



Этические аспекты клинических исследований в педиатрии

А.Н.Грацианская

М.Н.Костылева

РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

***III Ежегодная международная конференция
«Реальный путь от научных разработок до лекарственных средств»
31 октября – 1 ноября 2019г., РНИМУ им.Н.И.Пирогова, Москва***

Правовые термины



- **Несовершеннолетний** – (до 18 лет)
- **Малолетний** – (до 14 лет)

*Гражданский кодекс Российской Федерации (ГК РФ) 30
ноября 1994 года N 51-ФЗ*

Ребенок – до 18 лет

*Семейный кодекс Российской Федерации от 29.12.1995 N
223-ФЗ*

**«Привет от доктора Менгеле Депутаты
предлагают проводить опыты на детях-сиротах»**

**«Детки за таблетки
... список «собачек Павлова» остается
открытым...»**



Новая газета 17.01.2008



**«Дети - как подопытные кролики?»
«...Неужели и в России пришло время
отстаивать право детей не
подвергаться медицинским
экспериментам? ...»**

www.ruleoflaw.ru 20.01.2008

**«Российских малышей переводят в отряд подопытных
кроликов»**

«ТВЦентр» 02.07 2007

«Может ли участие в клиническом исследовании помочь вашему ребенку?»

<https://nebolet.com/mednews/mozhet-li-uchastie-v-klinicheskom-issledovanii-pomoch-vashemu-rebenku.html>,

17.05.2017



Назначение “off label” (не по инструкции) в педиатрической практике

- Неконтролируемое клиническое испытание с участием социально уязвимой группы пациентов
- Непрогнозируемое изменение эффективности
- Увеличение риска развития НПР





These guidelines were developed as independent research commissioned by the National Institute for Health Research, Research for Patient Benefit (RfPB) Programme (Grant Reference Number PB- PG-0807-13260). The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the NHS, the NIHR or the Department of Health.

<https://alderhey.nhs.uk/application/files/5014/9935/2778/MODRIC-GUIDELINES.pdf>

БРИТАНСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФОРМУЛЯР ДЛЯ ДЕТЕЙ



6.2.1 Thyroid hormones

Thyroid hormones are used in hypothyroidism (juvenile myxoedema), and also in diffuse non-toxic goitre, congenital or neonatal hypothyroidism, and Hashimoto's thyroiditis (lymphadenoid goitre). Neonatal hypothyroidism requires prompt treatment for normal development.

Levothyroxine sodium (thyroxine sodium) is the treatment of choice for therapy.

Doses for congenital hypothyroidism and juvenile myxoedema should be according to clinical response, growth assessment, and measurement of thyroxine and thyroid-stimulating hormone.

Liothyronine sodium has a similar action to levothyroxine but is more rapidly metabolised and has a more rapid effect; 20–25 micrograms is approximately equivalent to 100 micrograms of levothyroxine. Its effects develop after a few hours and disappear within 24 to 48 hours of discontinuing treatment. It may be used in *severe hypothyroid states* when a rapid response is desired.

Liothyronine by intravenous injection is the treatment of choice in *hypothyroid coma*. Adjunctive therapy includes intravenous fluids, hydrocortisone, and treatment of infection; assisted ventilation is often required.

Показания

6
Endocrine

LEVOTHYROXINE SODIUM

(Thyroxine sodium)

Cautions panhypopituitarism or predisposition to adrenal insufficiency (initiate corticosteroid therapy before starting levothyroxine), cardiovascular disorders (pre-therapy ECG may be valuable), long-standing hypothyroidism, diabetes insipidus, diabetes mellitus (dose of antidiabetic drugs including insulin may need to be increased); **interactions:** Appendix 1 (thyroid hormones)

Pregnancy dose adjustment may be necessary, monitor maternal serum thyrotrophin

Breast-feeding minimal amount present in breast milk; unlikely to affect tests for neonatal hypothyroidism

Contra-indications thyrotoxicosis

Side-effects usually at excessive dosage (see Initial Dosage above) include anginal pain, arrhythmias, palpitation, skeletal muscle cramps, tachycardia, diarrhoea, vomiting, tremors, restlessness, excitability, insomnia, headache, flushing, sweating, fever, heat intolerance, excessive loss of weight and muscular weakness

Indication and dose

Hypothyroidism (in cardiac disease reduce dose by 50% and increase more slowly)

• By mouth

Neonate initially 10 micrograms/kg once daily, adjusted in steps of 5 micrograms/kg every 2 weeks or as necessary; usual dose 25–37.5 micrograms daily

Child 1 month–12 years initially 5–10 micrograms/kg once daily adjusted in steps of 25 micrograms daily every 2–4 weeks until metabolism normalised

Child 12–18 years initially 50–100 micrograms once daily adjusted in steps of 50 micrograms daily every 3–4 weeks until metabolism normalised; usual dose 100–200 micrograms daily

Levothyroxine (Non-proprietary) (PoM)

Tablets, levothyroxine sodium 25 micrograms, net price 28-tab pack = 85p; 50 micrograms, 28-tab pack = 57p; 100 micrograms, 28-tab pack = 86p
Brands include *Eltroxin*®

Liquid preparations available from specialist importing companies

■ Extemporaneous formulations available see Extemporaneous Preparations, p. 8

Note Bioavailability may vary in extemporaneous preparations

Новорожденные

Дети от 1мес до 12лет

Предостережения

Противопоказания и
побочные эффекты

Рекомендуемая
лекарственная форма

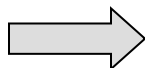
Регулирование «Off label» назначений в ЛПУ

- При назначении пациентам к индивидуальному применению по жизненным показаниям лекарственных препаратов по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению (off-label-use) (с нарушением показаний, пути введения, дозировки, возрастных ограничений и пр.) **при отсутствии разрешенной альтернативы оформлять следующие документы:**
- **Протокол консилиума врачей** по назначению препарата по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению (off-label-use) **в 2-х экземплярах, один из которых выдается на руки законному представителю пациента, другой вклеивается в медицинскую карту пациента.**
- **Информированное добровольное согласие законного представителя** пациента в возрасте до 18 лет на применение в схеме лечения лекарственного препарата по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению (off-label-use) **в 2-х экземплярах, один из которых выдается на руки законному представителю пациента, другой вклеивается в медицинскую карту пациента.**
- **Заключение врачебной комиссии** ФГБУ «РДКБ» о назначении лекарственного препарата по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению (off-label-use) **в 2-х экземплярах, один из которых выдается на руки законному представителю пациента, другой архивируется секретарем комиссии.** Решение врачебной комиссии вносится в медицинскую карту пациента и в журнал.

Фармаконадзор



Клинический
фармаколог



Регистрационный бланк
ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ РЕАКЦИИ (НР) ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фармакологическое наименование лекарственного средства

Сведения о пациенте (фамилия, имя, отчество, дата рождения, пол, адрес, дата обращения)

Сведения о лекарственном средстве (наименование, форма выпуска, дата выпуска, срок годности, номер партии, дата назначения, дата окончания лечения)

Сведения о реакции (дата начала, дата окончания, симптомы, тяжесть, исход, лечение, другие препараты)

Сведения о пациенте (фамилия, имя, отчество, дата рождения, пол, адрес, дата обращения)

Сведения о лекарственном средстве (наименование, форма выпуска, дата выпуска, срок годности, номер партии, дата назначения, дата окончания лечения)

Сведения о реакции (дата начала, дата окончания, симптомы, тяжесть, исход, лечение, другие препараты)

Сведения о пациенте (фамилия, имя, отчество, дата рождения, пол, адрес, дата обращения)

Сведения о лекарственном средстве (наименование, форма выпуска, дата выпуска, срок годности, номер партии, дата назначения, дата окончания лечения)

Сведения о реакции (дата начала, дата окончания, симптомы, тяжесть, исход, лечение, другие препараты)



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
FEDERAL SERVICE ON SURVEILLANCE IN HEALTHCARE (ROSZDRYMNADZOR)

ФАРМАКОНАДЗОР
ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ РЕАКЦИИ (НР) ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Сообщение: Первичное №101602

Серьезная НР: Нет

ФИО: ВРАЧ или другое лицо, сообщившее о НР

Должность: Костылева Мария Николаевна

Место работы: Клинический фармаколог

Адрес учреждения: Федеральное государственное учреждение "Российская детская клиника" Министерства здравоохранения и социального развития

Телефон: 117513, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 117

Дата: 9369028

Дата: 02.02.2015

Дата получения информации: 29.01.2015

Наименование учреждения:

Регион: Москва

ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ



Этичное и законное применение лекарства

Применение изученного препарата с
доказанной эффективностью и
безопасностью:

- по разрешенным показаниям;
- у пациента соответствующего возраста
(разрешенное для применения в педиатрии) ;
- в рекомендуемой (разрешенной дозе) ;
- в рекомендуемой (разрешенной у детей)
лекарственной форме

Причины недостаточного количества клинических исследований в педиатрии

- Небольшой «прирост» рынка после регистрации ЛС (лекарственной формы) для детей**
- Негативное отношение общества к педиатрическим исследованиям (сохраняется) , трудность набора пациентов**
- Более жесткие требования относительно методологии и этики**
- Высокая стоимость и длительность педиатрических исследований**

Клинические исследования с участием детей

- ✓ Проводятся по завершении аналогичных испытаний на эффективность и безопасность у взрослых (за редким исключением сугубо педиатрических препаратов) в III фазе клинических исследований



Фармакокинетические исследования в педиатрии



- ✓ Фармакокинетические исследования новых или воспроизведенных лекарств (дженериков) на здоровых детях не проводятся
- ✓ Фармакокинетические исследования новых или исследования сравнительной фармакокинетики дженериков проводятся у детей, если имеющееся заболевание служит показанием к применению данного лекарственного средства

Признаки этически приемлемого педиатрического исследования

- Исследование рационально спланировано с учетом минимизации дискомфорта и инвазивных процедур
- Ожидаемая польза от исследования превышает потенциальный риск, а потенциальный риск является минимальным
- Исследователь обладает достаточной информацией о возможных неблагоприятных последствиях исследования
- Участникам (субъектам) и/или их законным представителям предоставлена вся информация, необходимая для получения их осознанного и добровольного согласия

Законные представители несовершеннолетних:

- **Родители**
- **Усыновители**
- **Опекуны (детей до 14 лет)**
- **Попечители (детей от 14 до 18 лет)**

Информированное согласие

- ✓ Письменное согласие на участие в клиническом исследовании дают родители ребенка



АОКИ

Ассоциация Организаций по
Клиническим Исследованиям

Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ) –
некоммерческая организация, объединяющая юридических лиц, участников российского
рынка клинических исследований.

Об ассоциации

Нормативная база

Аналитические материалы

Проекты

Рекомендации АОКИ

Вопрос-ответ

Пациентам о КИ

Новости

Партнеры

Контакты

Рекомендации АОКИ по составлению «Информационного листка пациента»

- [шаблон «Информационного листка пациента» \(основной\)](#) 
- [template «Patient Information Sheet» \(general\)](#) 
- [шаблон «Информационного листка для родителей несовершеннолетнего пациента»](#) 
- [template «Patient Information Sheet for Parents of Minor Patients»](#) 
- [шаблон «Информационного листка пациента для подростков в возрасте от 14 до 18 лет»](#) 
- [template «Patient Information Sheet for Adolescents in the Age of from 14 till 18 Years»](#) 
- [шаблон «Информационного листка пациента для детей в возрасте от 10 до 14 лет»](#) 
- [template «Patient Information Sheet for Children in the Age of from 10 till 14 Years»](#) 

<http://acto-russia.org>

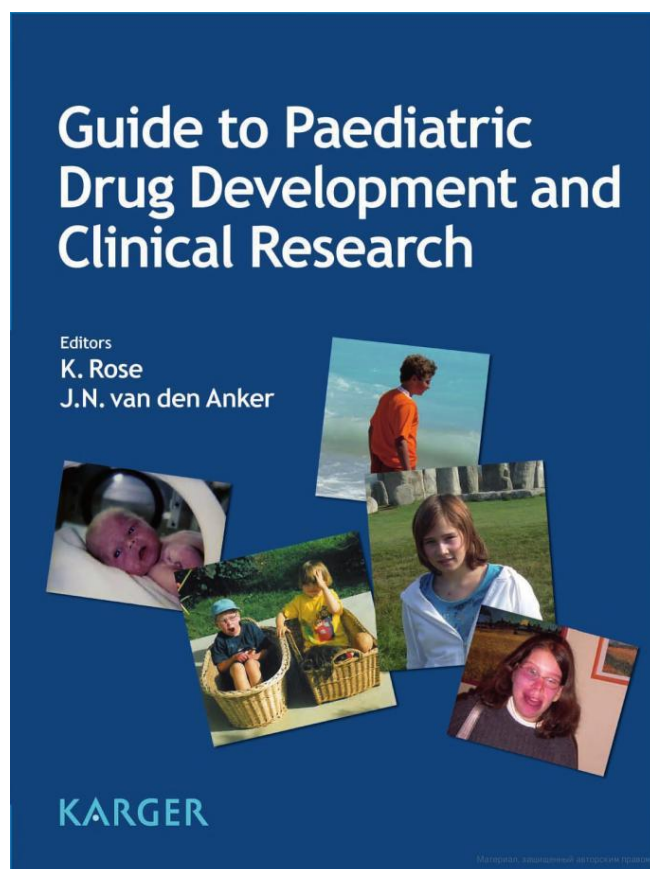
Фармакокинетика

- Использовать чувствительные методы, чтобы уменьшить объем крови для исследования
- Брать образцы крови для фармакокинетики во время рутинных анализов
- Использовать катетеры (вместо повторных венепункций) чтобы уменьшить стресс, использовать местную анестезию при катетеризации
- Использовать технику минимизирования количества проб от каждого пациента (по 2–4 точки для «популяционной AUC», популяционная фармакокинетика с использованием наиболее информативных точек, основанная на данных от взрослых пациентов)

ICH Topic E 11

Clinical Investigation of Medicinal Products in
the Paediatric Population

Практические рекомендации по минимизации риска дискомфорта для участников педиатрических исследований



Возможные перспективы

- Введение обязательной регистрации детской формы ЛС при регистрации препарата на территории РФ, если таковая уже имеется в странах ЕС и/или США (без дополнительных исследований, даже если российские центры не принимали участия в МКИ)
- Введение основ GCP в качестве обязательной части образования в медицинских университетах и колледжах.
- Повышение значимости локальных комитетов по этике
- Контроль инициативных (академических, а также IIR) КИ с участием детей