ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Інформаційна брошура щодо проведення клінічних випробувань лікарських засобів в педіатрії

Київ - 2013

Автори-укладачі: Dr Agnes Saint Raymond[1], Морозов А.М.[2], Антипкін Ю.Г.[3] Ніколаєва В.В.[2], Ковтун Л.І.[2], Распутняк С.С.[2]
1 – ЕМА, Human Medicines Special Areas
2 – ДП «Державний експертний центр МОЗ України»
3 – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології» НАМН України

(Укладено з використанням матеріалів IV науково-практичної конференції з міжнародною участю «Клінічні випробування лікарських засобів в Україні», м. Київ-2012)

1.Вступ

Клінічні випробування лікарських засобів – це надзвичайно важливий етап їх розробки, що полягає в проведенні науково-дослідної роботи з визначення безпеки та ефективності лікарського засобу, перш ніж його буде застосовано в широкій медичній практиці. На розробку сучасного оригінального препарату фірма-розробник витрачає від 10 до 15 років роботи і більше 1 мільярда доларів США.

Участь у такій важливій та вельми відповідальній роботі, як міжнародні багатоцентрові клінічні випробування позитивно позначається на іміджі країни, підтверджує її високий науковий рівень. Натомість, кожна з держав-учасників таких міжнародних досліджень отримує, крім моральних, значні матеріальні зиски. Так, за даними Європейської Бізнес Асоціації в Україну за рахунок клінічних випробувань щорічно інвестується більше 1 мільярда гривень. В цю суму включається оплата вартості самих досліджень, вартість безкоштовно наданих медикаментів, супровідних матеріалів, тощо.

Незважаючи на те, що дитяча популяція представляє значну частину всього населення, більшість лікарських засобів (ЛЗ) розробляються і досліджуються виключно для застосування у дорослих.

Вважається, що від 50% до 75% всіх ЛЗ (в залежності від галузі медичного застосування), які використовуються в педіатрії, проходили клінічні випробування (КВ) тільки із залученням дорослої популяції.

Однак, дитину не можна розглядати як зменшену копію дорослої людини. Діти мають ряд фізіологічних та психологічних особливостей, пов'язаних з ростом і розвитком організму, які визначають характер фармакокінетики і фармакодинаміки ЛЗ. Крім того, особливістю дитячого організму є неодночасне дозрівання різних ферментативних і рецепторних систем, на які впливають ЛЗ. У дітей раннього віку можуть виникати особливі реакції на лікарські речовини, як кількісні, так і якісні. Ефективність одних і тих же ЛЗ у дітей може виявитися різною в залежності від віку дитини та методів лікування.

Відомий ряд захворювань, які не мають аналогів у дорослих, наприклад, хвороби перинатального періоду. Деякі з них швидко прогресують і можуть призводити до незворотних змін в організмі дитини.

Відмінності між дитячою та дорослою популяцією, а також між дітьми різних вікових груп дозволяють говорити про необхідність проведення клінічних випробувань ЛЗ в педіатрії, оскільки існує ризик неефективності ЛЗ при їх медичному застосуванні у дітей.

За оцінками ВООЗ, в 2007р. в світі померло приблизно 10 000 000 дітей у віці до 5 років, більше половини з яких – внаслідок хвороб, які можна було б вилікувати за допомогою лікарських засобів безпечних для дітей але відсутніх на ринку, що були б виготовлені з врахуванням віку, фізичного стану та ваги дитини. Найвищі інстанції сфери охорони здоров’я в усьому світі, в тому числі, ВООЗ, FDA, ЕМА, стимулюють світових виробників

ліків до розробки, клінічних випробувань та, в подальшому, реєстрації лікарських засобів для дітей на законодавчому рівні.

Тому, в усьому світі, і в Україні в тому числі, гостро стоїть питання необхідності розробки нових та докладного вивчення вже існуючих на ринку лікарських засобів для використання їх в педіатричній практиці.

Для поліпшення роботи з проведення КВ в області педіатрії 12 грудня 2006 ЄС була прийнята Постанова (ЄС) № 1901/2006 Європейського парламенту і Ради «Про лікарські засоби для застосування в педіатрії і доповнює Постанова (ЄЕС) № 1768/92, Директиву 2001 / 20/ЕС, Директиву 2001/83/ЕС та Постанова (ЄС) № 726/2004.

Мета даного документу - полегшити розробку і підвищити доступність ЛЗ для використання в педіатричній популяції, а також для поліпшення інформації про застосування ЛЗ у дітей різних вікових категорій.

Підкреслюючи актуальність цієї проблеми, ВООЗ визначила необхідність створення безпечних, ефективних і доступних ЛЗ для дітей в якості пріоритету, про що свідчить резолюція Всесвітньої Асамблеї охорони здоров'я WHA.60.20, прийнята 23 травня 2007 року «Кращі ліки для дітей».

Незважаючи на життєву необхідність широкого проведення клінічних досліджень як нових, так і генеричних ЛЗ, ні інтереси науки, ні інтереси фармацевтичної компанії, ні інтереси клінічної фармакології в цілому не повинні бути вище прав та інтересів дитини.

В Україні створена нормативно - правова база для проведення КВ із залученням як дорослої популяції, так і дитячої. Це, насамперед:

- Закон України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7 и 8 зі змінами внесеними Законом України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо клінічних випробувань лікарських засобів» (затверджений 12.05.2011 р. за № 3323-VI);
- «Основи законодавства України про охорону здоров'я», із змінами і доповненнями, внесеними Законами України від 3 лютого 1993 р. № 2978-XII, від 25 лютого 1994 р. № 4039а-XII, ВВС, від 23 вересня 1994 р. № 183/94- Нд, ВВС, від 13 жовтня 1994 р. № 200/94- НД, від 14 лютого 1997 № 70/97-ВС, Декретом Кабінету Міністрів України від 31 грудня 1992 р. №23-92.
- «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань (далі-Порядок) та Типове положення про Комісію з питань етики», затверджені наказом МОЗ України від 23.09.2009 р. за № 690 (зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29.10.2009 за № 1810/17026) із змінами, внесеними Наказом МОЗ України №523 від 12.07.2012р.;
- Настанова з клінічних досліджень СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. Лікарські засоби. Належна клінічна практика, затверджена наказом МОЗ України № 95 від 16.02.2009 р.

- «Порядок ввезення на територію України незареєстрованих лікарських засобів, стандартних зразків та реагентів», затверджений наказом МОЗ України № 237 від 26.04.2011, який зареєстрований в Міністерстві юстиції України 11.08.2011 за № 965/19703), тощо.

Вищевказані нормативно-правові акти, на виконання Загальнодержавної програми адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу (затверджена Законом України від 18 березня 2004 року № 1629-IV), гармонізовані із законодавством Європейського Співтовариства у сфері проведення клінічних випробувань лікарських засобів, а саме із:

• Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.);
• Note for guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (CPMP / ICH/2711/99) (E 11);

• Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trails on medical products for human use.

• Постановою (ЄС) № 1901/2006 Європейського парламенту і Ради від 12 грудня 2006 року «Про лікарські засоби для застосування в педіатрії і доповнює Постанова (ЄЕС) № 1768/92, Директиву 2001/20/ЄС, Директиви 2001/83/ЕС і Постанова (ЄС) № 726/2004.

В законодавчо-нормативних документах України визначені ті особливості, які мають бути враховані при плануванні та проведенні КВ лікарських засобів із залученням дітей.

У 8 статті Закону України «Про лікарські засоби» зазначено:

«Клінічні випробування лікарських засобів за участю малолітньої або неповнолітньої особи можуть проводитися лише у разі, якщо відповідний лікарський засіб призначений для лікування дитячих захворювань або якщо метою клінічних випробувань є оптимізація дозування чи режиму застосування лікарського засобу відповідно для малолітніх або неповнолітніх осіб.

Клінічні випробування лікарських засобів за участю малолітньої або неповнолітньої особи, метою яких є оптимізація дозування чи режиму застосування лікарського засобу для таких осіб, проводяться після завершення клінічних випробувань відповідних лікарських засобів за участю повнолітніх дієздатних осіб.

Клінічні випробування лікарських засобів за участю малолітньої особи можуть проводитися у порядку, передбаченому законом, за наявності письмової згоди її батьків та за умови надання малолітній особі відповідної інформації в доступній для неї формі, а за участю неповнолітньої особи - у разі наявності її письмової згоди та письмової згоди її батьків.

У разі проведення клінічних випробувань за участю малолітніх та неповнолітніх осіб відповідна інформація направляється до органів опіки та

піклування за місцем постійного проживання таких осіб у порядку, встановленому центральним органом виконавчої влади у галузі охорони здоров'я. Забороняється проведення клінічних випробувань лікарських засобів за участю малолітньої або неповнолітньої особи, яка позбавлена батьківського піклування, усиновленої дитини або дитини-сироти».

В Україні проведення КВ регламентується Порядком, який чітко описує в тому числі і особливості проведення КВ із залученням дітей:

«Клінічні випробування за участю малолітніх (до 14 років) та неповнолітніх (від 14 до 18 років) дітей проводяться у разі:

а) отримання письмової інформованої згоди обох батьків;

б) надання доступної для розуміння малолітньою та неповнолітньою дитиною письмової та усної інформації про клінічне дослідження. Якщо малолітній спроможний, він усно дає свою згоду на участь у клінічному дослідженні.

Неповнолітній пацієнт особисто підписує та датує інформовану згоду.

Відповідальний дослідник/дослідник, відповідальний за отримання інформованої згоди, ураховує явне бажання малолітньої та неповнолітньої дитини взяти участь, або відмовитися від участі в клінічному дослідженні, або вийти з нього в будь-який час;

в) відсутності використання будь-яких заохочень або стимулів, крім компенсації у разі завдання шкоди здоров'ю під час клінічного випробування;

г) малолітні та неповнолітні діти одержать безпосередню користь від участі у клінічному випробуванні, якщо:

клінічне випробування необхідне для підтвердження даних, отриманих під час інших клінічних випробувань, які проводились на дорослих, або для підтвердження даних, отриманих за допомогою інших методів дослідження;

клінічне випробування стосується захворювань, від яких страждають малолітні та неповнолітні діти;

клінічне випробування має такі особливості, що його можна проводити тільки за участю малолітніх та неповнолітніх дітей;

ґ) планування клінічних випробувань здійснено таким чином, що мінімізовані біль, дискомфорт, страх і ризик. Поріг ризику і ступінь дискомфорту, болю чітко визначаються і постійно відстежуються;

Інформація про залучення до клінічних випробувань малолітніх та неповнолітніх дітей в довільній формі, але з обов’язковим зазначенням прізвища, імені та по батькові, віку дитини, прізвищ, імен та по батькові батьків, місце проживання дитини, наявності інформованої згоди, коротке викладення суті клінічного випробування та з обов’язковою позначкою, що інформація, яка надається, є конфіденційною. Ця інформація направляється відповідальним дослідником/дослідником до органів опіки та піклування за місцем постійного проживання дитини протягом доби з дати отримання інформованої згоди на участь у клінічному випробуванні.

Забороняється проведення клінічних випробувань лікарських засобів за участю малолітньої або неповнолітньої дитини, яка позбавлена батьківського піклування, усиновленої дитини або дитини-сироти.

Інтереси малолітніх та неповнолітніх дітей переважають над інтересами науки і суспільства».

2. Планування клінічного випробування за участю дітей

Усі КВ, до яких планується залучати дітей, повинні бути ретельно обґрунтовані.

Розробка протоколу клінічного випробування лікарського засобу в педіатрії вимагає гнучкого підходу з урахуванням особливостей дітей різних вікових категорій. При плануванні КВ за участю дітей повинні використовуватися сучасні знання в області педіатричної фармакології. Дуже важливо визначити, діти якого віку будуть залучатися для вивчання лікарського засобу на певному етапі дослідження:

• для отримання достовірної інформації про властивості лікарського засобу, його ефективності і безпеки застосування у дітей;

• для продовження вивчення лікарського засобу чи лікарської форми на дітях інших вікових категорій, в основному на дітях молодшого віку, тощо.

Наведений нижче розподіл дитячого контингенту за віком найбільш часто використовується в клінічній практиці і являє собою основу для вибору критеріїв включення пацієнтів у КВ відповідно до віку дитини.

- Недоношені новонароджені діти;
- Доношені новонароджені діти (від 0 до 27 днів);
- Немовлята (від 28 днів до 23 місяців);
- Діти (від 2 до 11 років);
- Підлітки (від 12 до 18 років).

Ці вікові періоди необхідно враховувати, оскільки фармакотерапія у дітей має бути безпечною для їх здоров’я.

Планування та проведення клінічних досліджень лікарських засобів у недоношених новонароджених дітей є складним процесом. Труднощі виникають через особливості патофізіології недоношених новонароджених дітей та можливої парадоксальної реакції на проведене лікування. При дослідженні ЛЗ для недоношених новонароджених дітей повинні особливо ретельно дотримуватися етичні норми. В ході випробування необхідно організувати постійне спостереження за пацієнтами з боку неонатологів і фармакологів, будь-яке відхилення в перебігу захворювання, яке виходить за рамки встановленого протоколом КВ, повинно ретельно вивчатися і супроводжуватися поясненням експерта.

Категорія недоношених новонароджених дітей не є однорідною групою пацієнтів. Новонароджений, народжений на 25-му тижні вагітності, має значно меншу вагу (наприклад, 500 г), дуже відрізняється від

народженого на 30-му тижні 1,5 кг за ступенем зрілості основних систем життєзабезпечення. Також необхідно враховувати відмінності недоношених дітей, від доношених, які народилися з малою вагою та уповільненим ростом. При плануванні КВ ЛЗ для недоношених новонароджених дітей необхідно враховувати наступні патофізіологічні особливості їх організму, а саме: недорозвиненість ниркових і печінкових механізмів детоксикації; підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єру; характерні для недоношених дітей патологічні стани (наприклад: синдром недостатності дихальної системи, особливості прохідності артеріальних шляхів, некротизуючий ентероколіт, інтравентрикулярний крововилив); швидкий розвиток і мінливість процесів, що призводять до необхідності застосування різних режимів дозування лікарських засобів; підвищене всмоктування різних лікарських через шкіру.

Незважаючи на те, що доношені новонароджені діти є більш сформованими, ніж недоношені новонароджені діти, багато фізіологічних та фармакологічних особливостей, згаданих вище, застосовні і по відношенню до них. Дозування лікарських засобів можуть істотно відрізнятися від тих, які застосовуються у дітей старшого віку. Це пов'язано як з меншою вагою, так і з відмінностями у кількості рідини і жирів в організмі дитини. Гематоенцефалічний бар'єр у доношеної дитини все ще не повністю розвинений, у зв'язку з чим лікарські засоби та ендогенні речовини (наприклад, білірубін) можуть потрапляти до ЦНС і стати причиною інтоксикації. Ниркові та печінкові механізми виведення, також як і у недоношених, ще недорозвинені і швидко змінюються; може знадобитися регулювання дозування лікарських засобів протягом першого тижня життя. Висока схильність до токсичного впливу лікарських засобів у пацієнтів цієї групи, а також недостатнє, часткове виведення, може бути причиною погіршення стану дитини.

Вік від 28 днів до 23 місяців є періодом прискореного зростання, формування ЦНС, розвитку імунної системи. До кінця цього періоду стає більш прийнятним пероральне застосування лікарських засобів. Нирковий і печінкової шляхи виведення лікарських засобів продовжують швидко розвиватися. До другого року життя виведення більшості лікарських засобів в мг/кг ваги може досягати обсягу дорослої людини. Процес становлення і формування органів і систем у немовлят багато в чому залежить від специфічних шляхів розвитку дитини та індивідуальних особливостей.

У дітей від 2 до 11 років більшість вивідних шляхів лікарських засобів (ниркові та печінкові) сформовані, а виведення досягає при цьому обсягу дорослої людини. Відмінності у виведенні лікарських засобів залежать від зрілості специфічних метаболічних вивідних шляхів.

Результати клінічних випробувань ЛЗ, отримані в період статевого дозрівання, можуть дуже відрізнятися у дітей різної статі. Статева зрілість раніше настає у дівчаток, статеві ознаки можуть проявитися у них з 9 років.

Зміни, які відбуваються в організмі підлітка, впливають на активність ензимів, що беруть участь в утилізації ЛЗ. У зв'язку з цим дозування деяких лікарських засобів на 1 кг маси тіла може значно зменшитися. У деяких випадках, щоб оцінити вплив лікарського засобу на перебіг захворювання у підлітків, необхідно порівняти дані КВ у пацієнтів до і після періоду статевої зрілості.

У підлітковий період (від 12 до 18 років) лікарські засоби можуть діяти як антагоністи до статевих гормонів і перешкоджати нормальному розвитку організму підлітка. Це необхідно враховувати в таких дослідженнях, як вивчення тестів на наявність вагітності, контрацептивів. Цей вік - це період активного росту і триваючого нейрокогнітивного розвитку. Лікарські засоби та різні захворювання можуть мати значний вплив на настання статевої зрілості і позначатися на кінцевому зростанні організму, наприклад, за допомогою впливу на зони росту організму. Гормональні зміни в період статевого дозрівання здатні призводити до розвитку і загострення існуючих захворювань (наприклад, інсулінонезалежний діабет, випадки судом, зміна частоти і тривалості нападів мігрені або астми), що необхідно враховувати при плануванні КВ.

Окремою проблемою при проведенні КВ у підлітків є їх можлива відмова від лікування, якщо в ході лікування у них виникають якісь проблеми чи побічні явища. Наприклад, застосування стероїдів може чинити негативний вплив на стан шкіри та її придатків.

У КВ лікарських засобів у підлітків надзвичайно важливий ретельний моніторинг візитів до лікаря-дослідника в рамках випробування, крім того, необхідно враховувати можливість неконтрольованого вживання алкоголю, нікотину, наркотичних речовин.

Підлітків старшого віку можна включати у КВ, що сплановані для дорослих пацієнтів, якщо вони досягли рівня фізичного та когнітивного розвитку дорослих. Необхідно враховувати деякі індивідуальні особливості, які можуть проявлятися в період статевої зрілості.

Існує ряд патологічних станів, які зустрічаються у дітей в певному віці, наприклад, хвороби новонароджених (муковісцедоз), дитячі форми артриту, хвороба Кавасакі, білірубінемія новонароджених, тощо.

Для більшості хронічних захворювань, які зустрічаються як у дорослих, так і у дітей, число хворих значно більше в дорослій популяції. Наприклад, дитячі форми артриту зустрічаються досить рідко, що створює певні труднощі для отримання статистично достовірних даних про ефективність лікування. Фармакокінетика багатьох лікарських засобів змінюється в залежності від віку пацієнтів й їх побічні ефекти можуть бути різними у дорослих і дітей. Наприклад, фенобарбітал виявляє седативний ефект у дорослих, при цьому у дітей він може викликати збудження.

Однією з причин необхідності планування та проведення КВ в педіатрії є потреба розробки зручних для дітей лікарських форм. Діти можуть погано

переносити деякі ліки тому, що вони неприємні на смак або їх важко проковтнути. Інгалятори, які застосовуються для лікування астми, як правило, розроблялися для дорослих і часто не прийнятні для дітей.

Серед причин, що визначають необхідність планування і проведення КВ ЛЗ за участю дітей, є є цілий ряд серйозних або загрозливих для життя дитини хвороб, для лікування яких досліджуваний лікарський препарат потенційно важливий. Ця ситуація передбачає невідкладне і раннє ініціювання проведення педіатричних досліджень. Наприклад, КВ ЛЗ у ВІЛ-інфікованих новонароджених, при аденоміосаркомі, нейробластомі та інших формах пухлин немовлят, які не доживають до старшого віку.

КВ лікарських засобів в педіатрії проводяться й в тих випадках, коли метою їх є отримання даних про найкраще дозування лікарського засобу для лікування дітей.

Сучасні знання про нові лікарські засоби для лікування дитячих хвороб вимагають впровадження нових методів лікування в педіатрії, тому проведення КВ в цьому випадку також є доцільним. Особливість таких досліджень - участь у них тих груп пацієнтів, для яких вони розробляються.

Слід зазначити, що багато хвороб дорослих беруть свій початок у дитячому віці. Тому вивчення захворювань дітей різних вікових категорій можуть визначати стратегію профілактики значної кількості хронічних захворювань, що має велике значення для здоров'я суспільства в цілому.

3. Цілі і завдання КВ лікарських засобів в педіатрії

При клінічній оцінці ЛЗ кожен етап його вивчення має свої власні цілі і завдання, згідно з якими розробляється дизайн КВ.

Зазвичай головною метою КВ є визначення терапевтичного впливу лікарського препарату для кожної вікової групи пацієнтів порівняно з курсом лікування у контрольній групі, а також вивчення можливих побічних ефектів досліджуваного ЛЗ.

Необхідність проведення КВ ЛЗ для використання в педіатрії не викликає сумнівів. Це пов'язано з тим, що у дітей різного віку, перебіг захворювання істотно відрізняється в залежності від ступеня морфологічної і фізіологічної зрілості систем і органів.

Програма вивчення ЛЗ в педіатрії розробляється з урахуванням наступних цілей та завдань:

- розробка ЛЗ для лікування симптомів і синдромів, що зустрічаються переважно у дітей;
- необхідність розробки зручних для дітей лікарських форм;
- - розробка ЛЗ для лікування серйозних або загрозливих для життя хвороб, що потребують лікування;
- отримання даних про найкраще дозування лікарського засобу для лікування дітей;

- впровадження нових методів лікування в педіатрії;
- - вироблення стратегії профілактики хвороб дорослих.

Підхід до проведення випробувань лікарських засобів в педіатрії полягає в тому, що спочатку КВ здійснюються на тваринах, потім на дорослих, дітях старшого віку і тільки потім на дітях молодшого віку; КВ лікарського засобу у дітей повинні передувати випробування його у дорослих (за винятком захворювань, що зустрічаються лише у дітей). Отримані результати у дорослих і їх ретельний аналіз - є основою для планування досліджень у дітей. При цьому завжди слід враховувати складність фармакокінетики, фармакодинаміки і дозування лікарських засобів у дітей.

Програма розробки лікарського засобу в педіатрії не повинна відкладати дослідження, що проводяться на дорослих, і перешкоджати доступності нових ЛЗ для дорослих.

Деякі препарати повинні вивчатися переважно на дитячому контингенті на ранніх етапах розробки препарату, так як результати КВ, отримані у дорослих, можуть бути недостатньо інформативними. Розробка лікарських засобів для лікування захворювань, характерних тільки для дітей, вимагає залучення дітей на I фазі КВ без попереднього отримання інформації по старших вікових групах. Наприклад, у дорослих не існує аналогічних станів, що характеризують стан ВІЛ-інфікованих новонароджених або білірубінемію новонароджених. При аденоміосаркомі, нейробластомі та інших формах пухлин, немовлята не доживають до старшого віку. У таких випадках одночасні КВ із залученням старших і молодших вікових груп дітей можуть бути виправданими.

Дослідження нових методів лікування в педіатрії повинні проводитися тільки на тих групах пацієнтів, для яких вони розробляються. Термінового і негайного початку педіатричних досліджень вимагає існування важких і смертельних хвороб, при яких лікарські препарати представляють величезну значимість. Зазвичай КВ ініціюють на більш пізніх стадіях клінічної розробки ЛЗ (II Б або III фази) або, у випадку існування загрози безпеки, навіть після постмаркетингового дослідження на дорослих. Результати педіатричних досліджень є частиною даних, які додаються до реєстраційного досьє. Якщо такі дані відсутні, то відсутність цієї інформації повинно бути детально аргументовано.

Компанія-Спонсор повинна мати чіткий план проведення КВ ЛЗ в педіатрії та обґрунтовано вибрати стадію, на якій повинна бути розпочата клінічна розробка препарату. Розробка багатьох нових ЛЗ припиняється під час або після I і II стадій досліджень, проведених на дорослих, у зв'язку з недостатньою ефективністю або наявністю серйозних побічних реакцій. Отже, дуже рання ініціація проведення КВ на дітях може піддати їх такого роду впливу препарату, який не передбачає ніякої користі. При плануванні проведення випробувань ЛЗ із залученням дітей, в інформованій згоді повинні бути зазначені дані про те, що відомо щодо

ймовірності та ступеню користі та ризику, які може принести новий метод лікування, а також інформацію щодо залучення дітей у відповідності до вимог вищезазначеного Порядку.

У той же час, на противагу можливому ризику існує результат, корисний як для його учасників, так і для інших дітей, яким в майбутньому допоможуть отримані дані про досліджуваний ЛЗ.

Включення пацієнтів повинно забезпечити рівномірне представлення їх в межах даної вікової групи. Стратифікація в залежності від віку в межах цієї категорії часто є зайвою, але може існувати необхідність розділити пацієнтів на основі фармакокінетичних цілей і / або цілей по досягненню певної ефективності.

При виборі методів обстеження і інших необхідних вимірювань слід віддавати перевагу неінвазивним методам, необхідно обмежувати частоту досліджень крові у дітей і загальну кількість інвазивних методів обстеження.

Обсяг зразків крові повинен бути мінімальним, щоб не викликати у дитини розвитку анемії (наприклад, у дитини масою 600 г всього 50 мл крові).

Процедура забору крові краще переноситися немовлятами або дітьми старшого віку, яким можна пояснити її необхідність, а для дітей молодшого віку вона найбільш травматична, тому необхідно передбачити мінімальний об’єм крові для досліджень (не більш 3% ОЦК за 4 тижня та не більш 1% ОЦК одноразово (ОЦК = 80-90 мл/кг; 3% ОЦК = 2,4 мл/1кг).

Збільшення числа маніпуляцій, які плануються проводити під час КВ у дітей, особливо новонароджених, підвищує ймовірність інфекційних ускладнень.

Діти проходять певні етапи психомоторного розвитку, коли підсилюється негативний вплив на організм дитини ЛЗ, що містять речовини, які позначаються на діяльності ЦНС. У протоколі обов'язково повинні бути враховані моменти, що виключають будь-який вплив лікарських засобів на розвиток організму дитини.

Факторами, які можуть враховуватись при визначенні ефекту, що чиниться лікарським засобом на дітей, є ріст скелета, набір ваги, успішність у школі, тощо. Отримати знання про дію ЛЗ у КВ із залученням дітей - це найважливіша мета будь-якого дослідження в педіатрії. Однак, це необхідно робити без шкоди здоров'ю дітей, які беруть участь у таких випробуваннях.

4. Етичні питання в педіатричних дослідженнях

Діти відносяться до особливо уразливих груп, які можуть залучатися до КВ. Тому, особливе місце у КВ педіатричних лікарських засобів відводиться дотриманню етичних норм. Члени комісії з питань етики при лікувально-профілактичному закладі, де планується проведення КВ повинні володіти достатнім об’ємом знань в галузі педіатрії.

Найважливішими цілями роботи комісії з питань етики (ЕК) при розгляді протоколу КВ лікарських засобів за участю дітей є:

• оцінка наукової і клінічної обґрунтованості дослідження та важливості передбачуваних результатів;

• захист здоров'я і прав дітей при проведенні досліджень.

Один з перших моментів, на який повинні звертати увагу експерти ЕК, стосується ініціювання клінічного дослідження на дітях. Це можливо лише в тому випадку, коли необхідні дані неможливо отримати на пацієнтах інших вікових груп. Дослідження нових методів терапії повинні проводитися тільки на тих групах пацієнтів, для яких ці методи розробляються. При цьому особлива увага приділяється оцінці ризик / користь.

Існує декілька категорій досліджень із залученням дітей, що відрізняються співвідношенням рівня ризику та користі.

1. Дослідження з ризиком не більше ніж мінімальним.

2. Дослідження з більш ніж мінімальним ризиком, але з перспективою прямої користі для випробуваного. Дослідження, що відносяться до цієї категорії, схвалюються в таких випадках:

• ризик виправдовується очікуваною користю для суб'єкта;

• співвідношення ризик / користь, щонайменше, є настільки ж сприятливим, як і при будь-якому іншому можливому підході.

3. Дослідження з більш ніж мінімальним ризиком, без перспективи прямої користі для досліджуваних, спрямоване на узагальнення знань про даної патології. Дослідження, що відносяться до цієї категорії, схвалюються в таких випадках:

• ризик лише злегка перевищує мінімальний ризик, тобто ризик, який цілком можна порівняти з тим реальним чи очікуваним ризиком, з яким пацієнти стикаються при звичайному лікуванні (наприклад, зверненні до стоматолога);

• КВ, швидше за все, дасть можливість узагальнення і поглиблення знань в області досліджуваної патології, що матиме велике значення для інших пацієнтів в майбутньому.

У КВ за участю дітей, при відсутності істотних протипоказань, необхідно намагатися здійснювати набір пацієнтів з урахуванням демографічної картини суспільства.

Набір пацієнтів при проведенні КВ повинен ґрунтуватися на вільній згоді пацієнта і / або його батьків. «Основи законодавства України про охорону здоров'я» визначають права пацієнтів при здійсненні медичних втручань, таким чином: «Згода об'єктивно інформованого дієздатного пацієнта необхідна для застосування методів діагностики, профілактики та лікування» (ст. 43, розділ V).

Неповнолітні учасники клінічного дослідження залежать багато в чому від своїх батьків. Батьки несуть відповідальність за прийняття рішення про участь у випробуванні. Письмову згоду на участь дитини у КВ, які не досягли

18-річного віку, підписують батьки. Їм надається для ознайомлення інформація про випробування та форма згоди на участь дитини в випробуванні.

Згідно з діючими нормативними вимогами, пацієнти повинні брати участь у прийнятті рішення у відповідності зі своїм розвитком і надавати свою згоду завжди, коли це можливо.

Принцип інформованої згоди, який закладений в GCP, передбачає добровільну згоду батьків дитини та самої дитини на участь у КВ на основі інформування про всі аспекти випробування. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації, 1964 -2008 рр. говорить, що «згоду дитини потрібно отримати на додаток до дозволу її батьків».

При проведенні КВ, так само як і в ході медичного лікування, основоположним принципом є максимально можливе залучення та активна участь дитини в процесі прийняття рішення. Інформація про КВ повинна бути передана дітям мовою, доступному для їхнього розуміння з урахуванням віку.

Діти, які досягли 14-річного віку, поряд з батьками, власноруч підписують і датують інформовану згоду. Це означає, що, хоча діти не мають юридичної можливості дати інформовану згоду, дитина має право погоджуватися чи не погоджуватися брати участь у КВ, або відмовитися від участі в ньому в будь-який момент (п.3, р.IV Порядку).

Включення учасників КВ має проводитись без неправомірного спонукання до цього батьків чи самих учасників. Компенсації можливих витрат передбачаються протоколом КВ і повинні бути здійснені в контексті самого дослідження. Будь-який вид компенсації повинен бути розглянутий та схвалений ЕК.

У процесі отримання інформованої згоди неповнолітнього пацієнта повинні бути присутніми батьки, з якими обговорюють:

- відомості про КВ, доступні для розуміння дитини; розповідь про те, чого він може чекати від діагностичного або лікувального втручання;
- клінічна оцінка розуміння ситуації дитиною і факторів, що впливають на його відповідь (в тому числі, чи не було надано тиску для отримання згоди на проведення діагностичного або лікувального втручання);
- - прохання до пацієнта висловити його готовність прийняти умови випробування.

Отримання згоди дитини являє собою активне спілкування, при якому сторони діляться інформацією та її оцінкою і приймають спільне рішення. Можливі ситуації, коли пацієнт наполегливо відмовляється від втручання. Найчастіше це буває у разі клінічного обстеження. Лікар повинен поважати бажання пацієнта припинити або тимчасово відмовитися від участі у випробуванні, щоб обміркувати своє рішення або впоратися зі своїми

побоюваннями. Тиск і примус до діагностики та лікування є неприпустимими.

КВ, що проводяться за участю дітей, які є фізично або розумово неповноцінними, повинні бути обмежені. Планування таких випробувань може бути обумовлено гострою медичною необхідністю. Вони повинні бути науково і клінічно обґрунтованими і проводитися за суворими показаннями та у відповідності до нормативно-правових вимог. Таким випробуванням експерти ЕК приділяють особливу увагу.

Якими б важливими не представлялися результати дослідження як для окремих підгруп у популяції, так і для всього людства в цілому, учасники КВ можуть постраждати в результаті їх включення в дослідження, тому, інтереси пацієнта завжди превалюють над інтересами науки, про що говориться в статті 4 (i) Директиви 2001/20/ЕС.

Всі зусилля мають бути прикладені до того, щоб уникнути і зменшити можливий ризик для дитини.

До початку випробування дослідник повинен бути повністю проінформований про всі існуючі побічні ефекти досліджуваного лікарського засобу. При планування КВ в педіатрії необхідно ретельно проаналізувати всі доклінічні дані і дані з клінічної безпеки досліджуваних методів діагностики і лікування на прикладі дорослих пацієнтів.

Для того, щоб звести до мінімуму ризик в педіатричних КВ, дослідник повинні мати відповідну підготовку та досвід проведення клінічних досліджень в педіатрії. КВ повинні проводитися в педіатричних клініках, що передбачають наявність медичного персоналу, компетентного в медичних та психосоціальних питаннях при лікуванні дітей.

Зниження ризику розвитку негативних емоцій у дітей, що приймають участь у КВ досягається шляхом мінімізації ризику. У дослідженнях подібного роду повинна брати участь раціонально мінімальна кількість осіб. У КВ повинна бути запланована мінімальна кількість процедур. Переважно слід використовувати високоінформативні неінвазивні методи діагностики. Зменшити дискомфорт у дітей, викликаний процедурами, дозволяє кваліфікована робота досвідченого персоналу, використання місцевої анестезії при введенні внутрішньовенного катетера, використання постійних катетерів, замість регулярних венопункцій, раціональна мінімізація кількості інвазивних процедур.

КВ із залученням дітей може розглядатися як етично прийнятне, якщо:
1. Необхідні дані не можуть бути отримані на дорослих пацієнтах;
2. Випробування раціонально сплановано з урахуванням мінімізації дискомфорту та інвазивних процедур;
3. Дослідження спрямовано на отримання важливих результатів, спрямованих на вдосконалення діагностики та лікування або сприяють узагальненню і систематизації даних про дитячі захворювання;
4. Дослідження базується на основі результатів досліджень на лабораторних

тваринах і дорослих пацієнтах, поглибленому знанні історії проблеми таким чином, що очікувані результати лише підтвердять його обґрунтованість;
5. Очікувана користь від дослідження перевищує потенційний ризик, а потенційний ризик є мінімальним, чи не більшим, ніж при виконанні звичайних лікувальних і діагностичних процедур при даній патології;
6. Дослідник володіє достатньою інформацією про передбачуваність будь-яких можливих несприятливих наслідків дослідження;
7. Досліджуваним і їх законним представникам (батькам) надана вся інформація, необхідна для отримання їх усвідомленої і добровільної згоди.

Клінічне випробування повинно проводитись відповідно до затвердженого протоколу: тільки організоване належним чином, з дотриманням етичних норм, спрямованих на захист кожної дитини, яка бере участь у випробуванні.

Державний експертний центр МОЗ України проводить експертизу матеріалів КВ із залученням дітей щодо можливості їх проведення. Так, за останні 5 років було надано 127 позитивних висновків щодо проведення КВ із залученням дітей. З них 122 КВ – це міжнародні багатоцентрові КВ (далі - МБЦКВ) та 5 КВ – лікарських засобів вітчизняних виробників (у 2008 р. – 20 МБЦКВ та 2 КВ вітчизняних виробників; у 2009 р. - 19 МБЦКВ; у 2010 р. – 23 МБЦКВ та 1 КВ вітчизняних виробників; 2011 р. – 24 МБЦКВ та 1 КВ вітчизняних виробників; у 2012 - 36 МБЦКВ та 1 КВ вітчизняних виробників). 95% з них проводяться як III та IV фази випробування.

Області медицини, у яких найчастіше проводяться КВ із залученням дітей – це онкологія, психіатрія, неврологія, гематологія, пульмонологія, ендокринологія, інфекційні хвороби, тощо.

Проведення КВ із залученням дітей різної вікової категорії дозволить забезпечити їх ефективними та безпечними лікарськими засобами у відповідних лікарських формах, що буде сприятиме удосконаленню раціональної терапії дитячих захворювань.

Доповідь Д-ра Агнес Сейт Раймонд, керівника Комітету педіатричних препаратів та препаратів-сиріт Європейської Медичної Агенції в рамках Четвертої науково-практичної конференції з міжнародною участю «Клінічні випробування лікарських засобів в Україні»

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Клінічні випробування лікарських засобів, призначених для використання в педіатрії

Колективна відповідальність

www.ema.europa.eu

Доповідач: **Д-р Агнес Сейнт Раймонд**
Керівник Комітету педіатричних препаратів та препаратів-сиріт Європейської Медичної Агенції (ЕМА)

An agency of the European Union

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

© EMA 2012

Слова подяки

Особлива подяка Д-ру Гантеру Еггеру, Анні-Софі Генрі-Юд і Ральфу Герольду, а також групі, що контролює дослідження в галузі педіатрії, Європейського агентства з лікарських препаратів

Дані надані відділом з оцінки препаратів для використання в педіатрії Управління США з контролю якості продовольчих товарів і лікарських препаратів (Д-р Даян Мерфі, Джин Темек)

© EMA 2012

План

Європейський Союз і Європейське агентство з лікарських препаратів (ЕМА)

Ініціативи ЄС в галузі педіатрії

Ініціативи США

Клінічні випробування за участю дітей: етичні та наукові аспекти

© EMA 2012

Європейський союз

27 країн-членів об'єднали ініціативи (не в усіх галузях, включаючи оподаткування)

“Вільне пересування громадян, обіг капіталів і товарів (за винятком лікарських засобів).”

На підставі демократичних засад і соціальної справедливості

“ЄС зобов'язується підтримувати мир, безпеку, стабільний розвиток на Землі, єдність і взаємоповагу серед народів, вільну та прозору торгівлю, боротьбу з бідністю та захист прав людини, зокрема, прав дитини, а також суворо дотримуватися та брати участь у створенні міжнародного законодавства та слідувати принципам, викладеним у Статуті ООН.”

© EMA 2012

Що являє собою EMA?

Агенція ЄС, відповідальна за наукову оцінку лікарських засобів, призначених для застосування в людини та тварин на території ЄС:

- Заходи, що передують реєстрації (підтримка розробок, спеціальні препарати)
- Видача реєстраційних свідоцтв (схвалень) з урахуванням безпечності та ефективності
- Інспекції (GCP, GMP, GLP, GVP)
- Надання консультацій на національному та європейському рівні
- Фармакологічний нагляд

5

© EMA 2012

Координування EMA роботи національних агентств

- Наукові консультації
- Надання препаратам для застосування в людини статусу “орфанних” (для рідкісних захворювань)
- Складання планів проведення досліджень у галузі педіатрії
- Підприємства малого та середнього бізнесу
- Науковий супровід і дослідження (біостатистика, токсикологія, інноваційні проекти…)
- Видача реєстраційних свідоцтв (схвалень)
- Співпраця з ВООЗ (стаття 58)
- Інспекції
- Надання консультацій
- Фармакологічний нагляд

6

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

© EMA 2012

Як працює EMA?

- Основним напрямком нашої роботи є охорона громадського здоров'я (та захист тварин).
- Ми також повинні підтримувати інноваційні проекти та європейську промисловість.

➡ Наукові комітети EMA надають “наукові висновки”. Рішення приймаються Європейською Комісією (за винятком рішень у галузі педіатрії).

600 працівників і бюджет приблизно 210 млн € (80% податкових надходжень, решта передбачається бюджетом ЄС).

8

© EMA 2012

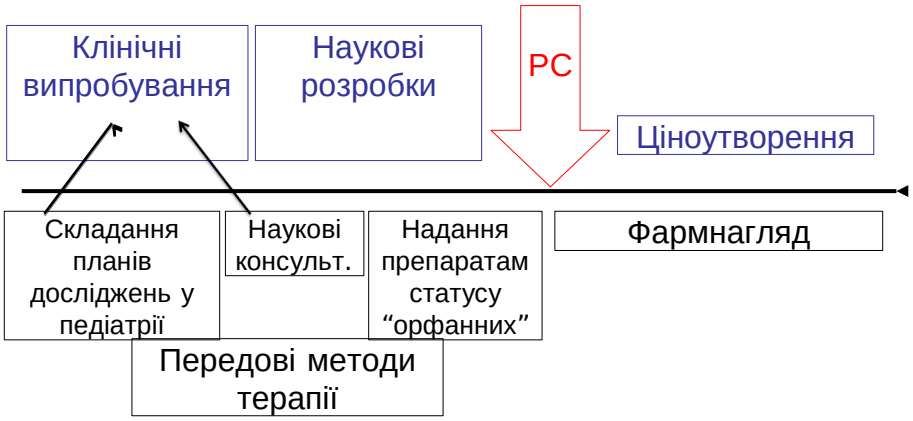
Відмінності в обов'язках (частково збігаються)

EMA	Країни-члени
	- Клінічні випробування
-Наукові консультації -**Складання планів досліджень у педіатрії** -Надання препаратам статусу “орфанних” -**Схвалення інноваційних препаратів** -**Обов'язкове схвалення біопрепаратів, препаратів для лікування онкологічних захворювань, нейродегенеративних хвороб, діабету, ВІЛ, вірусних, аутоімунних захворювань, “орфанних” препаратів** -Схвалення передових методів терапії -Фармакологічний нагляд	- Наукові консультації - Схвалення препаратів, що не підлягають обов'язковому схваленню ЕМА (на практиці тільки генерики) - Фармакологічний нагляд
-Розміщення **баз даних,** що стосуються ЄС	
	- Відшкодування витрат, пов'язаних з ціноутворенням

9

© EMA 2012

Життєвий цикл лікарського препарату з точки зору ЕМА



10

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

© EMA 2012

Обґрунтування необхідності проведення досліджень лікарських засобів для дітей

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

© EMA 2012

Доказова медицина

Вивчення (оцінка) лікарських засобів для дітей передбачає проведення клінічних випробувань за їх участю.

І як показує практика, діти – це НЕ “маленькі дорослі”.

Ви можете сказати або почути таке: “Проведення досліджень у галузі педіатрії неможливе, батьки не дають згоду…”

“Випробування вимагають багато коштів і повільно просуваються…”

“кількість дітей не є достатньою (маленький розмір вибірки)…”

“Діти не повинні виступати в ролі піддослідних кроликів. Ми не можемо застосовувати плацебо в дітей.”

© EMA 2012

Додаткові особливості розробок лікарських засобів для застосування в педіатрії

Необхідність у

- створенні рецептури та лікарських форм, що відповідають віку
- визначенні доз, придатних для використання в педіатрії
- підтвердженні показників результативності
- підтвердженні показників безпечності
- наявності належних місць проведення клінічних випробувань, можливості використання спеціальних методів досліджень і аналізу, а також у наявності кваліфікованого персоналу
- **У всьому вищесказаному є частка правди, проте**

13

© EMA 2012

фактично,

проведення клінічних випробувань за участю дітей необхідне, оскільки:

- ми повинні призначати лікування на підставі **наявних даних**
- призначення недосліджених лікарських засобів **суперечить етичним принципам**
- діти – це не “маленькі дорослі” (особливості фізіології, метаболізму, росту та розвитку)
- дози для застосування в дітей можуть бути вищими, нижчими або аналогічними, та це неможливо передбачити
- показники безпечності в дітей відрізняються від показників безпечності в дорослих
- дітям необхідні спеціальні лікарські **форми**

14

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
© EMA 2012

Потрібні випробування за участю дітей

з належною оцінкою співвідношення ризику та користі

зі спеціальними заходами безпеки, пов'язаними із вразливістю цієї групи пацієнтів

з активним контролем за дотриманням етичних норм

без використання дітей як ресурсу (не дозволяються дослідження за участю здорових дітей-добровольців!)

задля отримання якісних результатів, що мають важливе значення для лікування дітей

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

(Nature Reviews, June 2007)

© EMA 2012

Чому необхідно стимулювати проведення розробок у галузі педіатрії?

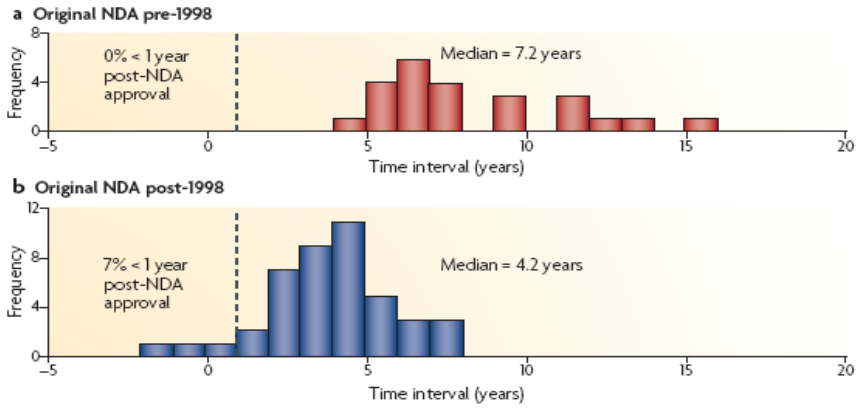


Figure 1 | **Impact of legislation on the timeliness of supplemental paediatric NDA submissions.** Distributions of original New Drug Application (NDA)-to-supplemental NDA time

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
© EMA 2012

Ініціатива США (коротко)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
© EMA 2012

Управління США з контролю якості продовольчих товарів і лікарських препаратів (FDA)

- Мета змін у маркуванні препаратів для використання в педіатрії з 1994 р.
- Запровадження змін згідно з Актом “Про модернізацію”, прийнятим FDA у **1997 р.**
- Співпраця з Американською академією педіатрії
- Закони з 5-річною дією
- BPCA, Рекомендації з досліджень у педіатрії, PREA, FDAAA
- FDASIA (2012 р.): безстроковий закон

© EMA 2012

Подвійна система

Добровільна: BPCA

- Базується на письмовому запиті, приймається FDA на підставі потреб, пов'язаних з охороною громадського здоров'я, та визначених термінів
- Надання виняткового права продажу терміном на 6 місяців

Обов'язкова: PREA

- Не передбачає надання виняткового права продажу, розробки обмежуються дослідженнями за показаннями, встановленими для дорослих, з урахуванням визначених термінів

19

© EMA 2012

Особливості розробок в галузі педіатрії в США відповідно до постанови FDAAA

Організація клінічних випробувань:

- Централізована внутрішня оцінка запитів і відмов від виконання зобов'язань з листопада 2007 р. (Комісія з оцінки педіатричних досліджень)

Прозорість даних:

- Публікація “негативних” результатів та їх включення до листків-вкладишів
- Обов'язкове надання звітів про безпечність, що стосуються педіатричних досліджень, до Консультаційної комісії протягом першого року з моменту внесення змін до маркування препаратів для використання в педіатрії

Акт FDASIA (2012 р.) наразі впроваджується.

20

© EMA 2012

Європейська ініціатива

Єдина система

Закон, прийнятий в ЄС наприкінці 2006 р.

Постанова (ЕС) №1901/2006 Європейського Парламенту та Ради Європи “Про лікарські засоби для застосування в педіатрії”

= “Педіатрична” постанова

© EMA 2012

Цілі Постанови

Покращення стану здоров'я дітей

- збільшення кількості високоякісних, прийнятних з етичної точки зору **наукових досліджень** лікарських засобів для дітей
- збільшення кількості схвалених лікарських засобів для дітей
- поширення **інформації** про лікарські засоби

Досягнення вищезазначеного

- без проведення недоцільних досліджень за участю дітей
- без затримки реєстрації лікарських засобів для дорослих

© EMA 2012

Засоби, передбачені Постановою

- Експертна педіатрична комісія при EMA
- Плани досліджень у педіатрії / відмови від виконання зобов'язань
- Зобов'язання та заохочення
  - У випадку нових лікарських засобів, а також зареєстрованих і запатентованих препаратів – подовження терміну дії патенту на 6 місяців
  - У випадку з орфанними препаратами – +2 роки виняткового права продажу
  - У випадку препаратів, що не підлягають патентуванню – 10-річний термін захисту даних
- Інші заходи (прозорість, створення мереж, публікація даних, отриманих у минулих дослідженнях, фінансування ЄС у випадку препаратів, що не підлягають патентуванню)

© EMA 2012

Що являє собою план дослідження в педіатрії?

Згідно з Постановою

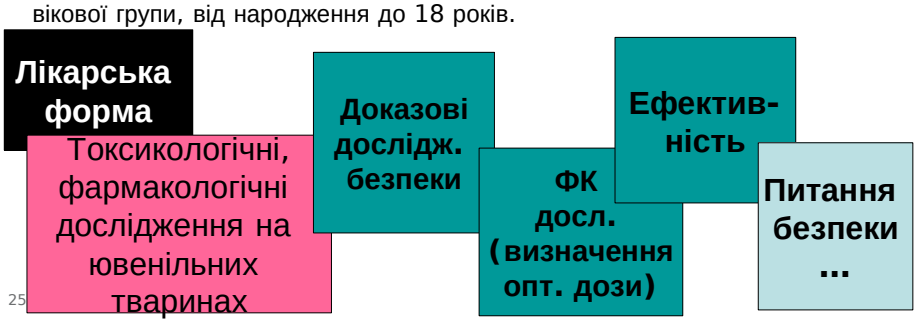
"План дослідження в педіатрії" – це програма наукових розробок, мета якої забезпечити отримання необхідних даних, що визначають показання, за якими може бути схвалений той чи інший лікарський засіб для лікування дітей і підлітків.

© EMA 2012

Плани досліджень у педіатрії (ПДП)

Дані щодо ефективності, безпечності та якості (рецептура, лікарська форма), терміни (див. Настанову ICH, розділ E11)

На практиці обговорення можливості використання в педіатрії та незадоволеної потреби у вирішенні питання щодо розробки лікарської форми для кожної вікової групи, від народження до 18 років.



25

© EMA 2012

Відхилення від ПДП/перенесення термінів

- Відмова щодо групи препаратів, показань або конкретного лікарського засобу
  - *Коли існує імовірність неефективності або небезпечності препарату*
  - *Коли захворювання не зустрічається в дітей*
  - *Коли препарат не приносить значущої терапевтичної користі*
- Перенесення термінів початку і (або) завершення досліджень задля уникнення затримок реєстрації препарату для лікування дорослих або з причин, пов'язаних із безпекою

На запит заявника або Комісії

26

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

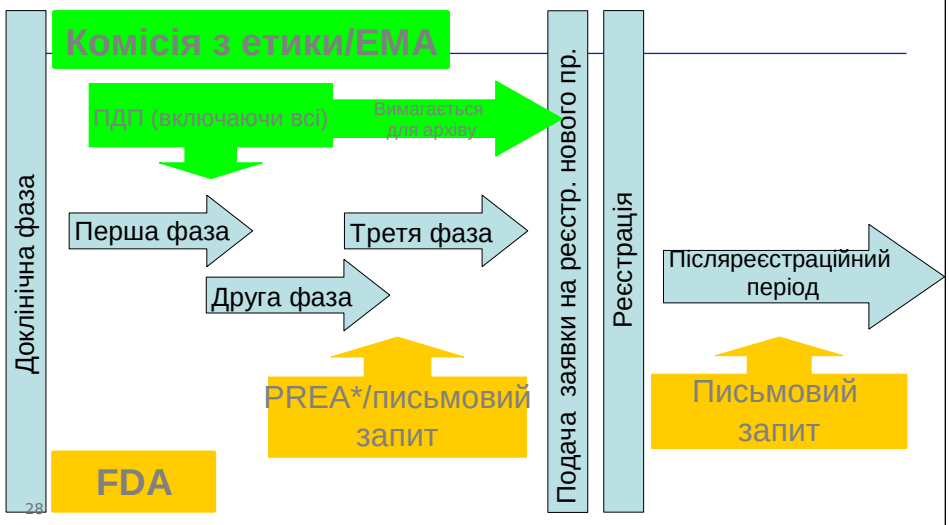
	США (BPCA)	США (PREA)	ЄС
Розробки	Необов'язково	Обов'язково	Обов'язково (необов'язково для препаратів, що не підлягають патентуванню)
Інструмент	Письмовий запит	-	План дослідження в педіатрії
Відмова	Не застосовується	З підстави	З підстави
Терміни	*Завершення II-III фази*	*Завершення II-III фази*	*Завершення I-II фази*
Заохочення	6 місяців виняткового права продажу	-	Патент на 6 місяців
Лікарські засоби (розділ 505)	Так (з винятковим правом)	Так	Усі (окрім генериків)
Біопрепарати (більшість)	Ні	Усі	
Орфанні препарати	Включаються	Не включаються	Включаються
Рішення	FDA	FDA	EMA – Педіатрична комісія

© EMA 2012

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

© EMA 2012

Взаємодія агентств



© EMA 2012

Міжнародні розробки

- Активна співпраця з FDA на постійній основі
- Обмін працівниками, взаємодія за основними напрямками
- Щомісячні телеконференції, в рамках яких обговорюються ПДП, письмові запити й інші питання; Японія та Канада приєднались до телеконференцій у ролі спостерігачів
- Співпраця з іншими регіонами/країнами, наприклад, Сінгапуром, Австралією
- Співпраця з ВООЗ (мережа контролюючих агентств з лікарських засобів для застосування в педіатрії)

© EMA 2012

Етичні аспекти розробок лікарських засобів для застосування в педіатрії

© EMA 2012

Питання етичного характеру

Раніше діти не допускались до участі в наукових дослідженнях, оскільки вони належать до вразливої групи населення та не здатні (з юридичної точки зору) надати інформовану згоду.

Таким чином, дослідження за участю дітей не проводились. Дані щодо використання лікарських засобів базувались на здогадках та емпіричному досвіді.

© EMA 2012

Призначення недосліджених лікарських засобів дітям недопустиме з етичної точки зору

- Кожну дитину зараховують до **неконтрольованого** дослідження.
- Результати не приносять користі іншим дітям.
- Відсутня попередня гіпотеза, та результати неостаточні (отримані випадково, чи у зв'язку з лікуванням?)
- Потенційні питання безпеки (надмірна доза) або ненадання шансу пацієнту (недостатня доза)
- **Випробування, що не має наукового підґрунтя, не може бути прийнятним з етичної точки зору (тобто дати вичерпну відповідь на нове запитання).**

© EMA 2012

США: захист дітей

Кодекс федеральних правил, том 21, частина 50 “Захист людини” (ред. від квітня 2011 р.)

Підрозділ D: Додаткові заходи безпеки по відношенню до дітей, які беруть участь у клінічних дослідженнях:

- Експертні ради при медичних закладах
- Ризик, “мінімальний ризик”, “незначне підвищення ризику відносно мінімального з прямою перспективою отримання користі”
- **Згода дитини** та дорослих

33

© EMA 2012

Етична та правова база для проведення випробувань у країнах Європи

- Єдині етичні норми на міжнародному рівні
- Основні принципи (незалежність досліджуваного, добробут, справедливий розподіл благ тощо), викладені в Хельсінкській Декларації та інших документах
- Директива ЄС щодо клінічних випробувань і пов'язані з нею документи (Настанова GCP)
- Рекомендації етичного характеру для клінічних випробувань за участю дітей і підлітків (рекомендації з етики, прийняті в ЄС)
- Настанова ICH (E11, E6)

34

© EMA 2012

Законодавство ЄС, що регулює проведення клінічних випробувань за участю неповнолітніх/дітей

Усі лікарські препарати (незалежно від того, зареєстровані вони чи ні)

Усі інтервенційні випробування

Відповідність принципам належної клінічної практики

Основна мета: захист учасників наукових досліджень

Повне впровадження 1 травня 2004 р.

Перегляд триває

35

© EMA 2012

Очевидний захист

- Законодавством передбачено спеціальні попереджувальні заходи на випадок, якщо особа не здатна самостійно надати згоду на участь у дослідженні з юридичної точки зору.

Проте, водночас

- закон визнає НЕОБХІДНІСТЬ удосконалення методів лікування для дітей (“..вразлива група пацієнтів, що відрізняються від дорослих, лікарські засоби, які мають клінічну цінність, максимально можливий захист...”) шляхом проведення клінічних випробувань.

36

© EMA 2012

Умови захисту неповнолітніх (1)

1. Згода законного представника
2. Інформація, що відповідає рівню розуміння
3. Обов'язкове *взяття до уваги* явного бажання відмовитись від участі
4. Відсутність заохочень з метою залучення до участі
5. Безпосередня користь для групи

© EMA 2012

Умови захисту неповнолітніх (2)

6. Дотримання рекомендацій EMA
7. Мінімізація болю та ризику: визначення та спостереження
8. Компетентність етичної комісії в питаннях педіатрії

Інтереси пацієнта переважають над інтересами науки та суспільства.

© EMA 2012

“Рекомендації етичного характеру…”

Практичні рекомендації з етики, прийняті в країнах Європи

для клінічних випробувань за участю дітей і підлітків (інтервенційні клінічні дослідження) з 2008 р.

ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/docs/ethical-considerations-paediatrics_en.pdf

Цей документ був необхідний у зв'язку з тим, що “Педіатрична” постанова мала на меті збільшити кількість випробувань і забезпечити захист дітей, які беруть участь у наукових дослідженнях лікарських засобів.

© EMA 2012

Отримання згоди дитини та батьків / законних представників

Згода неповнолітнього – підтвердження отримання інформації

Отримання згоди неповнолітнього одночасно зі згодою дорослих

Повага до різних думок

Згода неповнолітнього, як і дорослого, - це безперервний процес, який не обмежується її отриманням на початку.

Починаючи з 3 років, у дитини з'являється здатність погоджуватись. Інформація надається у будь-якому випадку, і щоразу повинна оцінюватись здатність дитини дати згоду.

Серйозні й однозначні заперечення з боку дитини слід поважати!

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
© EMA 2012

Приклад: зведення до мінімуму відчуття болю, пригнічення та страху

Персонал і матеріальна база, придатні для догляду за дітьми

Попередження, або якщо це неможливо, мінімізація страху

Максимальні зусилля для попередження фізичного та емоційного болю та ефективне усунення цих відчуттів у разі неможливості їх уникнення

Уникнення відокремлення дитини від батьків

Попереднє роз'яснення причин внесення будь-яких змін до порядку проведення процедури

Реагування на ознаки пригнічення чи болю під час процедури: призупинення, надання роз'яснень, спроба заспокоїти, надання можливості відчути, що все під контролем, розгляд можливості відмінити проведення

41

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
© EMA 2012

Ризик і оцінка ризику (1)

Потенційні “джерела ризику”: досліджуваний лікарський засіб, відсутність необхідної лікарської форми, контрольний препарат, відстрочка застосування активного препарату, власне захворювання, участь у низці досліджень деяких осіб

Загалом необхідні: комітет з оцінки даних щодо безпечності, процедура припинення дослідження

Ризик включає: інвазивність, втручання, високий ступінь і серйозність потенційної шкоди, оборотність негативних проявів і можливість запобігання

Ризик може розподілятись на категорії залежно від ступеня або мати постійний характер.

Категорії: мінімальний ризик; незначне підвищення ризику відносно мінімального; більше ніж незначне підвищення ризику відносно мінімального

42

© EMA 2012

Оцінка ризику (2)

Складність на практиці (вимагає громадського обговорення)

Ступені ризику в педіатрії, оскільки порядок проведення оцінки відрізняється від дорослих

Визначення та класифікація процедур (інвазивність)

Узяття до уваги можливості повторного ризику

ПОПЕРЕДЖЕННЯ або мінімізація перед початком і протягом дослідження, **СПОСТЕРЕЖЕННЯ** під час його проведення

Відсутність оцінки призводить до недостатнього розуміння!

Зацікавленість у включенні представників пацієнтів до методології випробувань

© EMA 2012

Додаток 4: Приклади ступенів ризику

Відсутність ризику або мінімальний ризик	**Незначне підвищення ризику відносно мінімального**
Клінічне обстеження	Узяття крові з артерії
Оцінка якості життя	Установка та використання назогастрального зонду
Психологічне тестування*	Вимірювання транскутанного тиску кисню або двоокису вуглецю
Венепункція*	Електрофізіологічні дослідження (стимуляція)
Узяття крові з п'яти*	Функціональні тести з метою оцінки збільшення легеневих об'ємів (у дітей грудного віку)
Забір сечі за допомогою сечоприймача*	Периферичні венозні катетери
Узяття зразка тканини в рамках терапії*	**Голодування** (≥ 1 прийому їжі)
Електроенцефалограма	КТ-обстеження*
Оцінка функції легень (вимірювання пікової швидкості видиху, видихуваного окису азоту, спірометрія)	

•Підвищення ризику пропорційно тривалості

© EMA 2012

Плацебо

- Плацебо має застосовуватись як у дорослих, так і в дітей у наукових цілях (принцип "*equipoise*") . Можливе використання плацебо на додаток до стандартної терапії.
- Пацієнти, які отримують плацебо, захищені від серйозних побічних ефектів!
- *Зі збільшенням кількості даних на користь ефективного лікування обмежуються етичні підстави для використання плацебо (припиняє діяти принцип "equipoise").*
- Що стосується протоколів дослідження, існує необхідність звести до мінімуму використання плацебо та передбачити можливість застосування препаратів екстреної терапії і допоміжних процедур.
- Необхідність в **інформуванні учасників досліджень**
- Надання представникам пацієнтів інформації про клінічні випробування

Загальні дані з безпечності плацебо, отримані в 10 випробуваннях за участю дітей і підлітків з гіпертензією

Відсутність серйозних негативних проявів (НП)

Абсолютна кількість НП у 685 пацієнтів в групі **плацебо** / 1022 пацієнтів в групі **лікарського** препарату

• гіпертензія	**3** / 1
• кардіологічні прояви	**8** / 16
• головний біль	**113** / 179
• синкопи	**15** / 31
• прояви з боку ШКТ	**54** / 90

Умови

- 2-4 тижні застосування
- вік 6-17 років
- відсутність тривалого спостереження
- відсутність тяжкої гіпертензії або серйозної хвороби нирок

Подальші аналізи

- багатоваріантні аналізи з метою оцінки НП у дітей молодшого віку

Smith PB et al. Hypertension 2008, 51: 829

 © EMA 2012

© EMA 2012

“Повторні аналізи не проводитимуться…” – Прозорість інформації і бази даних

- База даних EUDRACT з доступом до інформації щодо країн-членів, ЕМА та Європейської Комісії
- Конфіденційність інших даних

НАРАЗІ гарантовано вільний доступ до інформації, пов'язаної з протоколами досліджень, а **згодом** буде надано доступ до отриманих результатів у реєстрі EU-CTR (https://www.clinicaltrialsregister.eu/).

- Для обробки індивідуальних звітів з безпечності та звітів SUSAR щодо зареєстрованих лікарських засобів і препаратів, що застосовуються в клінічних випробуваннях, використовується мережа EUDRAVIGILANCE. Відкриті звіти публікуються на веб-сторінці ЕМА.

47

© EMA 2012

Практичні аспекти клінічних випробувань у педіатрії

- Питання, пов'язані з планами досліджень у педіатрії
- Результати прийняття в ЄС “Педіатричної” постанови через 5 років

48

Робоче навантаження Педіатричної комісії

	2008	2009	2010	2011	2012	Загалом
Заявки (показання)	271 (395)	273 (395)	326 (403)	187 (220)	138 (165)	*1195 (1578)*
Висновки щодо ПДП / відмови	133	202	260	155	100	*850*
Зміни	8	51	107	155	126	*447*

 © EMA

вересень 2012 р.

© EMA 2012

Лікарські форми та рецептура?

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
© EMA 2012

Якість: основні принципи

- **Хімічні та біологічні препарати:**
  - Спосіб використання, придатний для дітей і підлітків

→ рецептура та лікарська форма, що відповідає віку/розвитку та масі тіла

  - наявні дозування
  - розмір таблеток, концентрація / об'єм
  - смак → смакова привабливість
  - зручність застосування

- **Токсичність ексципієнтів** у дітей? (напр., етанол / парабени / концерванти / фталати / барвники)

51

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
© EMA 2012

Лікарські форми, яким надається перевага

	НЕДОНОШЕНІ НЕМОВЛЯТА	ДОНОШЕНІ НЕМОВЛЯТА	ДІТИ ГРУДНОГО ТА ЯСЕЛЬНОГО ВІКУ	ДІТИ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ	ДІТИ ШКІЛЬНОГО ВІКУ	12-18
КРАПЛІ (питання точності)	?	?	?	?	-	-
РІДКА ЛІКАРСЬКА ФОРМА	++	++	+++++	+++++	+++	++
ЛІКАРСЬКА ФОРМА, ЩО СКЛАДАЄТЬСЯ З ВЕЛИКОЇ КІЛЬКОСТІ ЧАСТОК	+	++	++	++++	++++	+++++
ТАБЛЕТКИ	-	-	+	+++	++++	+++++
ЖУВАЛЬНІ ТАБЛЕТКИ	-	-	+	+++	+++++	+++++
ТАБЛЕТКИ, ЩО РОЗЧИНЯЮТЬСЯ В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ	-	+	++++	++++	+++++	+++++

52

© EMA 2012

Рецептура та лікарські форми для дітей і підлітків, передбачені ПДП

Результати розгляду перших ПДП:

- Педіатрична комісія вимагає більше нових форм, ніж пропонують фармацевтичні компанії:
- Перевага таблеток для розсмоктування та таблеток маленького розміру над рідкими лікарськими формами
- Нові (нижчі) дозування для молодших вікових груп
- Зміна концентрації ін'єкційних форм у зв'язку з питаннями, пов'язаними з переносністю або об'ємом (25 мл для недоношених немовлят!)
- Важливі питання, пов'язані з безпекою **ексципієнтів** (відома інформація щодо дорослих, але відсутні дані щодо дітей, особливо новонароджених)

© EMA 2012

Доклінічні дослідження, описані у ПДП

⇒ Необхідність у проведенні додаткових досліджень токсичності на ювенільних тваринах:

- Ознаки безпеки в дорослих тварин
- Відповідність віку та виду
- Механізм дії
- Вид? Доза?

⇒ обов'язкові умови для проведення клінічних випробувань за участю дітей (ICH)

© EMA 2012

Дослідження на ювенільних тваринах, описані у ПДП

- Перший перегляд у листопаді 2008 р. – травні 2010 р.
  3-поміж 97 ПДП: 14% вимагали внесення змін до плану запропонованих досліджень (нові дослідження, зміна виду і т.д.)
- Березень 2011 р. – грудень 2011 р.
  Дослідження на ювенільних тваринах були запропоновані в 19%, але вимагались у 25% ПДП.

⇒ переважно через необхідність залучення до досліджень новонароджених дітей і дітей грудного віку.

55

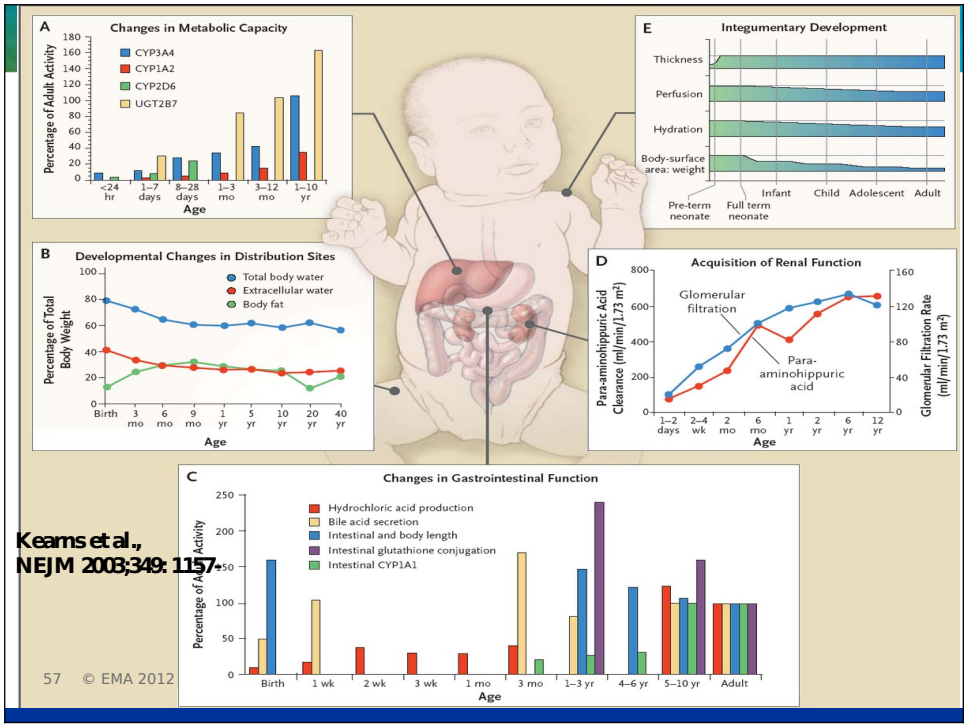
© EMA 2012

Загальні фармакологічні властивості та механізм дії, описані у ПДП

- Відомості про механізм дії лікарського засобу
- Вплив захворювання
- Недостатня кількість досліджень на моделях дитячих захворювань у тварин

→ зміна мішені, пов'язана з фізіологічним віком і розвитком

56



Kearns et al., NEJM 2003;349:1157-

 © EMA 2012

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

© EMA 2012

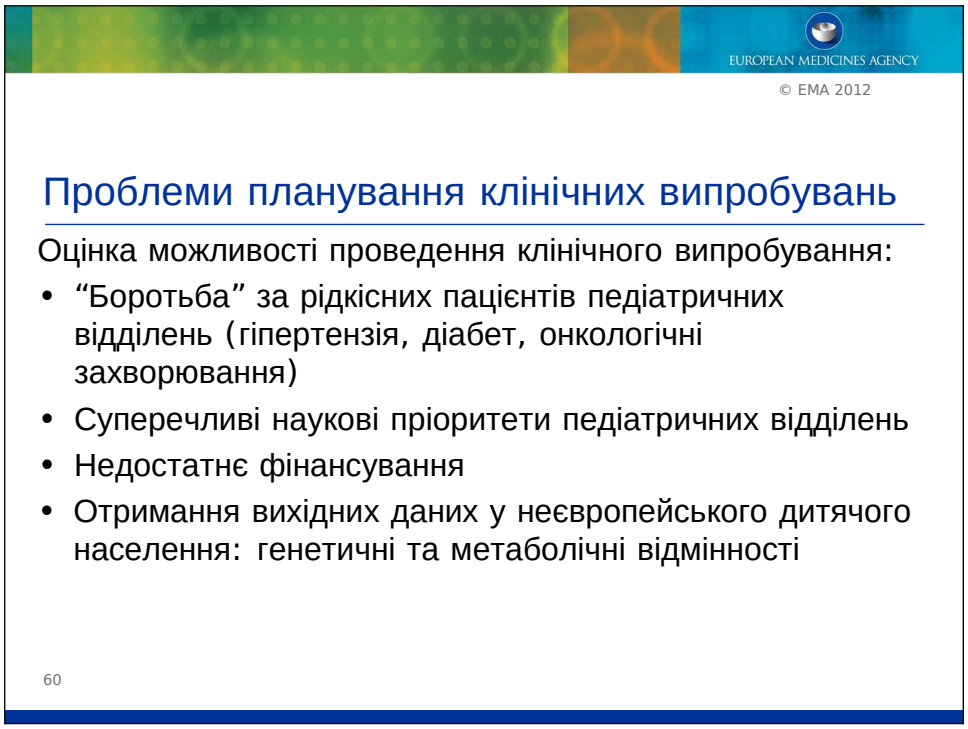
Клінічні дослідження: показники ефективності, описані у ПДП

- Критерії:
  - Релевантні та підтверджені показники результативності
  - Проспективні порівняльні дані (RCT)
  - Застосування препарату порівняння в дітей?

- Значення методу екстраполяції для запобігання недоцільним випробуванням:
  - Ефективність: так, за певних обставин,
  - Метод екстраполяції не застосовується щодо даних про безпечність

- З науковою гіпотезою та статистичним підтвердженням

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
Логічно припустити (діти в порівнянні з дорослими)
⇒ подібний перебіг захворювання?
 подібна реакція на втручання?
“НІ” НА ОБИДВА
“ТАК” НА ОБИДВА
Проведення ФК досліджень
Дослідження безпеки/ефективності
Логічно припустити подібну залежність відповіді від концентрації в дітей і дорослих?
НІ
НІ
ТАК
Чи існує ФД показник, за яким можна прогнозувати ефективність?
Проведення ФК досліджень для досягнення показників, подібних до показників дорослих
Проведення досліджень безпеки
ТАК
Проведення ФК/ФД досліджень для визначення залежності відповіді від концентрації з метою оцінки ФД показників
Проведення ФК досліджень для досягнення цільових концентрацій з урахуванням залежності відповіді від концентрації
Проведення досліджень безпеки
59
© EMA 2012


EUROPEAN MEDICINES AGENCY
© EMA 2012
Проблеми планування клінічних випробувань
Оцінка можливості проведення клінічного випробування:
• “Боротьба” за рідкісних пацієнтів педіатричних відділень (гіпертензія, діабет, онкологічні захворювання)
• Суперечливі наукові пріоритети педіатричних відділень
• Недостатнє фінансування
• Отримання вихідних даних у неєвропейського дитячого населення: генетичні та метаболічні відмінності
60

© EMA 2012

Клінічні дослідження: адаптивна методологія

- Велика кількість запитів на проведення наукових консультацій
- Низка узгоджених ПДП з використанням адаптивної методології
  - Зміна показників результативності (практично завжди “Ні”)
  - Зміна розміру вибірки (зазвичай “Так”, якщо початкові сумніви пов'язані, наприклад, з терапевтичним ефектом)
  - Зміна кількості досліджуваних доз (зазвичай “Так”) за умови достатньої статистичної потужності для прийняття рішень щодо решти популяції

61

© EMA 2012

Питання, пов'язані з показниками результативності, у ПДП

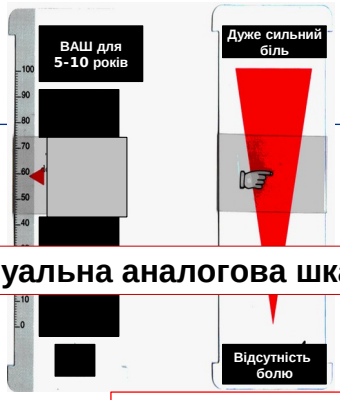
- Серцево-судинна система: діастолічний, а не систолічний артеріальний тиск при гіпертензії? – Відсутність показника, що вказує на серцеву недостатність?
- Діабет: глікогемоглобін чи гіпоглікіємія?
- М'язова дистрофія Дюшена: виживаність чи м'язова сила? – Неможливість проведення оцінки ходіння в дітей грудного віку
- Легенева гіпертензія в новонароджених: судинний опір чи ультрасонографія?
- Муковісцидоз: ОФП1?
- ЧАС до досягнення показника (можлива реєстрація показника через 10 років)

62

Показники результативності

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

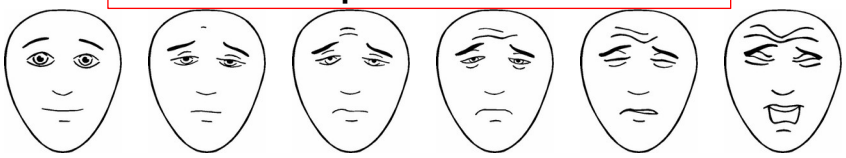
Джерело: G. Pons © EMA 2012



Візуальна аналогова шкала

Жетони

ШКАЛИ ОЦІНКИ БОЛЮ FPS-R



63

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

© EMA 2012

Методологія педіатричних випробувань у ПДП

(березень 2011 р. – грудень 2011 р.)

Метод	Запропонована кількість	%	Необхідна кількість	%	Загалом
Подвійно сліпе	70	*34*	+9	*15*	79
Сліпе	86	*42*	+22	*36*	101
Плацебо-контрольоване	55	*27*	+10	*16*	65
Порівняльне з групою активного контролю	38	*18*	+11	*18*	50
З групами активного і плацебо-контролю	3	*1*	+2	*1*	5

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
© EMA 2012

Клінічні дослідження з метою оцінки безпеки

- Коротко- та довготривала (>20 років?) безпечність
- Вплив на розвиток органів у кожній віковій групі
- Необхідний розмір бази даних з безпечності?
- Реєстрація результатів у плані управління ризиком після отримання схвалення за наявності сумнівів

65

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
© EMA 2012

Результати прийняття “Педіатричної” постанови через 5 років: ФАКТИ

- Публікація звіту (http://ec.europa.eu/health/documents/new_en.htm)
- Наукові дослідження лікарських засобів для дітей
- Наявність лікарських засобів для дітей
- Наявність інформації про лікарські засоби для дітей

66

© EMA 2012

Результати прийняття “Педіатричної” постанови через 5 років: ДОСЛІДЖЕННЯ

- Створення мереж, що включають наукові дослідження в галузі педіатрії: Європейська мережа досліджень в педіатрії при EMA (Enpr-EMA), включення до якої відбувається за умови високого рівня проведення досліджень, професійного досвіду, а також залучення пацієнтів і їхніх родин.
- 18 мереж, які відповідають усім вимогам якості
- ще 20 на шляху до виконання вимог…

- Щорічні зустрічі за участю представників EMA, мереж і фармацевтичної галузі (виробників лікарських засобів для використання в педіатрії)

© EMA 2012

Результати прийняття “Педіатричної” постанови через 5 років: ДОСЛІДЖЕННЯ

Відомості про випробування вносяться до загальноєвропейської бази даних (обов'язкова реєстрація усіх інтервенційних випробувань за участю людини з принаймні однією клінічною базою на території ЄС і будь-яких педіатричних досліджень, включених до ПДП). При цьому гарантується вільний доступ до інформації, пов'язаної з протоколами досліджень, даних щодо поточних робіт і отриманих результатів.

Недоліки: неможливість гарантувати абсолютну достовірність даних!

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Результати прийняття “Педіатричної” постанови через 5 років: ДОСЛІДЖЕННЯ В ПЕДІАТРІЇ

© EMA 2012

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
N пед. досліджень	253	315	351	341	401	379	360
N у ПДП	1	0	1	4	12	22	70
% досліджень у ПДП/загальна к-сть досліджень	-	-	-	*1%*	*3%*	*6%*	*19%*
Загальна к-сть досліджень в ЄС	3327	3951	4730	4506	4411	4019	3622
% пед. досліджень/ загалом	*7,6%*	*8%*	*7,4%*	*7,6%*	*9,1%*	*9,4%*	*9,9%*

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Результати прийняття “Педіатричної” постанови через 5 років: ДОСЛІДЖЕННЯ В ПЕДІАТРІЇ

© EMA 2012

N досліджуваних	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Недоношені немовлята	0	0	0	207	36	2290
Новонароджені	0	0	0	64	42	1051
Діти грудного та ясельного віку	330	0	15	54	184	2465
Діти	1910	150	1178	940	1248	9345
Підлітки	136	85	1129	1543	1600	8369
*N досліджень**	*254*	*285*	*305*	*332*	*321*	*272*

** N за винятком випробувань із застосуванням вакцин та імунологічних досліджень*

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Результати прийняття “Педіатричної” постанови через 5 років: ДОСЛІДЖЕННЯ В ПЕДІАТРІЇ

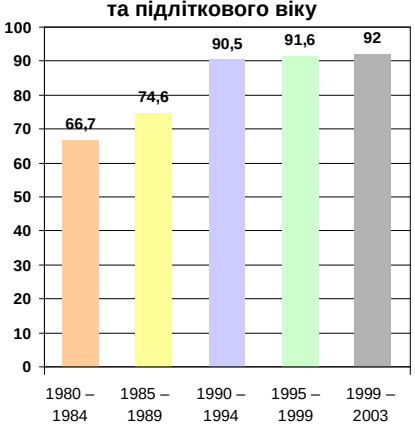
© EMA 2012

N припинених досліджень	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Будь-які причини	2	10	15	18	27	18	22	1
Якість ДЛЗ	0	0	0	0	0	0	0	0
Недостатня ефективність	0	1	1	0	3	3	2	0
Нерозпочаті дослідження	0	5	3	6	9	4	6	0
Безпечність	1	0	1	2	1	2	0	0
Інше	2	10	15	17	24	13	12	1

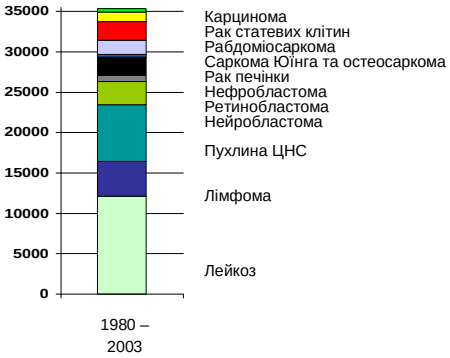
EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Участь у випробуваннях препаратів для лікування онкологічних захворювань у дітей і підлітків (напр., у Німеччині)

Співвідношення пацієнтів дитячого та підліткового віку



Загальна к-сть зареєстрованих пацієнтів дитячого та підліткового віку



Німецький реєстр дитячих онкологічних захворювань, 2004 р.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

© EMA 2012

Результати прийняття “Педіатричної” постанови через 5 років: НАЯВНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

- Перші реєстраційні свідоцтва на лікарські засоби (нові лікарські речовини) за педіатричними показаннями
- Нові педіатричні показання зареєстрованих препаратів
- Нові лікарські форми зареєстрованих препаратів

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

 ©EMA

Лікарські засоби для дітей за централізованою процедурою ЕМА: МИНУЛЕ

~10 педіатричних показань на рік

Педіатричні показання

Відсутність інтересу для

Потенційні педіатричні показання

289 лікарських речовин, до січня **2006 р.**

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Результати прийняття “Педіатричної” постанови через 5 років: НАЯВНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

© EMA 2012

N централізованих/ загальна к-сть РС N загальнонац.	2007	2008	2009	2010	2011	Загалом
Нові РС з педіатричними показаннями	10/39	6/25	7/41 2	2/17 0	6/30 1	31/152 **34**
Нові педіатричні показання	7/17 5	6/28 4	8/31 11	3/21 7	15/31 6	39/128 **82**
Педіатричні лікарські форми	3/21 1	1/15 1	2/28 2	2/23 3	7/21 2	15/109 **26**

Від 30 до 50% нових показань і лікарських форм є безпосереднім результатом виконання вимог “Педіатричної” постанови.

75

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

© EMA 2012

Результати прийняття “Педіатричної” постанови через 5 років: НАЯВНІСТЬ ІНФОРМАЦІЇ

- **Обов'язкове представлення даних, отриманих у педіатричних дослідженнях**

Інформація, зібрана в рамках
- минулих педіатричних досліджень (проведених до 2007 р.)
- та нових педіатричних досліджень упродовж 6 місяців з моменту їх завершення (після 2007 р.)

- 18000 раніше складених звітів стосовно педіатричних досліджень на веб-сторінці EMA (17506 записів)
- Поточна реєстрація даних щодо нових випробувань (EudraCT)

76

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

© EMA 2012

Результати прийняття "Педіатричної" постанови через 5 років: НАЯВНІСТЬ ІНФОРМАЦІЇ

Реєстрація дослідження	2008-2011	N препаратів	Зміни в інформації про препарат
Минулі дослідження EMA	55	61	**12**
Минулі дослідження Загальнонац. (усі)	994 (~18000)	89* 2175	**53**
Нові дослідження EMA	55	68	**15**
Нові дослідження Загальнонац.	124	?	**7**

*Тільки завершена оцінка

Дані стосовно понад 2000 лікарських засобів, які вивчались у педіатричних дослідженнях, ніколи не надавались до європейських дозвільних інстанцій.

77

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

© EMA 2012

Результати прийняття "Педіатричної" постанови через 5 років: ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ

Зміни в результаті розгляду	2007	2008	2009	2010	2011	Загалом
Застосування (EMA) Застосування (загальнонац.)	14 15	14 12	16 14	15 8	20 26	*79* *75*
Результати досліджень (EMA)	11	12	11	23	20	*77*
Безпечність (EMA)	8	11	20	-	28	-
Інша інформація*	7	13	17	36	50	*127*
Дослідження з нег. результатами	-	0	1	2	2	*5*

78

*Включаючи відомості про відмови та перенесення термінів

© EMA 2012

ВИСНОВКИ

- Доказова медицина вимагає проведення досліджень на дітях, за участю дітей.
- На нас покладається спільна відповідальність за проведення педіатричних досліджень з дотриманням етичних принципів, а також моральний обов'язок розвивати науку.
- Високоякісні наукові дослідження з дотриманням етичних принципів – це обґрунтовані з наукової точки зору дослідження, результати яких мають велике значення для лікування дітей.
- Повага до етичних принципів і належний захист дітей

79

© EMA 2012

ВИСНОВКИ

- Обмін інформацією дозволяє уникнути проведення недоцільних досліджень.
- Існує необхідність у стимулюванні педіатричних досліджень, оскільки це приносить результати:
- Проводиться більше якісних наукових досліджень, з'являється більше лікарських засобів з необхідною інформацією, відповідними лікарськими формами та рецептурою.
- Задля дітей по всьому світі…

80

©EMA 2012

© EMA 2012

Посилання / додаткові слайди

© EMA 2012

Країни-члени ЄС

Австрія, Бельгія, Болгарія, Великобританія, Греція, Данія, Естонія, Ірландія, Італія, Іспанія, Кіпр, Латвія, Литва, Люксембург, Мальта, Нідерланди, Німеччина, Польща, Португалія, Румунія, Словаччина, Словенія, Угорщина, Фінляндія, Франція, Чехія, Швеція

Країни ЄЕЗ-ЄАВТ: Норвегія, Ісландія, Ліхтенштейн

Країна, що готується до вступу: Хорватія у 2013 р.

Кандидати: Туреччина, Колишня Югославська Республіка Македонія, Чорногорія, Ісландія

© EMA 2012

Педіатрична комісія

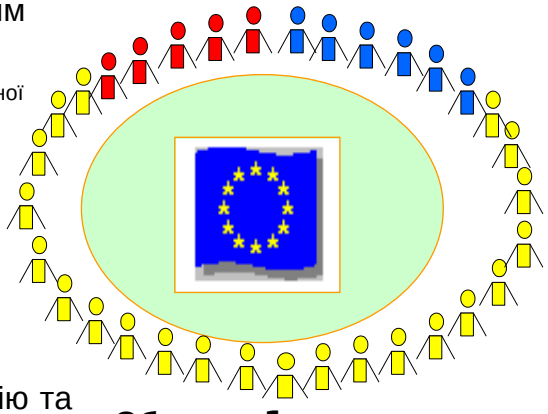
27 членів (з почерговим головуванням)

у т.ч. 5 представників Реєстраційної комітету (CHMP)

3 працівники охорони здоров'я

3 представники пацієнта

2 члени, що представляють Норвегію та Ісландію



Обрання 1 голови

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

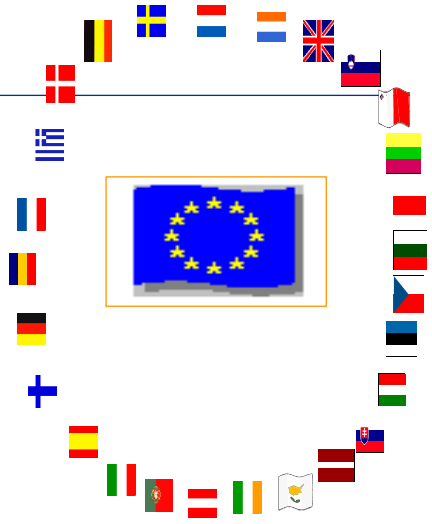
© EMA 2012

•Неонатологія, дитячі серцево-судинні хвороби, імунологія, трансплантологія, респіраторні хвороби, ВІТ, вакцинація, ~~фармакологія, фармакокінетика~~, гематологія, онкологія, ендокринологія та діабет, підліткові хвороби, фармакологічний нагляд, інфекційні захворювання, гастроентерологія та дієтологія, загальна педіатрія, етичні аспекти, методологія

• Лікарські форми (додаткова група експертів)

•Доклінічні токсикологічні дослідження (додаткова група експертів)

• Інші лікарі (для дорослих)



85

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

© EMA 2012

Структура заяви на реєстрацію ПДП (технічна частина)

- Розділ A: Нормативно-правова частина із зазначенням захворювання / показання
- Розділ B: Цільові захворювання / показання та потреби
- Загальна фармакологія
- Клінічна обґрунтованість за віковими групами / підгрупами (із зазначенням частоти)
- Переваги препарату над існуючими альтернативами
- Розділ C: Запит на тимчасове скасування умов
- Розділ D: Огляд наявних даних і план розробок
- Якість
- Доклінічні дослідження
- Клінічні дослідження (± схематичний план управління ризиком)
- Розділ E: Терміни, запит на перенесення термінів

86

© EMA 2012

Суттєва терапевтична користь – ЄС (1/2)

(a) Обґрунтоване очікування безпечності та ефективності зареєстрованого або нового препарату для лікування дітей за відсутності на ринку лікарського засобу, схваленого для застосування в педіатрії;
(b) Очікування більшої ефективності препарату за педіатричними показаннями в порівнянні з наявними препаратами стандартної терапії при лікуванні, діагностуванні або профілактиці того чи іншого захворювання;
(c) Очікування вищих показників безпечності з урахуванням побічних реакцій та потенційних помилок у використанні препарату за педіатричними показаннями в порівнянні з наявними препаратами стандартної терапії при лікуванні, діагностуванні або профілактиці того чи іншого захворювання;
(d) Удосконалення схеми лікування або способу застосування (кількість застосувань на добу, пероральний прийом в порівнянні з внутрішньовенним уведенням, менша тривалість лікування), що веде до підвищення показників безпечності, ефективності та відповідності вимогам;

87

© EMA 2012

Суттєва терапевтична користь – ЄС (2/2)

(e) Наявність нової прийнятної з клінічної точки зору лікарської форми, що відповідає віку;
(f) Наявність нових значущих з клінічної точки зору медичних даних, що дозволяють використовувати лікарський засіб у педіатрії з підвищенням показників ефективності або безпечності лікарського засобу при застосуванні за педіатричними показаннями;
(g) Інший механізм дії з потенційною перевагою при застосуванні в педіатрії з урахуванням показників ефективності та безпечності;
(h) Існуючі методи терапії не задовольняють потреби, та існує необхідність у розробці альтернативних методів з більш сприятливим співвідношенням користі та ризику;
(i) Очікуване покращення якості життя дитини.

88

© EMA 2012

Зміст рекомендацій етичного характеру (1/3)

Етичні принципи та основні права

Юридичний контекст, визначення та глосарій

Процес отримання інформованої згоди у дорослих і дітей*

Склад комісії з питань етики, яка контролює проведення педіатричних досліджень

Методологія клінічних випробувань у педіатрії

Зведення до мінімуму відчуття болю, пригнічення та страху*

Управління ризиком і контроль ризику*

Користь і показники користі

© EMA 2012

Зміст рекомендацій етичного характеру (2/3)

Аналізи з урахуванням віку/маси тіла, забір зразків крові

Дослідження за участю здорових дітей, вакцинація

Плацебо*

Дитячі лікарські форми для використання в педіатричних дослідженнях

Захист особистих даних

Недоцільні повторні випробування

Побічні реакції та звітність

Мотивація в порівнянні з компенсацією, передбаченою для дітей

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
© EMA 2012

Зміст рекомендацій етичного характеру (3/3)

Страхування

Випробування за участю дітей за межами ЄС

Недотримання етичних принципів і вимог GCP

Додаток 1: Відповіді країн-членів на питання анкети

Додаток 2: Перелік питань для досліджень за участю дітей і підлітків

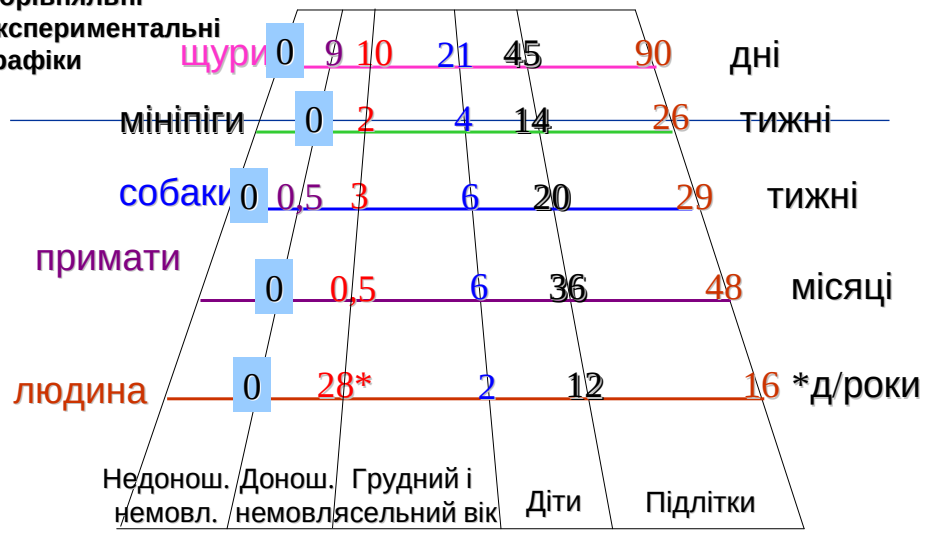
Додаток 3: Інформація для інформованої згоди

Додаток 4: Приклади ступенів ризику

Посилання за розділами

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
© EMA 2012

Порівняльні експериментальні графіки



Джерело: B. Silva-Lima, EMA

Перелік абревіатур

© EMA 2012

AAP: Американська академія педіатрії

BPCA: Закон США “Про якісні фармацевтичні засоби для дітей”

CHMP: Комісія з лікарських препаратів для застосування в людини (ЄС)

EMA: Європейське агентство з лікарських препаратів (раніше EMEA)

EUDRACT: Європейська база даних щодо клінічних випробувань

EUDRAVIGILANCE: база даних шодо побічних реакцій (під час клінічних випробувань і в післяреєстраційний період)

FDAAA: постанови FDA щодо внесення поправок 2008 р.

FDAMA: Акт “Про модернізацію”, прийнятий FDA у 1997 р.

FDASIA: Акт “Про безпеку та інновації”, прийнятий FDA у 2012 р.

GCP: Належна клінічна практики

93

Abbreviations

© EMA 2012

ICH: Міжнародна конференція з гармонізації (ЄС, США, Японія)

MA(A) = PC: реєстраційне свідоцтво (заява), видане (подана) в ЄС

MS: країни-члени

NDA: заява на реєстрацію нового препарату (США)

NRA: державний орган охорони здоров'я

PeRC: Комісія з оцінки педіатричних досліджень (США)

PD = ФД: фармакодинаміка

PIP = ПДП: план дослідження в педіатрії (ЄС)

PK = ФК: фармакокінетика

PREA: Закон “Про обов'язковість педіатричних досліджень”

R&D: науково-виробничий

SA: наукова консультація

WR: письмовий запит (США)

94

© EMA 2012

Посилання

Етичні аспекти досліджень у педіатрії:

FDA: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=50&showFR=1&subpartNode=21:1.0.1.1.19.4

EMA:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000302.jsp&murl=menus/special_topics/special_topics.jsp&mid=WC0b01ac058002d4ea

Канада: Best Practices for Research involving children and Adolescents - Genetic, Pharmaceutical, Longitudinal and Palliative Care Research. Julie SAMUËL, Lee BLACK, Denicse AVARD, Bartha Maria KNOPPERS. 2009

95

© EMA 2012

Посилання

Веб-сторінка EMA: WWW.EMA.EUROPA.EU (розділ “Лікарські засоби для дітей”)

База даних колишніх досліджень (стаття 45):

http://art45-paediatric-studies.ema.europa.eu/clinicaltrials/search.php

База даних клінічних досліджень:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/

96