



Association  
of International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

---

## «ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В УЯЗВИМЫЕ ПЕРИОДЫ ИХ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА»

*Мониторинг безопасности лекарственных препаратов в рамках клинических исследований в соответствии с требованиями законодательства в педиатрии*

*Корнеева Н.И., «Сервье»  
20 апреля 2018*

VI Всероссийская конференция  
«Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов и клинических испытаний медицинских изделий»

## НЕДОСТАТОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ОДОБРЕННЫХ К ПРИМЕНЕНИЮ В ПЕДИАТРИИ ...

... И СВЯЗАННЫЕ С ЭТИМ ПРОБЛЕМЫ:

- Назначение не в соответствии с инструкцией (off-label)

*от 18 до 65 % назначений в стационаре*

*от 11 до 31 % назначений в амбулаторных условиях*

(Kimland E, Odland V. Off-label drug use in pediatric patients. Clin Pharmacol Ther. 2012;91:796–801)

- Недостаток специальных лекарственных форм
- Отсутствие рекомендаций по дозам, неправильный подбор доз и другие ошибки при применении препаратов,  
риск передозировки или неэффективность терапии
- Недостаток информации об особенностях действия лекарственных препаратов у детей



**Более высокий риск развития нежелательных реакций**



**Недостаток эффективных методов терапии в доказательной базе и точными рекомендациями**

## Документы ИСН

ICH E11 “Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population”

## Документы Европейского Союза

### **REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12.12.2006 on medicinal products for paediatric use**

- способствовать разработке и доступности лекарственных препаратов для применения у детей
- обеспечить соблюдение этических принципов и высокое качество исследований у детей
- обеспечить надлежащее рассмотрение данных и регистрацию лекарственных препаратов для применения у детей
- способствовать улучшению информирования о возможности применения лекарственных препаратов у детей

### **Педиатрический комитет (Paediatric Committee - PDCO) в ЕМА**

Научный комитет, отвечающий за действительность в области лекарственных препаратов для применения у детей, поддержку разработки таких препаратов ЕС, проведение научной экспертизы и определение терапевтических потребностей в педиатрии, включая рассмотрение и оценку «планов по исследованиям в педиатрии» (Paediatric Investigation Plans – PIP).

- Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population (2008)
- Formulations of choice for the paediatric population (2006)
- Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development (2016)
- Role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population (2006)
- Paediatric Addendums on Guidelines in clinical development in hypertension, pulmonary arterial hypertension, acute heart failure, lipid disorders, oncology
- Investigation of medicinal products in the term and preterm neonate (2009)

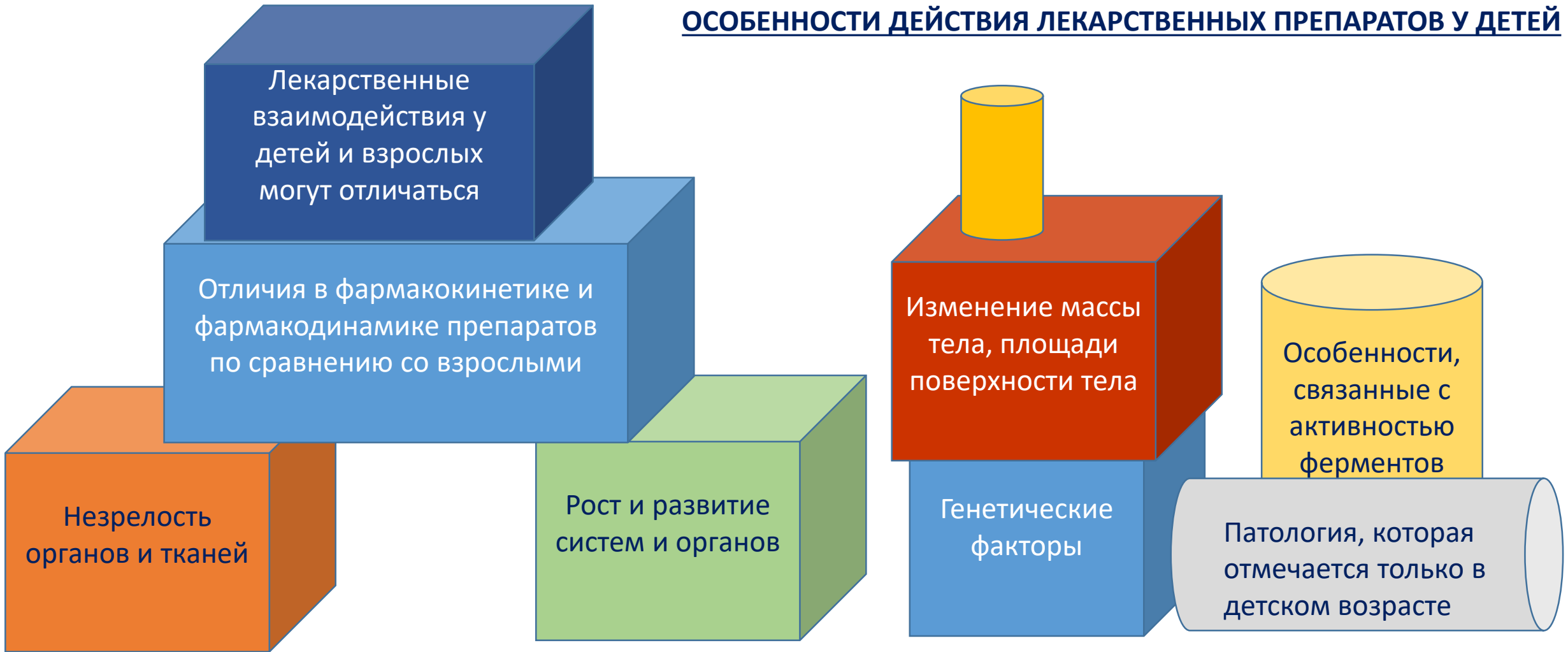
### Документы Российской Федерации

- Федеральный закон 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств” (12.04.2010) с изменениями, ФЗ-429 (22.12.2014)
- Федеральный закон 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (21.11.2011)
- Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 № 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики“
- Семейный кодекс РФ
- Постановления Правительства РФ, Приказы Минздрава РФ, Национальные стандарты и руководства
- “Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств” НЦЭСМП

### Документы ЕАЭС

- Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (ЕАЭС)
- Документы ЕАЭС 3-го уровня, включая руководства по изучению и использованию лекарственных препаратов в педиатрии

## ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ



Незрелость ГЭБ и нервной системы  
Незрелость печеночного метаболизма и выделительной функции почек  
Более высокая проницаемость кожных покровов  
Незрелость легочной ткани  
Эндокринные изменения  
Рост и развитие скелетно-мышечной системы, ...



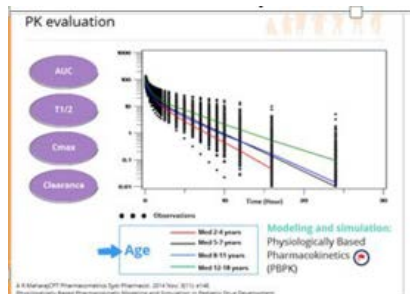
Необходимость в клинических исследованиях и изучении особенностей действия препаратов у детей

# ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПЕДИАТРИИ

## Этические принципы

### Концепция экстраполяции данных из разных источников:

- Данные по взрослым
- Данные из доклинических исследований (in vitro, in vivo, экспериментальные модели)
- Моделирование и симуляция (in-silico)
- Математические модели




- Заключение по эффективности, безопасности и соотношению польза-риск в детской популяции
- Подбор доз
- Подбор дизайна КИ (снижение количества пациентов при сохранении достаточной статистической мощности для подтверждения эффективности)
- Фокус на возрастные группы, на которые нельзя экстраполировать данные
- ✓ Получать максимум возможной информации из других источников
- ✓ Избегать КИ в педиатрии, если интересующие научные вопросы могут быть решены с помощью имеющихся данных
- ✓ Минимизировать количество детей, участвующих в КИ, и нагрузки, связанные с участием в КИ
- ✓ Достаточная доказательная база для принятия регуляторных решений

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ РЕБЕНКА – УЧАСТНИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

- 1) Форма информированного согласия (Information and Consent form) для родителей/легального представителя
- 2) Форма информированного согласия (Information and Consent form) для детей соответствующего возраста или специальная информация для ребенка (Assent form), адаптированная к возрасту

## Declaration of Helsinki:

“When a subject deemed legally incompetent, such as a minor child, is able to give assent to decisions about participation in research, the investigator must obtain that **assent** in addition to the consent of the legally authorized representative.”




Доктор предложит тебе участвовать в исследовании с новым препаратом. Твоим родителям уже говорили об этом.

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXXXX

**Что будет происходить во время исследования?**

Ты будешь осмотрен твоим доктором, тебя взвесят и снимут измерения.



**ЕСЛИ Я СОГЛАШУСЬ ПРИНИМАТЬ УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ, ЧТО СО МНОЙ ПРОИЗОЙДЕТ?**

ДО ТОГО КАК ТЫ НАЧНЕШЬ ПРИНИМАТЬ НОВЫЙ ПРЕПАРАТ:

- Твой врач осмотрит тебя, измерит твой вес и рост.
- Работа твоего сердца будет записана на бумагу с помощью аппарата, что называется **электрокардиограмма**. Вероятно, тебе уже делали эту процедуру. Это абсолютно не больно. В течение нескольких минут к твоей груди, ногам и рукам будут подсоединены провода от этого аппарата.



**ЧТО ПРОИЗОЙДЕТ СО МНОЙ, ЕСЛИ Я СОГЛАШУСЬ ПРИНИМАТЬ УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ?**

Твой врач проведет обследование, измерит твой вес и рост.

Врач предлагает тебе принять участие в медицинском исследовании. Твоим родителям уже говорили об этом проекте. Пожалуйста, прочитай эту форму и задай своему врачу любые вопросы, которые у тебя появятся. Это твой выбор принимать участие в этом проекте или нет.

# ОБСЛЕДОВАНИЯ ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ КИ: ДАННЫЕ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ



**X**

Боль, страх, отрицательные эмоции, чувство унижения (например, раздеться для осмотра), отделение от родителей

Проведение необходимых инвазивных процедур и обследований, которые вызывают дискомфорт, должно быть обосновано  
Ребенку должны быть даны разъяснения



Применение постоянных катетеров, местных анестезирующих кремов для забора крови, микроаналитических методов (минимальный объем крови), минимум заборов крови, неинвазивных валидированных методик (определение в моче и слюне)



Обученный и квалифицированный персонал  
Комфортные условия, благожелательная обстановка





## Рекомендации по анализам крови:

### **EMA:**

- объем забранной крови должен быть минимизирован и обоснован в протоколе исследования
- объем забранной крови не должен превышать 3% от общего объема крови за 4 недели и не должен превышать 1% от общего объема при каждом заборе

### **ICH:**

Использовать специальные лаборатории и более чувствительные методики определения

### **FDA:**

Нет рекомендаций по объему забранной крови, но указана необходимость минимизировать объем и частоту анализов крови, используя специальные методики

# СБОР ИНФОРМАЦИИ ПО БЕЗОПАСНОСТИ В ХОДЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

**В целом, правила сбора и репортирования данных по НЯ/НР (серьезным, несерьезным) аналогичны правилам в КИ с участием взрослых пациентов**

В педиатрических исследованиях рекомендуется привлекать независимый Комитет по мониторингу данных

- Сбор информации от родителей (жалобы, симптомы, изменения) - инструктирование родителей!
- Сбор информации от ребенка
- Тщательный расспрос и наблюдение во время визитов
- Подробное описание всех НЯ и обстоятельств их возникновения
- Контроль лабораторных данных и результатов других обследований (АД, ЭКГ и пр.)
- Правильное применение исследуемого препарата и соблюдение схемы лечения



- Ребенок младшего возраста не может сообщить о жалобах и симптомах
- Наблюдение за ребенком, особенно грудного возраста (изменение поведения, цвет кожи, сонливость, плач, изменение аппетита,...)
- Ребенок не всегда может правильно оценить жалобы и симптомы и рассказать о них
- Подростки могут не сообщать о НЯ (особенности поведения, взаимоотношения с родителями)



# ДНЕВНИКИ / ОПРОСНИКИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ И РОДИТЕЛЕЙ

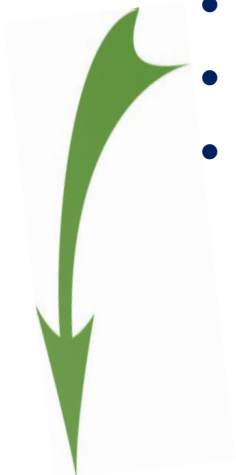
Адаптированы к возрасту ребенка

## PAEDIATRIC ADVERSE EVENTS RATING SCALE - IN CLINICAL TRIALS WITH ANTIDEPRESSANTS

<b>Pediatric Adverse Event Rating Scale Clinician PAERS</b>																																										
Evaluation date: <u>    </u> / <u>    </u> / <u>    </u> <small>day month year</small>			Subject identification: _____																																							
#	Signs/Symptoms	Recently	Current	<b>Pediatric Adverse Event Rating Scale — Parent Report about Child</b> Parent PAERS Completion date: <u>    </u> / <u>    </u> / <u>    </u> Subject identification: _____																																						
<b>Pediatric Adverse Event Rating Scale — Youth Report about Self</b> Youth PAERS Completion date: <u>    </u> / <u>    </u> / <u>    </u> Subject identification: _____				If your child has not experienced the sign/symptom <b>recently</b> , check the extent to which the item was bothersome or a problem by checking one of the boxes marked 1 through 4.																																						
1	Irritable	Please complete every item below. If you have not experienced the sign/symptom <b>recently</b> , check "Not Present." If present <b>recently</b> , indicate the extent to which the item was bothersome or a problem by checking one of the boxes marked 1 through 4.																																								
2	Angry	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30px;"></th> <th style="width: 100px;">Not Present</th> <th style="width: 100px;">A little bit bothersome/ a <b>mild</b> problem</th> <th style="width: 100px;">Somewhat bothersome/ a <b>moderate</b> problem</th> <th style="width: 100px;">Quite bothersome/ a <b>severe</b> problem</th> <th style="width: 100px;">Very bothersome/ an <b>extreme</b> problem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> 0</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> 0</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> 0</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> 0</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> 0</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> </tr> </tbody> </table>						Not Present	A little bit bothersome/ a <b>mild</b> problem	Somewhat bothersome/ a <b>moderate</b> problem	Quite bothersome/ a <b>severe</b> problem	Very bothersome/ an <b>extreme</b> problem		<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4		<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4		<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4		<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4		<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
	Not Present						A little bit bothersome/ a <b>mild</b> problem	Somewhat bothersome/ a <b>moderate</b> problem	Quite bothersome/ a <b>severe</b> problem	Very bothersome/ an <b>extreme</b> problem																																
	<input type="checkbox"/> 0						<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4																																
	<input type="checkbox"/> 0						<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4																																
	<input type="checkbox"/> 0						<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4																																
	<input type="checkbox"/> 0						<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4																																
	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4																																					
3	Sad																																									
4	Apathetic																																									
5	Restless																																									
6	Emotional																																									
#	Items	Not Present	A little bit bothersome/ a <b>mild</b> problem	Somewhat bothersome/ a <b>moderate</b> problem	Quite bothersome/ a <b>severe</b> problem	Very bothersome/ an <b>extreme</b> problem																																				
1	Irritable or bad mood:	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4																																				
2	Angry or hostile:	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4																																				
3	Sad or low mood:	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4																																				
4	Lack of interest:	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4																																				
5	Feeling shutdown or numb:	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4																																				
6	Mood swings:	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4																																				

## СБОР ИНФОРМАЦИИ ПО БЕЗОПАСНОСТИ В ХОДЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

- Возможное влияние исследуемого препарата на рост и развитие
- Отсроченные неблагоприятные эффекты, которые трудно отследить в ходе КИ
- Частые НЯ в детской популяции
- НР у взрослых и детей различаются по характеру, частоте и степени тяжести
- Некоторые НР отмечаются только в детском возрасте
- НР в разных возрастных группах могут различаться по характеру, частоте и степени тяжести
- Определенные вспомогательные вещества могут вызывать НР у детей



< 1 года – сыпь, крапивница, анафилактический шок, рвота, озноб, острая мышечная дистония, с-м Стивенса-Джонсона  
1-3 года – лихорадка, брадикардия, анафилактический шок, сыпь, крапивница, афтозные язвы, диарея  
4-6 лет – рвота, ощущение жжения, сыпь, крапивница, озноб, смертельный исход



- Оценка показателей в динамике: связь изменений с ростом и развитием или с действием препарата?
- Существенные различия между странами и центрами по лечению заболеваний у детей в рутинной практике (предшествующая терапия, сопутствующая терапия)
- Объем обследований (забор крови и др.) для контроля показателей безопасности должен быть приемлем для пациентов и родителей
- Возможность консультации с организациями пациентов при составлении протокола



Association  
of International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

---

**СПАСИБО  
ЗА ВНИМАНИЕ!**



---

[www.aipm.org](http://www.aipm.org)