

**Клинические исследования
в педиатрии.
Особенности и проблемы.**

АКАДЕМИК РАМН

Лобзин Юрий Владимирович

ФГБУ «НИИ детских инфекций ФМБА России»

Санкт-Петербург

Необходимость клинических исследований в педиатрии

По данным экспертов ВОЗ и Европейской комиссии:

- для 75% детских заболеваний не существует специальных детских препаратов
- мало данных по безопасности применения препаратов у детей
- недостаточно специфических педиатрических лекарственных форм
- До 80% препаратов, используемых в педиатрии, не разрешены к применению у детей («unlicensed») или назначаются не по «разрешенным показаниям» («off-label»).
 - В большинстве случаев педиатр назначает ребенку лекарство, деля взрослую дозировку на части в зависимости от возраста и веса пациента.
- Целесообразность создания и, соответственно, применение препаратов комплексного действия

Международные руководства, регламентирующие проведение клинических исследований у детей

Ethical Principles for Medical Research Involving
Human Subjects, Declaration of Helsinki.
World Medical Association
Хельсинкская декларация

Clinical investigation of medicinal
products in the paediatric population. ICH
E11. CPMP/ICH/2711/99
*Руководство по клиническим исследованиям
лекарственных средств в детской популяции*

Ethical considerations for clinical trials on
medicinal products conducted with the
paediatric population
*Европейское руководство по этическим
принципам проведения клинических
исследований лекарственных средств в
детской популяции*

ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical
Practice
Руководство по надлежащей клинической практике

Международные руководства, регламентирующие проведение клинических исследований у детей

Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use.

Регламент по медицинским продуктам для использования в педиатрии...

Regulation (EC) No 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on medicinal products for paediatric use.

Поправка к регламенту по медицинским продуктам для использования в педиатрии...

FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA)

Закон о поправках к закону о Федеральном управлении по контролю за продуктами и лекарствами

Pediatric Research Equity Act 2007

Закон о справедливости в области педиатрических исследований

Best Pharmaceuticals for Children Act 2007

Закон о лучших лекарствах для детей

Международные требования к клиническим исследованиям с участием уязвимых групп пациентов

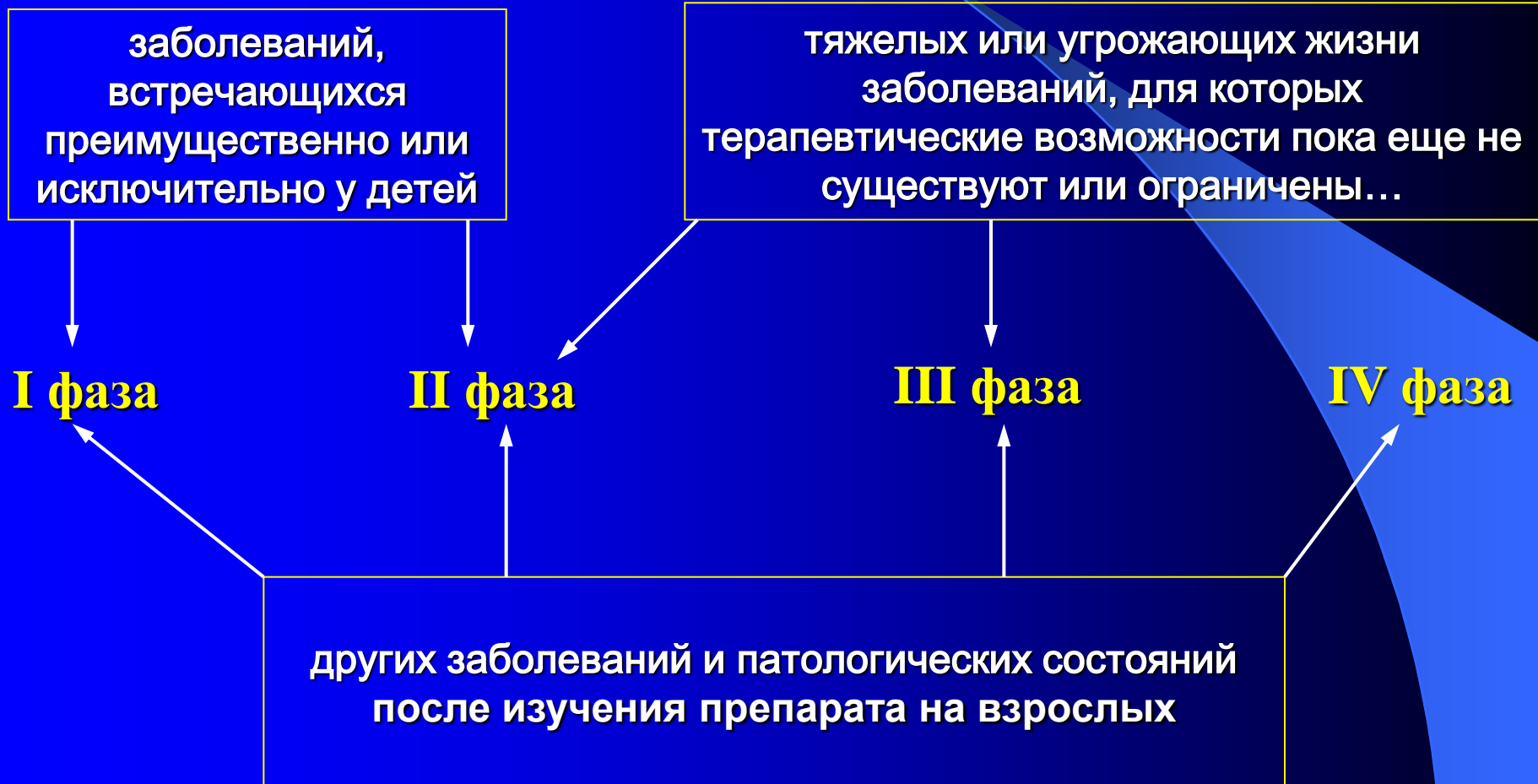
...Проведение медицинских исследований допускается только в том случае, если оно имеет отношение к потребностям и приоритетам оказания медицинской помощи этой категории лиц, и если категория лиц может получить пользу от результатов данного исследования...

В условиях невозможности получения информированного согласия у участника исследования, оно должно быть получено у его законных представителей.

Субъект, который включен в клиническое исследование на основании согласия его законного представителя, должен быть проинформирован об исследовании в соответствии с его способностью понять эту информацию, и, по возможности, должен подписать и собственноручно датировать письменную форму информированного согласия.

Фазы клинических испытаний с участием детей

При изучении препаратов для лечения:



Информированное согласие

Требуется подпись одного родителя	Требуется подпись обоих родителей	Зависит от исследования
Великобритания	Швеция	Финляндия
Испания	Дания	Франция
Польша	Чехия	Италия
Литва	Латвия	США
Венгрия	Мальта	

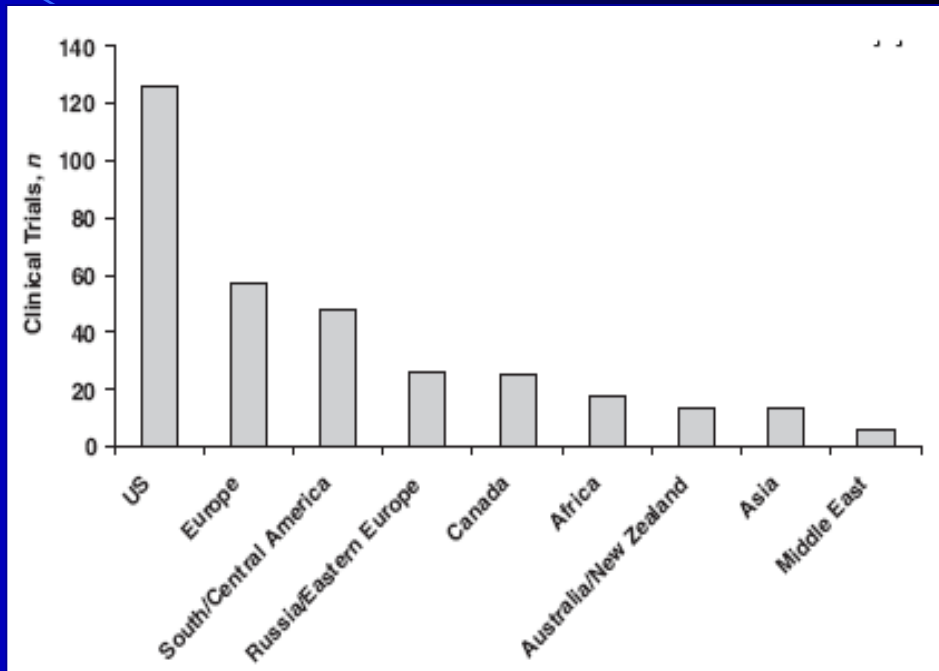
Американская педиатрическая ассоциация (2010) разрешает учитывать мнение детей с 7 летнего возраста.

В Великобритании профессиональные медработники определили возрастной порог информированного согласия 10 годами, сами же дети, при учете их мнения его значительно завысили (14 лет)

(Alderson P. Children's consent to surgery. Buckingham: Open University Press, 1993:9)

Европейское и Американское законодательство предлагают производителям лекарственных средств набор поощрений за проведение высококачественных клинических исследований у детей.

Количество многоцентровых клинических испытаний у детей (1998-2007 гг.)



[Pasquali S., et al., 2010]

В США совместный эффект 2 законов привел к значительному увеличению (со 125 до 782) педиатрических КИ, которые завершились педиатрическими дополнениями к инструкции по применению ЛС с предоставлением заявителю дополнительных 6 месяцев педиатрической эксклюзивности, либо 2-х летней эксклюзивности, если препарат орфанный.

Правовая основа проведения клинических исследований с участием детей в РФ

Хельсинкская декларация (ред. 2001 г.)

Конституция РФ

ФЗ от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. 25.06.2012) «Об основах охраны здоровья граждан»

ФЗ от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 25.06.2012) «Об обращении лекарственных средств»

Постановление Правительства РФ от 13.09.2010 №714 «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях...»

Постановление Правительства РФ от 03.09.2010 №683 «Об утверждении правил аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических исследований...»

Правовая основа проведения клинических исследований с участием детей в РФ

Информация МЗСР РФ от 29.02.2012
Стандартная операционная процедура N 3
«Клинические исследования с участием детей.
Требования к информированию ребенка, а
также родителей/усыновителей»

Приказ МЗСР РФ от 26.08.2010 №753н
«Об утверждении порядка организации и
проведения клинического
исследования...»

Приказ МЗ РФ от 19.06.2003 №266 «Об
утверждении Правил клинической
практики в РФ»

Приказ Ростехрегулирования от 27.09.2005
№232-ст «Надлежащая клиническая практика.
ГОСТ Р 52379-2005»

Регулирование клинических исследований с участием несовершеннолетних в РФ

Статья 43

часть 5 Проведение клинического исследования лекарственного препарата с участием детей допускается только с согласия в письменной форме их родителей, усыновителей.

Проведение клинического исследования с участием детей возможно только если его проведение необходимо для укрепления здоровья детей или профилактики инфекционных заболеваний в детском возрасте, либо если целью такого исследования является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного препарата для лечения детей. ...такому исследованию должно предшествовать клиническое исследование...на совершеннолетних гражданах.

часть 6 п.1 Запрещается проведение клинического исследования с участием в качестве пациентов детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей.

[Федеральный Закон «Об обращении лекарственных средств»
(12.04.2010 №61-ФЗ в ред. 25.06.2012)]

Информированное согласие

Статья 20. часть 2.

В отношении несовершеннолетних информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство дает один из родителей или иной законный представитель ...

Статья 20. часть 2.

Несовершеннолетние, больные наркоманией, в возрасте старше шестнадцати лет и иные несовершеннолетние в возрасте старше пятнадцати лет имеют право на информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство или на отказ от него...

[Федеральный Закон «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»
(21.11.2011 №323-ФЗ в ред. 25.06.2012)]

Статья 57 Главы 1:

Учет мнения ребенка, достигшего возраста десяти лет, обязателен... при решении в семье любого вопроса, затрагивающего его интересы...

Этические аспекты клинических исследований у детей

Этический Комитет одобряет проведение клинических исследований у детей, если

- необходимые данные не могут быть получены на взрослых;
- исследование спланировано с учетом минимизации дискомфорта и инвазивных процедур;
- исследование направлено на получение результатов для совершенствования диагностики и лечения или способствующих обобщению и систематизации данных о детских заболеваниях.
- ожидаемая польза от исследования превышает потенциальный риск, а потенциальный риск является минимальным;
- исследователь обладает достаточной информацией о любых возможных неблагоприятных последствиях исследования;
- испытуемым и их законным представителям предоставлена вся информация, необходимая для получения их осознанного и добровольного согласия

Этические аспекты клинических исследований у детей

В клинических исследованиях у детей возможности
применения плацебо ограничены

Доля плацебо-контролируемых исследований в НИИДИ – 7,4%

Использование плацебо у детей может быть приемлемым, если

- Не существует общепринятой терапии данного заболевания, а исследуемый препарат является первым, способным модифицировать течение болезни;
- Общепринятая терапия обладает сомнительной эффективностью;
- Общепринятая терапия сопровождается побочными эффектами, а их риск может значительно превысить ожидаемую пользу;
- Заболевание протекает с частыми, спонтанными обострениями и ремиссиями, а эффективность какой-либо терапии не доказана;
- Плацебо-эффект очень variabelен (например, при боли и лихорадке)

[Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population.

URL: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf

Этические аспекты клинических исследований у детей

Варианты терапии в контрольной группе при невозможности использования плацебо

- Активный контроль, включающий препараты, зарегистрированные для применения у детей
- Использование в качестве контрольного препарата лекарственного средства, не зарегистрированного для применения у детей (если препараты представляют собой основанные на доказательствах стандарты медицинской помощи)

Методологические сложности проведения исследований в детском возрасте

- Этические вопросы (дети не могут быть добровольцами).
- Меньший размер популяции для большинства хронических заболеваний
- Значительная гетерогенность популяции (физиологические и психические особенности разных возрастных групп).
- Наличие заболеваний детского возраста, не имеющих аналогов у взрослых
- Необходимость в специальном оборудовании, соответствующих лабораториях и квалифицированном персонале.

Методологические сложности проведения исследований в детском возрасте

- Затруднения в определении объективных конечных показателей («твердых точек») и, как следствие – необходимость большого размера выборки
- Необходимость в специальных лекарственных формах для детей
- Специфичность фармакокинетики лекарственных препаратов в разных возрастных группах в связи с особенностями метаболизма.
- Специфичность побочных реакций (отдаленные побочные эффекты, влияющие на физическое и когнитивное развитие)

Трудности и особенности при проведении клинических исследований у детей

- Отставание доступа к новым лекарственным препаратам у детей в сравнении с взрослыми на 7-10 лет - проведение клинического испытания у детей возможно не ранее, чем через 5 лет от выпуска препарата на рынок для его использования у взрослых.
- Настороженное отношение населения к клиническим исследованиям у детей, особенно при ограниченности знаний об особенностях заболевания; из-за негативных публикаций в СМИ (некомпетентных, опережающих или искажающих выводы специалистов);
- Необходимость доступности и наглядности отдельной формы письменного информированного согласия для детей с изложением информации в соответствии с возрастом, психологической и интеллектуальной зрелостью ребенка ;
- Трудности забора биоматериала у маленьких детей;

Трудности и особенности при проведении клинических исследований у детей

- Затрудненная оценка неблагоприятных явлений.
- Получение информированного согласия на включение ребенка в исследовательскую программу.
- Особенности получения согласия у подростков с 15 лет (*соблюдение баланса между его способностью принимать независимые решения и необходимостью его защиты законными представителями; специфика разглашения информации о подростках их родителям*)
- Проблема взаимоотношений пациента и лечащего врача
- Проблема взаимоотношений лечащего педиатра и врача-исследователя

Структура клинических испытаний, проведенных в НИИ детских инфекций с 2007 по 2012 г.г.

Фаза	Количество клинических исследований			
	Научные отделы			Всего
	Специфическо й профилактики	Респираторны х инфекций	Вирусных гепатитов	
I	4			4
II	2			2
III	6	5	3	14
IV	6	1	1	8
Всего	18	6	4	28

Таким образом, разработка эффективных и безопасных методов лечения в педиатрии настоятельно требует проведения клинических исследований с участием детей, т.к. отсутствие научно-исследовательской работы в этой области является одним из ключевых факторов неблагоприятных исходов и тяжелых последствий различных заболеваний.

Как и в любом клиническом исследовании, научная ценность получаемых результатов должна быть уравновешена соблюдением этических норм, направленных на защиту каждого участника испытаний.

Благодарю

за внимание!