempre va a significar que haya evidencia de eficacia y seguridad obtenida a través de ensayos clínicos específicos.

La regulación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para uso de medicamentos en pediatría ha cambiado en los últimos años debido a esta necesidad percibida. Históricamente, la falta de estudios en medicamentos en niños sigue obligando a menudo a su uso fuera de la indicación por rango de edad, lo que se conoce como uso de medicamento *off-label*: este fenómeno supone un riesgo para el paciente pediátrico al no haber recomendaciones adecuadas de etiquetado y dosificación, y además son bien conocidas las diferencias existentes entre el metabolismo de niños y adultos. Los niños no son adultos en miniatura⁷. Como consecuencia, los errores de medicamentos, incluidos los errores de dosificación, así como las reacciones adversas a medicamentos utilizados *off-label* son reales⁸. También la eficacia del medicamento puede ser menor, dado que la fisiopatología de la enfermedad puede ser diferente, como se ha mencionado con respecto al asma.

Desde los años 90 se implementaron iniciativas para mejorar la investigación clínica en pediatría, con un conjunto de obligaciones y recompensas, entre ellas la necesidad de incorporar un grupo pediátrico en el programa de desarrollo de un nuevo medicamento cuando éste esté destinado a una patología presente en niños. En Europa, fue en 2007 cuando la EMA publicó la *European Pediatric Regulation (Article 50³ of Regulation (EC) No 1901/2006*⁹. Una de las acciones de la *European Paediatric Regulation* fue promover el desarrollo de los llamados PIP (*Paediatric Investigational Plan*) que obliga a llevar a cabo un ensayo clínico en la población pediátrica cuando se dispone de datos de farmacocinética del ensayo en la población adulta. Dicha regulación ha supuesto un reto debido a la menor incidencia de casos, menor mercado, la necesidad de incluir pacientes en diferentes etapas de desarrollo, la participación de los padres y adolescentes en la toma de decisiones, y los aspectos regulatorios y éticos propios de la investigación con niños. Todos estos factores contribuyen a la dificultad de llevar a cabo ensayos clínicos en niños. La evaluación 10 años después de la implementación de esta regulación muestra luces y sombras^{10,11}, también en patología respiratoria y alergológica infantil, a pesar de que los últimos datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que la carga de enfermedad por patología respiratoria en niños

en la UE basada en AVAD (Años de Vida Ajustados por Discapacidad) o DALY (en inglés) ocupa el tercer lugar, después de los trastornos mentales y de comportamiento y patología neonatal¹¹. A 2017, las patologías con el mayor número de PIP completadas eran inmunología/reumatología (14%), enfermedades infecciosas (14%), enfermedades cardiovasculares (10%), vacunas (10%), enfermedades oncológicas (7%) y endocrino-metabólicas (7%), por delante de enfermedades neumológicas/alérgicas o digestivas (entorno al 5%). Dicha distribución refleja a menudo las prioridades de investigación en adultos en lugar de niños¹¹.

Así, actualmente disponemos de dos biológicos para asma grave en niños de seis o más años. Tanto omalizumab como mepolizumab se aprobaron en menores de 12 años, varios años después de la aprobación en paciente adolescente y adulto. En cambio, otros tratamientos aprobados en el adulto no están disponibles para su uso en menores de 18 años, bien por la falta de datos de ensayos clínicos o bien por el retraso en la aprobación. Esta situación choca con el hecho de que conseguir el control del asma en los niños lo antes posible sea fundamental para prevenir la progresión y los cambios irreversibles que ésta produce¹². Posiblemente actuar de forma temprana en el paciente pediátrico permita mejorar la evolución de estos pacientes cuando sean adultos⁵, evitando las complicaciones propias de la enfermedad, así como los efectos secundarios que podrían darse con el uso prolongado de los corticoides orales o inhalados a dosis altas.

Sin embargo, la falta de ensayos clínicos específicos obliga en muchos casos a tomar decisiones basadas en opiniones de expertos, experiencia clínica previa o extrapolaciones de datos de eficacia y seguridad de otras poblaciones. Las posibles soluciones a futuro que podrían considerarse serían por un lado reforzar desde la EMA el sistema de recompensa e incentivos para el desarrollo de ensayos clínicos pediátricos y por otro, contemplar como alternativa al ensayo clínico pediátrico, la extrapolación de datos de eficacia y seguridad de adultos siempre y cuando se cumplan las premisas necesarias para ello según la EMA^{13,14}. Así podremos avanzar en conseguir satisfacer las necesidades terapéuticas de los niños.

Bibliografía

1. Guía española para el manejo del asma (GEMA 5.0). 2020. Disponible en: www.gemasma.com.
2. Papadopoulou NG, Čustović A, Cabana MD, Dell SD, Deschildre A, Hedlin G, et al. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30:7–16.

3. Borish L, Chipps B, Deniz Y, Gujrathi S, Zheng B, Dolan CM, et al. Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2005;95:247–53. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61221-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61221-5).
4. Lødrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, Wennergren G, De Benedictis FM, De Jongste JC, et al. Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J*. 2011;37:432–40.
5. Szeffler SJ, Chmiel JF, Fitzpatrick AM, Giacoia G, Green TP, Jackson DJ, et al. Asthma across the ages: Knowledge gaps in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:3–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.018>.
6. Saglani S, Bush A, Carroll W, Cunningham S, Fleming L, Gaillard E, et al. Biologics for paediatric severe asthma: trick or TREAT? *Lancet Respir Med*. 2019;7:294–6. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30045-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30045-1).
7. English PC. “Not miniature men and women”: Abraham Jacobi’s vision of a new medical specialty a century ago. En: Kopelman LM, Moskop JC, editores. *Children And Health Care. Moral and Social Issues*. Dordrecht: Springer; 1989. p. 247–73.
8. Corny J, Lebel D, Bailey B, Bussières J-F. Unlicensed and off-label drug use in children before and after pediatric governmental initiatives. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20:316–28.
9. European Medicines Agency. Paediatric investigation plans. 2020. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans>.
10. Rose K, Kopp MV. Pediatric investigation plans for specific immunotherapy: Questionable contributions to childhood health. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:695–701.
11. European Commission. State of Paediatric Medicines in the EU. 10 years of the EU Paediatric Regulation. 2017. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childrenmedicines_report_en.pdf. Fecha de acceso 16 de Julio de 2020.
12. Song WJ, Lee JH, Kang Y, Joung WJ, Chung KF. Future risks in patients with severe asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11:763–78. <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2019.11.6.763>.
13. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Concept paper of extrapolation of efficacy and safety in medicine development. 2013. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-extrapolation-efficacy-safety-medicine-development_en.pdf.
14. Turner MA, Hirschfeld S. Frameworks for evaluating medicines in children. *Clin Ther*. 2017;39:1949–58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.09.003>.

Jaime Lozano^a, Begonya Nafria^b y Laia Alsina^{a,*}

^a Servicio de Alergología e Inmunología Clínica, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

^b Patient Engagement in Research Coordinator, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lalsina@sjdhospitalbarcelona.org (L. Alsina).