

Актуальные вопросы проведения клинических исследований с участием несовершеннолетних

Д.К.Карачунская

ст. менеджер по клиническим исследованиям Pfizer

***Ассоциация Международных Фармацевтических
Производителей (AIPM)***

Всероссийская конференция «Реальный путь от научных разработок до лекарственных средств»

Москва, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2 ноября 2017

Глобальная проблема недостатка лекарств, одобренных для применения в педиатрии

Назначение препаратов off-label в педиатрической популяции

48% (Schirm E et al., Acta Paediatrica, 2003)

50% (Conroy S et al., BMJ, 2000)*

11-80% (Pandolfini C, Bonati M, Eur J Pediatr, 2005)

Недостаточное количество педиатрических лекарственных форм ведет к:*

Модификации лекарственной формы (разламывание)

Изменению пути введения (per os вместо в/в)

Приготовлению препаратов ex tempore => вероятность ошибочной дозировки

Как следствие - повышенный риск нежелательных реакций

*5 -year Report to the European Commission EMA/428172/2012

Причины малого количества клинических исследований в педиатрии

К исследованиям с участием детей предъявляются более жесткие регуляторные требования относительно методологии и этики

Более высокая стоимость и длительность педиатрических исследований по сравнению с аналогичными исследованиями у взрослых пациентов

Низкий коммерческий интерес. Относительно малая доля рынка ЛС для детей при высоких затратах на их разработку

Настороженное отношение общества к клиническим исследованиям с участием детей

Особенности исследований у детей

Дети - это НЕ маленькие взрослые и педиатрические исследование - это НЕ маленькие исследования во взрослой популяции

Требуется письменное согласие ребенка, а не только родителей

Отсутствие здоровых добровольцев

Ограниченное количество биобразцов

Витальные и лабораторные показатели различаются в зависимости от возраста

Использование плацебо всегда вызывает вопросы

Предварительные данные по безопасности у взрослых перед началом исследований у детей

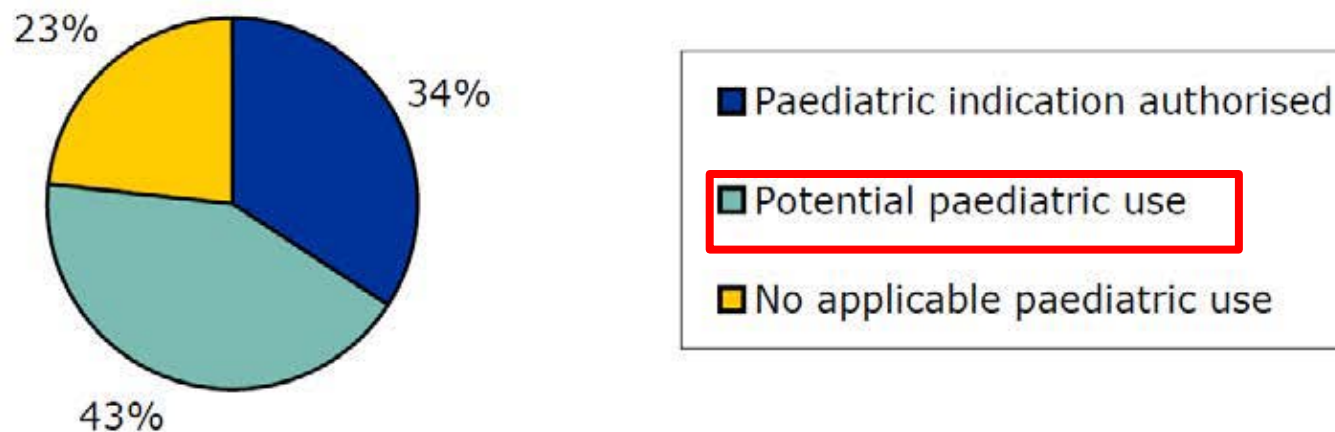
Оказываемое влияние на рост и развитие

Исследования численно меньше, но логистически более сложные

Предпосылки разработки закона о ЛС для применения в педиатрии (Евросоюз)

Наличие педиатрических показаний у ЛС,
зарегистрированных ЕМА на декабрь 2006

Centrally authorised medicines (December 2006, N=317)



Source: EMA analysis of SmPCs in the authorised conditions.

Цитировано по: 5 -year Report to the European Commission EMA/428172/2012

**У 43% ЛС, зарегистрированных ЕМА до 2007 г.
потенциал применения в педиатрии не был реализован**

Законодательство Евросоюза о ЛС для применения в педиатрии

**Постановление № 1901/2006
Европейского Парламента и Совета
от 12 декабря 2006 г.**

**О лекарственных средствах для применения в
педиатрии.**

**(REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF
THE COUNCIL of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use)**

вступил в силу в странах Евросоюза 26 января 2007

EU Paediatric Regulation¹

Entered into force on 26 January 2007

The objective of the Paediatric Regulation is to improve the health of children in the European Union (EU) by:

- facilitating the development and availability of medicines for children from birth to less than 18 years,
- ensuring that medicines for use in children are of high quality, ethically researched, and authorised appropriately,
- improving the availability of information on the use of medicines for children, without:
 - subjecting children to unnecessary trials,
 - or delaying the authorisation of medicinal products for use in adults.



Цели принятия педиатрического законодательства ЕС

- ☐ Увеличить количество наименований ЛС, официально одобренных для применения у детей
- ☐ Обеспечить разработку детских лекарств путем интегрирования педиатрических исследований в общую программу разработки нового ЛС
- ☐ Получить научно обоснованные данные об использовании ЛС у детей различных подгрупп
- ☐ В перспективе - укрепление здоровья детей за счет увеличения доступности ЛС, разработанных специально для использования в педиатрии

Данные цели должны достигаться

БЕЗ исследований на детях без научной необходимости

БЕЗ задержки получения регистрации ЛС для взрослых



Обязательства разработчика нового ЛС

Разработка ЛС по педиатрическим показаниям должна быть включена в программу разработки данного ЛС

При подаче заявки на регистрацию:

- ☐ Новые, незарегистрированные ЛС
- ☐ Зарегистрированные ЛС:
 - ☐ По новым показаниям (включая показания для детей)
 - ☐ Новых лекарственных форм
 - ☐ новых способов введения
- ☐ требуется подача результатов исследований по применению препарата у детей, проведенных с соответствие с утвержденным PIP (или предоставление deferral or waiver)
- ☐ PIP должен быть утвержден в ЕМА ДО подачи препарата на регистрацию по применению у взрослых.



Поощрение разработчика ЛС для применения в педиатрии

Для новых и зарегистрированных ЛС:

Продление на 6 мес. срока патентной защиты
(Supplementary Patent Certificate, SPC)

- применимо даже в случае, если педиатрические показания не были одобрены ЕМА

Предоставляется в случае:

- Соответствия утвержденному PIP (объем исследований и сроки их проведения)
- ЛС регистрируется во всех странах Евросоюза
- Информация о результатах исследований у детей включена в Инструкцию по применению ЛС

Для ЛС, утративших патентную защиту:

10 лет патентной защиты по педиатрическим показаниям
(2 - продажи + 8 - эксклюзивность данных)

(Paediatric Use Marketing Authorisation, PUMA)



План Педиатрических Исследований (Pediatric Investigation Plan, PIP)

- ☐ PIP- обязательная составная часть программы разработки нового ЛС.

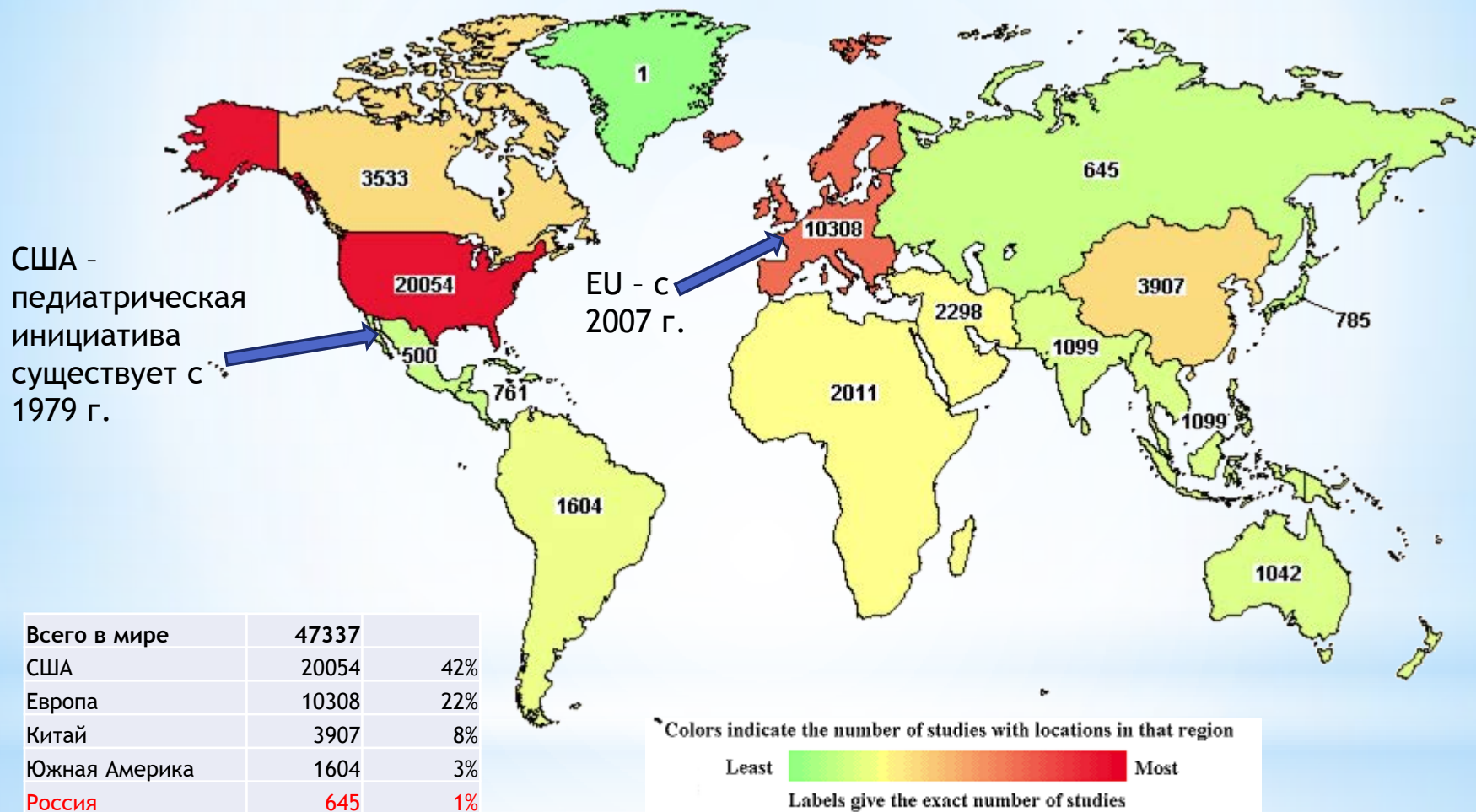
Обеспечивает получение данных, на основании которых ЛС может быть одобрено для применения в педиатрии

- ☐ PIP проходит согласование с педиатрическим комитетом ЕМА
- ☐ ЕМА предоставляет бесплатное научное консультирование
- ☐ Выполнение PIP является обязательством компании-разработчика ЛС

- ☐ PIP должен охватывать все возрастные группы детей от 0 до 18 лет
(если применимо и с учетом медицинской необходимости)

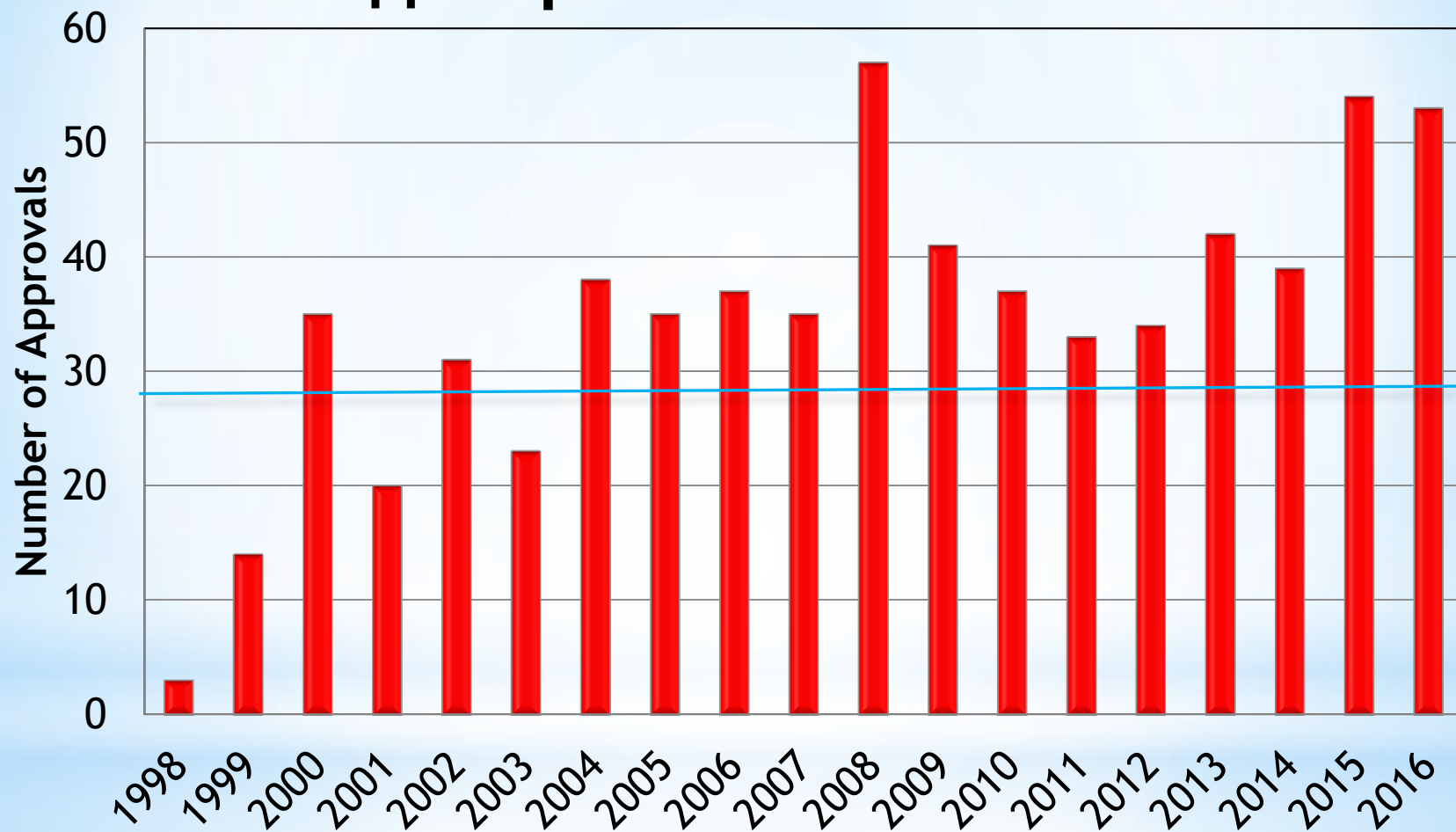


количество клинических исследований с участием детей в странах мира (на окт.2016)*



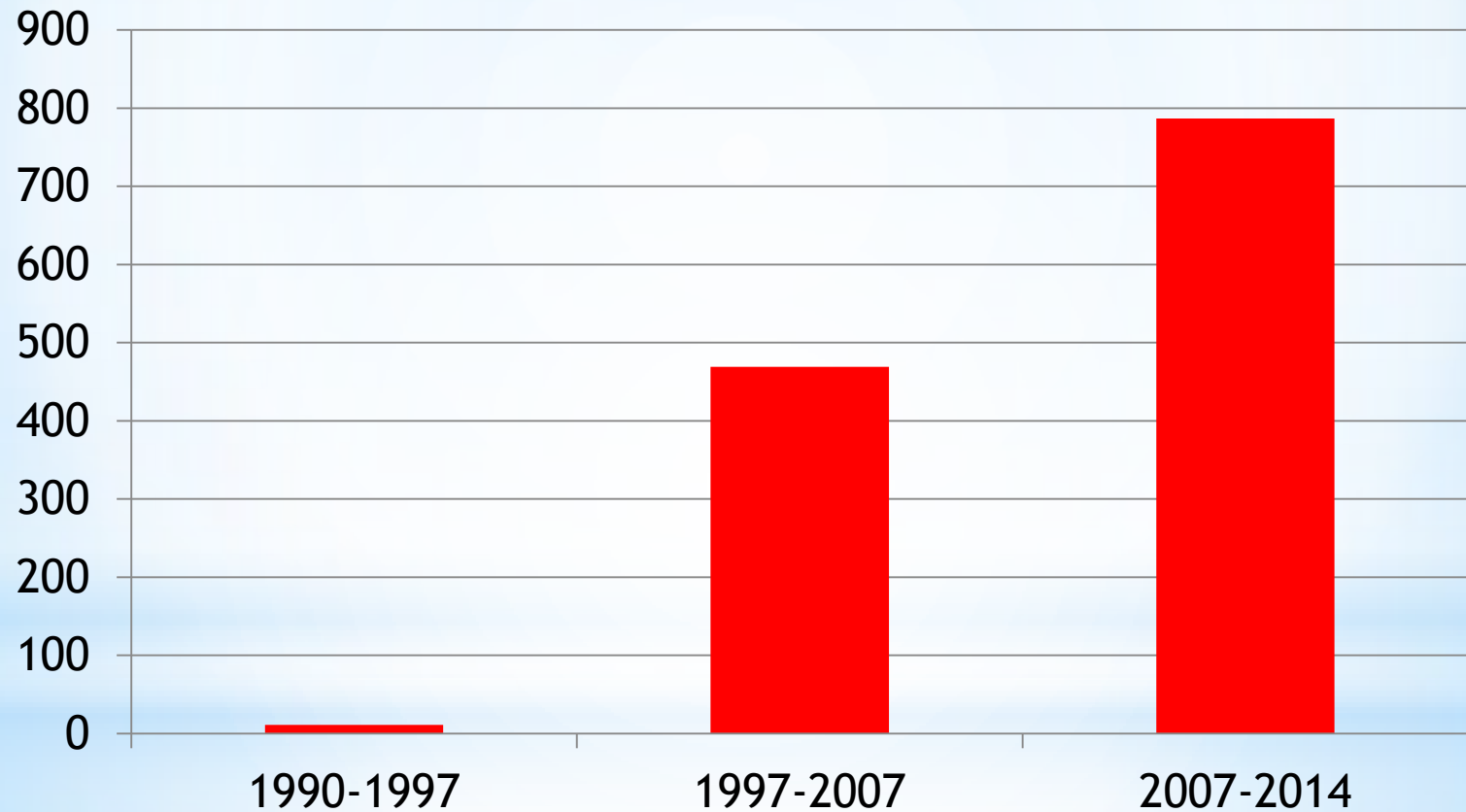
* www.clinicaltrials.gov, (пациенты 0-17 лет, все исследования)

Регистрация препаратов для применения в педиатрии FDA 1998-2016



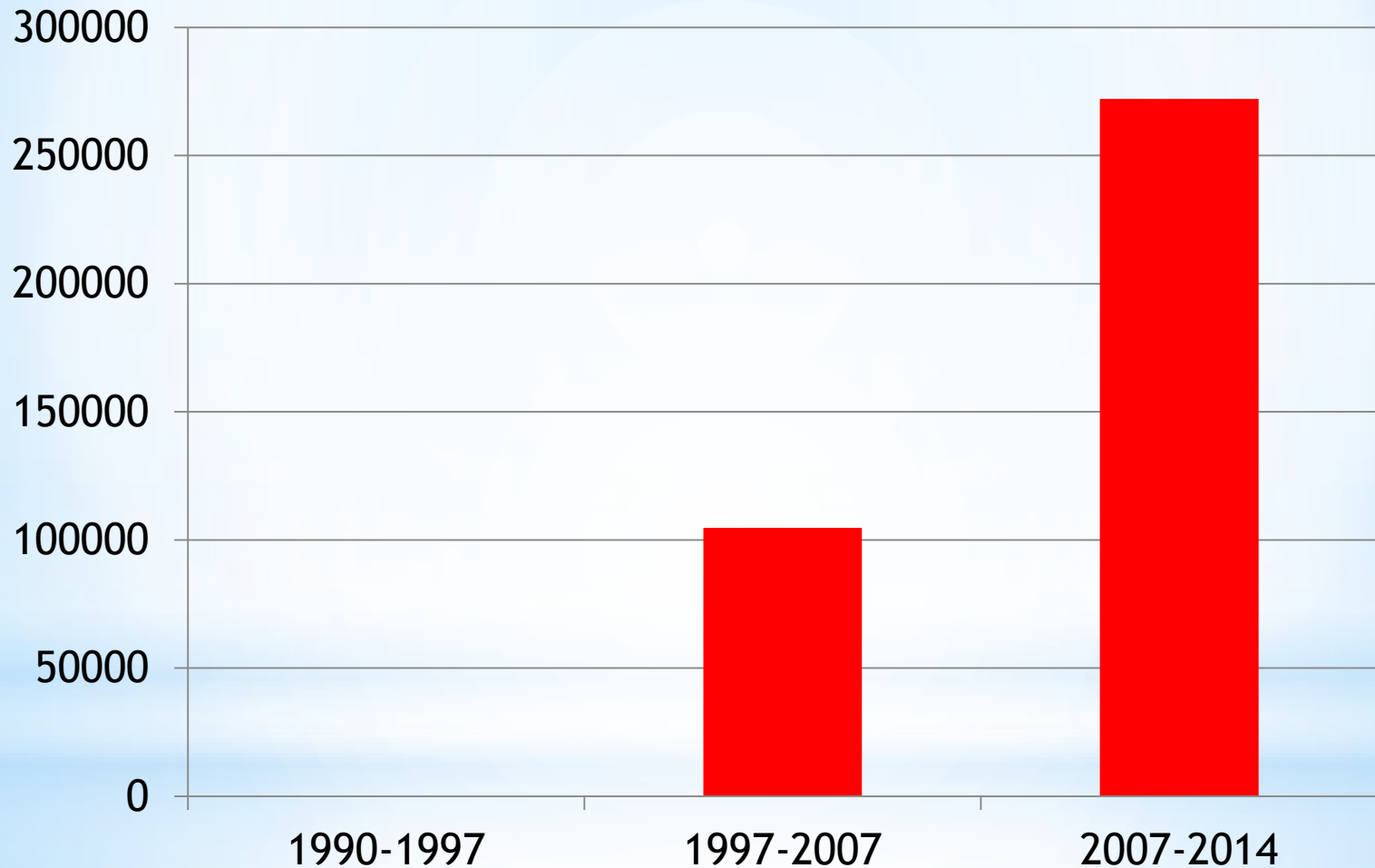
*Lynne Yao, M.D.
Director, Division of Pediatric and Maternal Health U.S. FDA
September 27, 2017

Количество законченных исследований в педиатрии



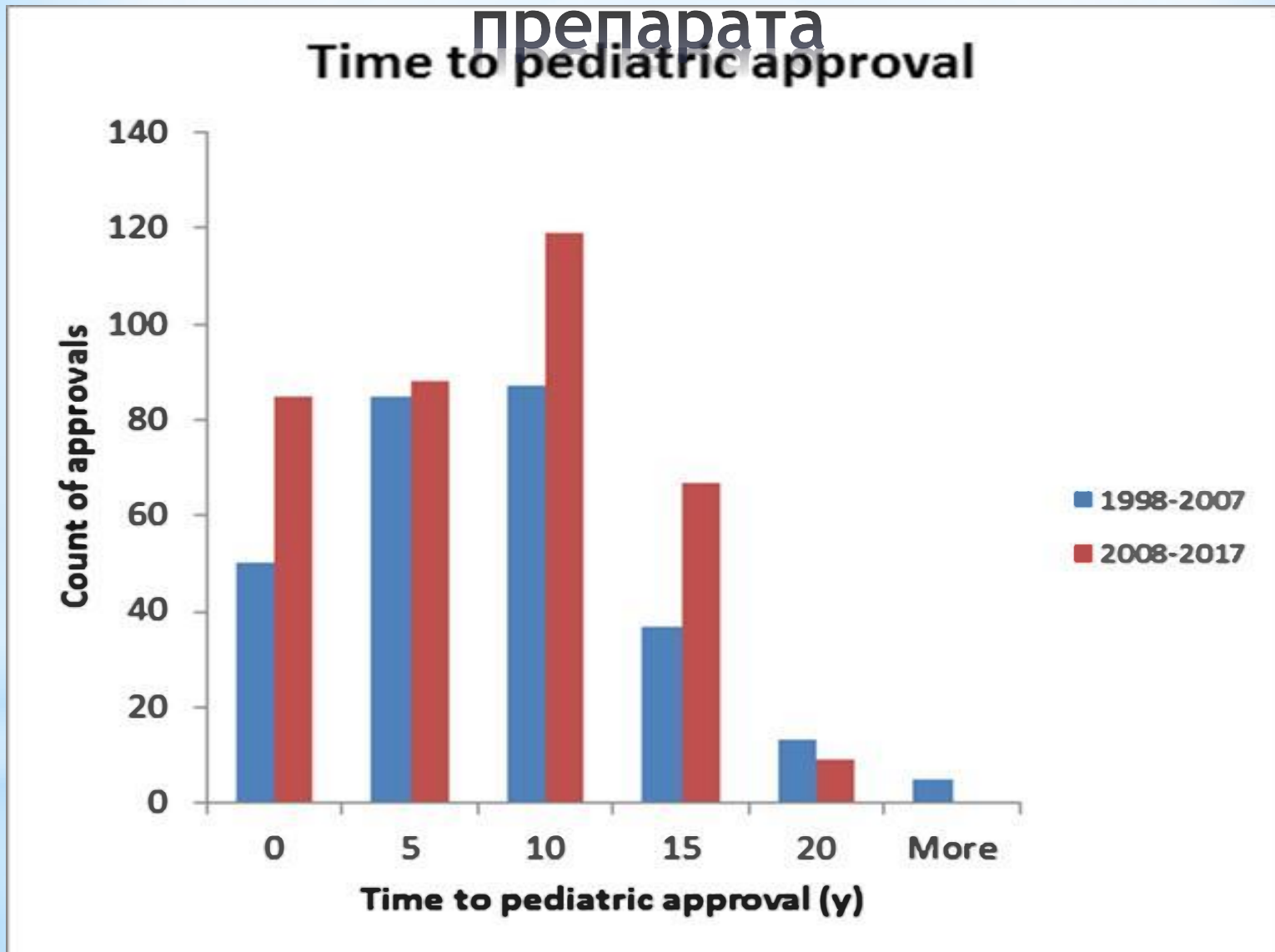
*Lynne Yao, M.D.
Director, Division of Pediatric and Maternal Health U.S. FDA
September 27, 2017

Количество детей, включенных в исследования



*Lynne Yao, M.D.
Director, Division of Pediatric and Maternal Health U.S. FDA
September 27, 2017

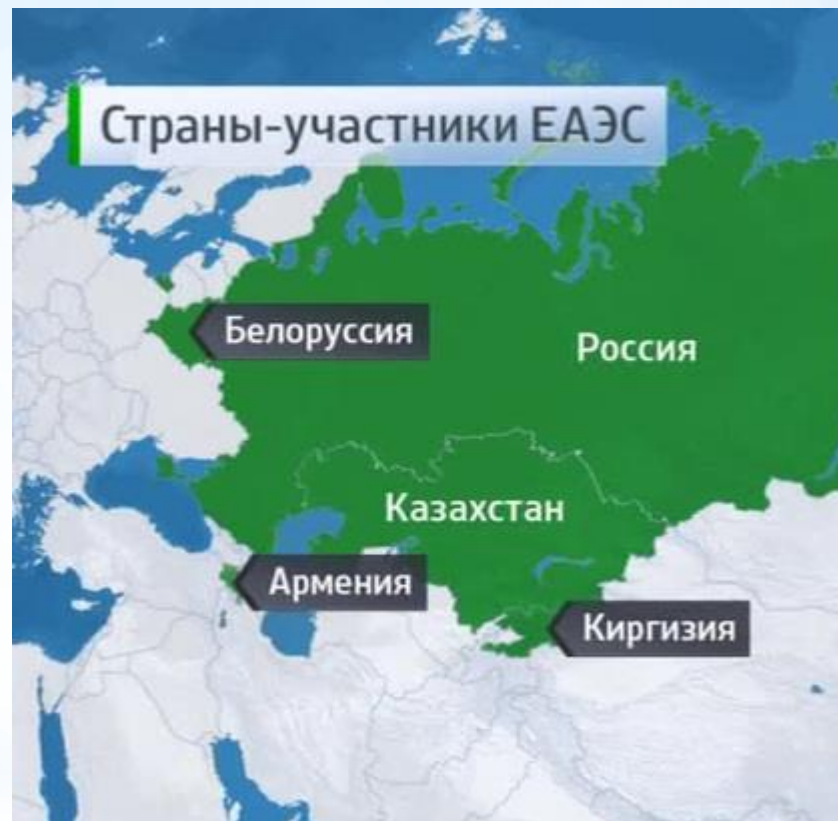
Срок до регистрации педиатрического препарата



*Lynne Yao, M.D.
Director, Division of Pediatric and Maternal Health U.S. FDA
September 27, 2017

Количество клинических исследований (КИ) с участием детей в странах ЕАЭС (окт. 2017)*

Россия	506
Беларусь	22
Казахстан	4
Армения	3
Киргизия	2



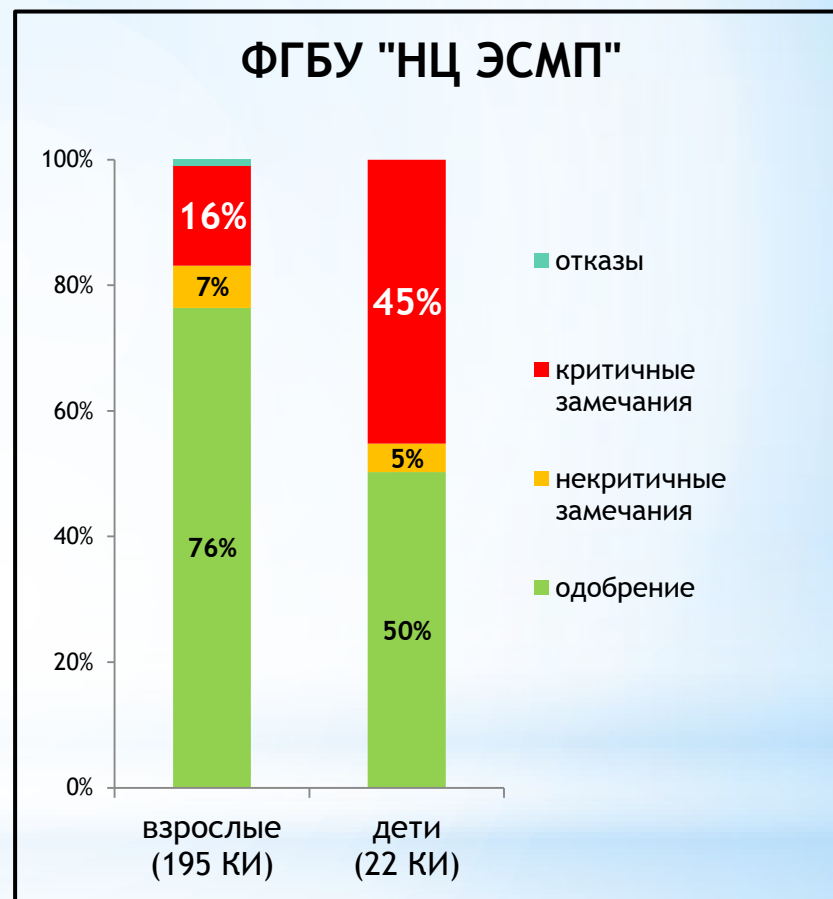
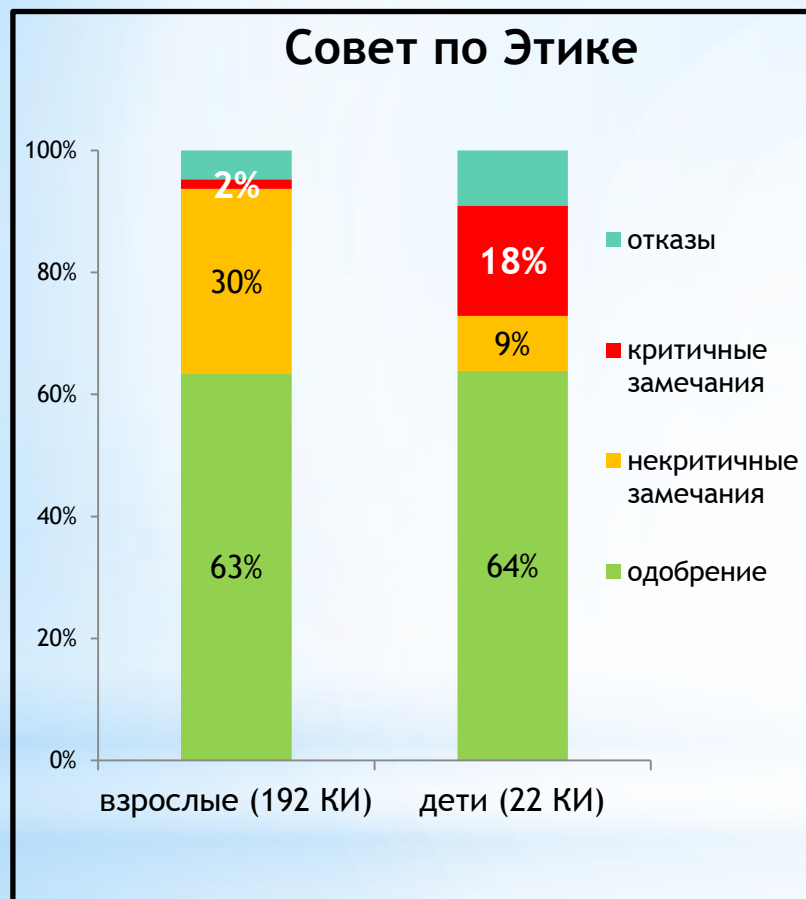
* www.clinicaltrials.gov, (пациенты 0-17 лет, интервенционные индустриальные исследования)

Регулирование клинических исследований с участием детей в России

- ☐ Федеральный закон «**Об обращении лекарственных средств**» от 12.04.2010 №61-ФЗ - ст. 43 (5,6) - проведение КИ с участие в качестве пациентов детей
- ☐ - Федеральный закон «**Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации**» от 21.11.2011 №323-ФЗ - ст. 20 - согласие родителя на медицинское вмешательство у несовершеннолетних. Ст 54 - права несовершеннолетних в сфере охраны здоровья
- ☐ **Семейный кодекс РФ** - ст. 65 (2) - совместное участие родителей в принятии решений. ст.57 - право ребенка выразить свое мнение
- ☐ Федеральный закон «**О внесении изменений в Федеральный Закон «Об обращении лекарственных средств**» №313-ФЗ от 22.10.2014» - «педиатрическая» поправка к ст. 43 п. 5 Закона №61-ФЗ
- ☐ Приказ Минздрава РФ «**Об утверждении правил надлежащей клинической практики**» №200н от 01.04.2016
- ☐ Постановления Правительства РФ, Приказы Минздрава РФ, Национальные стандарты и руководства



Статистика результатов экспертиз МЗ РФ заявок на проведение клинических исследований*



* Информационно-аналитический анализ Ассоциации Организаций по Клиническим Исследованиям (АОКИ), 1.07.2016-30.06.2017

Акты Евразийской экономической комиссии по вопросам регулирования общих рынков ЛС в рамках ЕАЭС на 2017-2019г* (педиатрия)

(1 из 3)

№17. Проект Руководства по клиническому изучению лекарственных препаратов в детской популяции

На основе Документа Евросоюза
ЕМА/129698/2012, 19.03.2013

Концепция экстраполяции данных по эффективности и безопасности в разработке лекарств

“Обоснование для экстраполяции данных - избежать исследований на целевой популяции , в которых нет необходимости, учитывая этический аспект...
Экстраполяция данных со взрослых на детей - является типичным примером, экстраполяция может быть применена и в других областях, например между различными возрастными группами (старшие и младшие возрастные группы)

* Евразийская экономическая комиссия. Распоряжение №43 от 02 мая 017, приложение.



Акты Евразийской экономической комиссии по вопросам регулирования общих рынков ЛС в рамках ЕАЭС на 2017-2019г (педиатрия)

(2 из 3)

№12. Проект Руководства по проведению исследований лекарственных средств у доношенных и недоношенных новорожденных

На основе Документа Евросоюза:
ЕМЕА/536810/08, 29.06.2009

Руководство по исследованию лекарственных препаратов у доношенных и недоношенных новорожденных

“Руководство посвящено требованиям к дизайну и проведению клинических исследований у недоношенных и доношенных детей с использованием лекарственных препаратов, предназначенных для данной популяции. Руководство содержит информацию об анатомическом и функциональном созревании систем организма.”



Акты Евразийской экономической комиссии по вопросам регулирования общих рынков ЛС в рамках ЕАЭС на 2017-2019г (педиатрия)

(3 из 3)

№13. Проект Руководства по определению возможности использования лекарственной формы в педиатрической практике или на ограниченной части педиатрической популяции

На основе Документа Евросоюза
ЕМЕА/CHMP/PEG/194810/2005
28.07.2006

Руководство «Лекарственные формы выбора для педиатрической популяции»

“Цель документа - помощь в разработке лекарственных форм для пригодных для использования в педиатрии, включая новорожденных, младенцев и детей всех возрастов...”»

Перспективы развития в России

- * - Поддержка и понимание государства и общества
- * - Достаточное количество подготовленных центров в разных терапевтических областях
- * - Подготовка исследователей и главных исследователей: планирование, проведение, контроль



Спасибо за внимание!

