Клинические исследования в педиатрии
Проблемы, пути решения

Зав. кафедрой, академик РАН Намазова-Баранова Л.С.,
профессор кафедры Турти Т.В.

Кафедра факультетской педиатрии педиатрического факультета
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Москва 2017

Актуальность проведения клинических исследований в педиатрии

По данным экспертов ВОЗ и Европейской комиссии:

- **для 75% детских болезней не существует специальных детских препаратов**
- **45 – 20 % препаратов, используемых в педиатрии, не разрешены к применению у детей или назначаются не по «разрешенным показаниям» («off-label»).**
- **мало данных по безопасности применения препаратов у детей**
- **недостаточно специфических педиатрических лекарственных форм**
- **разрешенное использование некоторых потенциально эффективных препаратов у детей необоснованно откладывается на неопределенные сроки.**
- **по данным многочисленных обзоров, в инструкциях по применению лекарственных средств, приблизительно в 80% случаев отсутствуют рекомендации по их использованию в различные периоды детского возраста**
- **существуют болезни, встречающиеся только в детском возрасте, периоде новорожденности.**

NB!

Связана данная ситуация с отсутствием результатов проведения необходимых клинических исследований с участием детей различного возраста.

С.С. Завидова, Л.С. Намазова-Баранова, С.В. Тополянская

Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения // Педиатрическая фармакология. 2010. – Т. 7 - № 1. – С. 6 – 14.

По данным *ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России*, список некоторых ЛП, используемые в педиатрии «*off-label*»

Актовегин – указания для детей отсутствуют
Асфотаза альфа (Стрензик) – для лечения Гипофосфатазии - не имеет разрешения в России
Ацетилсалициловая кислота – указания для детей отсутствуют
Ботулинический токсин типа А – разрешен для детей старше 2 лет
Холина альфосцерат (Глиатилин) – указания для детей отсутствуют
Ацетазоламид (Диакарб) – разрешен **для детей** с 4-х месяцев жизни
Цетиризин (Зиртек) – разрешен с 6 месяцев
Колистиметат натрия (Колистин) - АБ – разрешен детям с 6 лет
Винпоцетин (Кавинтон) – разрешен с 18 лет
Каптоприл (Капотен) – разрешен с 18 лет
Ацетиламиноянтарная кислота (Когитум) – разрешен для детей с 7 лет
Убидекаренон (Кудесан) – разрешен детям старше 1 года
Левосимендан - кардиотоническое средство – разрешен с 18 лет
Лацидипин (Лаципил) – блокатор кальциевых каналов – разрешен с 18 лет
Микофенолата мофетил – иммунодепресанты – противопоказание - детский возраст
Такролимус (Програф) – указания для детей отсутствуют
Силденафил – используют по другим показаниям
Эналаприл – ингибитор АПФ - противопоказание - возраст до 18 лет
Эзомепразол – ингибитор протонной помпы - противопоказание -возраст до 12 лет

Проблемы проведения клинических исследований с участием детей

На уровне государства (нормативные акты), общества (отношение к КИ)

↓

На уровне фармацевтических компаний (принятие решения о проведении КИ)

↓

На уровне регуляторных органов

↓

При планировании клинических исследований

↓

При проведении клинических исследований

Проведение клинических исследований в России

1. **Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации, 1964 – 2002, 2013**
2. **Конституция Российской Федерации**
3. **Федеральный Закон от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. 26.06.2012) «Об основах охраны здоровья граждан»**
4. **Федеральный Закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»**
5. **Постановление Правительства РФ от 13.09.2010 №714 «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациентов, участвующих в клинических исследованиях»**
6. **Постановление Правительства РФ от 03.09.2010 №683 «Об утверждении правил аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических исследований»**
7. **Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» 2005 г**
8. **Приказы МЗ Российской Федерации (в том числе - №200н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»)**

Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об обращении лекарственных средств« (с изм. и доп., вступ. в силу с 15.07.2016)

проведение клинических исследований у детей регламентируется статьей 4. В статье 43. п 5. «Права пациентов, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения указывается, что проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения с участием в качестве пациентов детей допускается только с согласия в письменной форме их родителей, усыновителей. ***Дети могут рассматриваться в качестве потенциальных пациентов такого исследования, только если его проведение необходимо для укрепления здоровья детей или профилактики инфекционных заболеваний в детском возрасте, либо если целью такого исследования является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного препарата для лечения детей.*** В этих случаях такому исследованию ***должно предшествовать*** клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения ***на совершеннолетних гражданах***, за исключением случаев, если исследуемый лекарственный препарат для медицинского применения предназначен исключительно для использования несовершеннолетними гражданами»

РЕГУЛИРОВАНИЕ (ЕС) № 1901/2006 ЕВРОПЕЙСКОГО ПАРЛАМЕНТА И СОВЕТА от 12 декабря 2006 года на лекарственные средства для педиатрического использования и поправки к Постановлению (ЕЭС) № 1768/92, Директива 2001/20 / ЕС, Директива 2001/83 / ЕС и Регламент (ЕС) № 726/2004

***Учитывая** проблемы, связанные с отсутствием лекарственных средств для педиатрического населения, которые включают неадекватную информацию о дозировке, что приводит к увеличению риска побочных реакций, включая смерть, неэффективное лечение при использовании недостаточной дозировки, отсутствие знаний о терапевтически эффективной дозировке для детей, подходящих составов, лекарственных форм и путей введения, а также использование лекарственных рецептур для лечения которые могут быть низкого качества.*

Настоящий Регламент направлен на содействие развитию КИ и доступности лекарственных средств для использования в педиатрии, подтверждённых этическими клиническими исследованиями высокого качества и которые надлежащим образом разрешены для использования в педиатрической популяции. А также для улучшения информации об использовании лекарственных средств в различных педиатрических популяциях.

Эти цели должны быть достигнуты без применения у детей ненужных клинических исследований и без задержка разрешения применения лекарственных средств на различных возрастных группах.

Доклад Комиссии по педиатрическому регулированию, 2017

Отчет Еврокомиссии содержал ответы 75 различных заинтересованных сторон:

- **фармацевтических компаний,**
- **организаций пациентов,**
- **государственных учреждений в том числе регулирующих органов и министерств,**
- **здравоохранения,**
- **академии,**
- **научно-исследовательских сетей,**
- **граждан,**
- **других организаций.**

Результаты анализа ответов респондентов:

- Конкретное законодательство необходимо для поддержки развития доказательной базы медицинских препаратов. В тоже время дальнейшее усовершенствование необходимо.

- Респонденты указали на необходимость определить и согласовать педиатрические потребности

- Респонденты имели разные представления о доступности педиатрических лекарственных средств

- Некоторые отметили относительно небольшие средние значения затрат на педиатрические фарм. препараты по сравнению с общими очень большими суммами потраченными на развитие наркотиков

- Система вознаграждения функционирует хорошо (сохраняются вопросы для фарм. препаратов которые разрабатываются исключительно для детских болезней)

- Отмечено, что многие компании по-прежнему сначала проводят КИ у взрослых, что делает отсрочку неизбежной. Это может измениться со временем.

- Некоторые респонденты призывали планируемые клинические педиатрические исследования интегрировать их в программу развития.

- Широкую поддержку получили некоторые последние тенденции, полученные в результате исследований у взрослых, и/или развитии медицины в целом, как персонализированный медицины. Эти достижения могут иметь непосредственное отношение к области развития лекарственных средств для педиатрии.

- Отметили сохраняющуюся необходимость инвестировать средства в фундаментальную науку о болезнях

- Был получен широкий спектр комментариев, касающихся улучшения, в том числе увеличения сотрудничество (между регионами), процесса интеграции.

Трудности на уровне фармацевтических компаний

Трудности	Пути решения
Низкая заинтересованность отечественных фармацевтических компаний в проведении КИ в детской популяции: **• дороговизна проведения КИ** **• ограниченный рынок сбыта педиатрических лекарственных препаратов**	**Статьи 36, 37, 38 Регламента ЕС о поощрении проведения КИ в детской популяции**

Трудности и пути решения проведения КИ на регуляторном уровне

Трудности	Пути решения
Список главных исследователей Ограничения по возрасту, разрешение на участие в исследовании детей старшего возраста	Приобретение опыта Все возрастные исследования ???

Трудности на уровне планирования и организации КИ в медицинском учреждении

Трудности	Пути решения
Выбор Центра: вопросы часто не отражают в полной мере протокол	Они должны быть ближе к критериям включения, не включения
Согласование договора: права, правила Учреждения	Учитывать права, правила Учреждения
Мотивация Учреждения, исследователей	Оплата, статьи, симпозиумы, конференции, конгресс СПР

Трудности на уровне проведения КИ

Трудности	Пути решения
Отказ пациента при прочтении информационного листка, информированного согласия	Исключить подачу информации в пугающем виде
Затруднено включение пациентов в исследование из-за жѐстких критериев включения (например, ОФВ1 60—90%)	Исключить жесткие критерии включения (консультации на этапе планирования)
Отказ пациентов (плацебо – контролируемые исследования)	Минимизировать проведение плацебо контролируемых исследований
Удаленность проживания пациентов	Учет интересов пациентов
Ведение документации (работа мониторов)	Профессионализм
Забор крови/биологического материала,	Возрастные ограничения объема забираемой крови,

Максимальные нормы взятия крови за один раз и за все время госпитализации у детей до 14 лет

Вес пациента, кг	Максимальная норма взятия крови за 1 раз, мл	Максимальная норма взятия крови за весь период госпитализации, мл
2,7-3,6	2,5	23
3,6-4,5	3,5	30
4,5-6,8	5	40
7,3-9,1	10	60
9,5-11,4	10	70
11,8-13,6	10	80
14,1-15,9	10	100
16,4-18,2	10	130
18,6-20,5	20	140
20,9-22,7	20	160
23,2-25,0	20	180
25,5-27,3	20	200
27,7-29,5	25	220
30,0-31,8	30	240
32,3-34,1	30	250
34,5-36,4	30	270
36,8-38,6	30	290
39,1-40,9	30	310
41,4-43,2	30	330
43,6-45,5	30	350

Реалии:

NB!

В некоторых клинических исследованиях на фармакокинетику берут до 12 пробирок крови

NB!

отказ от участия в КИ

Взятие крови для лабораторных исследований в педиатрической практике/ Спец выпуск ЛАБОРАТОРИЯ № 3, 2013 - С. 40-42

Использование новых лекарственных средств (генно-инженерных биологических препаратов, др.) у детей может значительно повысить эффективность терапии

- **ювенильный идиопатический артрит - достижение клинической ремиссии у детей;**
- **рассеянный склероз - приобретение длительной ремиссии у пациентов детского и подросткового возраста с при использовании препаратов группы ПИТРС;**
- **Эпилепсия - достижение клинической ремиссии у детей с противосудорожными средствами новых поколений.**

Спасибо за внимание!