

С.В. Тополянская

ЗАО «Алмедис», Москва

# Общие методологические проблемы проведения клинических исследований у детей

## Контактная информация:

Тополянская Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, медицинский советник ЗАО «Алмедис»

Адрес: 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 5, тел.: (495) 937-43-18

Статья поступила: 22.08.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

Проведение клинических исследований у детей — трудоемкая задача как для организаторов, так и для педиатров-исследователей. Сложность набора пациентов, значительная гетерогенность популяции, специфические побочные реакции, затруднения в определении объективных конечных показателей обуславливают специфичность дизайна клинических исследований в педиатрии. В статье освещаются ключевые проблемы и методологические аспекты: планирование, дизайн, контрольные группы, набор пациентов. Подчеркивается необходимость строгого учета специфических особенностей детского организма и мультидисциплинарного подхода с участием педиатра уже на самых ранних этапах планирования, предварительных консультаций с родительскими организациями, детьми и регуляторными органами.

**Ключевые слова:** клинические исследования, методология, планирование, дизайн, набор пациентов, дети.

6

В последние годы после принятия в европейских странах и в США ряда законодательных актов, регулирующих вопросы клинических исследований у детей, отмечается тенденция к увеличению числа и повышению качества исследований лекарственных препаратов в педиатрии. Однако, проведение клинических исследований у детей по-прежнему остается достаточно сложной и трудоемкой задачей как для организаторов, так и для педиатров-исследователей. Какие же факторы определяют сложность, и почему фармацевтические компании и врачи нередко с трудом берутся за их осуществление?

Выделяют следующие сложности в проведении клинических исследований у детей [1–6]:

- **Трудности набора детей для участия в исследованиях.** Это связано отчасти с небольшим числом детей, страдающих определенными заболеваниями. У детей реже, чем у взрослых, воз-

никают хронические болезни, поэтому и в педиатрии лекарственные средства реже используют для длительного лечения. Меньший, чем у взрослых, размер популяции при многих хронических заболеваниях обуславливает необходимость вовлечения в исследование большого числа центров. Поэтому само исследование нередко принимает международный характер.

- **Значительная гетерогенность популяции.** Детское население представлено не одной, а несколькими возрастными группами, отличающимися друг от друга по своим физиологическим и психическим особенностям. В связи с этим нередко бывает необходимым проведение отдельных исследований в каждой возрастной группе детей.
- **Этические вопросы.** Для участия ребенка в исследовании обязательно наличие информированного согласия родителей; кроме того, дети, в отличие

S.V. Topolyanskaya

«Almedis», Moscow

## Methodological aspects of clinical trials in the pediatric population

Conducting clinical trials on children population is a challenge both for organizers and pediatricians involved in trials. Difficulties in recruiting patients, a significant heterogeneity of the population, specific side reactions, difficulties in identifying the objective final points warrant the specific nature of designing clinical trials in pediatrics. The article illustrates key issues and methodology aspects: planning, design, control groups, patient recruitment. It stresses the need to carefully consider specific characteristics of a child's system and multi-disciplinary approach involving a pediatrician at the early stages of planning, preliminary consultations with parent organizations, children and regulators.

**Key words:** clinical trials, methodology, planning, design, patient recruitment, children.

от взрослых, не могут быть добровольцами, поэтому здоровые дети обычно не принимают участие в исследованиях.

- **Неудобство**, связанное, прежде всего, с нарушением повседневной деятельности и временными затратами как для самого ребенка, так и для членов его семьи.
- **Необходимость в специальном оборудовании, соответствующих лабораториях и квалифицированном персонале** и т.д.
- **Специфические побочные реакции.** Лекарственные препараты могут вызывать у детей развитие специфических (не только известных, но и неизвестных) нежелательных или побочных реакций. Профиль нежелательных эффектов у детей и взрослых нередко различен, некоторые из них могут не соответствовать тем, что наблюдаются у взрослых пациентов. Кроме того, нежелательные реакции у детей могут проявляться не сразу, а на более поздних стадиях роста и созревания. Лекарственные препараты могут оказывать влияние на физическое развитие ребенка, его когнитивное развитие. Для определения возможного влияния лекарственных средств на костную ткань, иммунное и половое созревание, поведение и развитие ребенка необходимы долгосрочные исследования, независимо от того, продолжает ли ребенок получать определенную терапию или нет.
- **Затруднения в определении объективных конечных показателей**, так называемых конечных точек (самый объективный показатель — летальный исход, который при большинстве детских болезней встречается довольно редко).
- **Необходимость в специальных лекарственных формах для детей.**

#### Планирование клинических исследований у детей

Перед началом клинических исследований у детей организаторам надо решить ряд вопросов [1]:

- какова распространенность у детей заболевания, для лечения которого планируется применять исследуемый препарат;
- какова тяжесть данного заболевания или патологического состояния;
- доступны и приемлемы ли альтернативные методы лечения;
- является ли исследуемый препарат действительно новым или представителем уже известного класса препаратов;
- существуют ли у детей специальные показания для данного препарата;
- есть ли необходимость в разработке специальных педиатрических конечных точек;
- определить возрастные группы детей, которым возможно назначение данного препарата;
- оценить потенциальную безопасность исследуемого препарата у детей;
- есть ли необходимость в разработке специальных педиатрических лекарственных форм.

При планировании клинического исследования в педиатрии необходимо учитывать уязвимость детской популяции. Необходим мультидисциплинарный подход с участием педиатра и клинического фармаколога уже на самых ранних этапах планирования, предварительных консультациях с родительскими организациями, детьми

и регуляторными органами [2]. Исследования у детей диктуют необходимость подбора персонала, более опытного и более многочисленного, чем при исследованиях у взрослых. В итоге бюджет клинического исследования у детей может оказаться более значительным, чем при наблюдениях у взрослых. В то же время существует вероятность, что одобренный на основании результатов проведенных исследований лекарственный препарат будет получать только небольшое число пациентов, в связи с чем клинические исследования у детей могут быть менее привлекательны для фармацевтических компаний с коммерческой точки зрения, чем исследования у взрослых [3, 4]. **Именно поэтому в законодательстве развитых стран предусмотрены меры, поощряющие проведение педиатрических клинических исследований фармацевтическими компаниями**, о чем подробно говорилось в предыдущих статьях данного цикла.

#### Время проведения клинических исследований у детей

Закон «Об обращении лекарственных средств» гласит, что исследованию у детей «должно предшествовать клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения на совершеннолетних гражданах» [7].

Кроме того, клиническим исследованиям по эффективности и безопасности лекарственных препаратов, а также фармакокинетическим исследованиям, должны всегда предшествовать исследования на экспериментальных моделях [8]. Вместе с тем проведение клинических исследований у детей не следует откладывать до завершения исследований или регистрации лекарственного препарата у взрослых [1].

Поскольку клиническое исследование всегда несет в себе некоторый риск (от минимального — при осмотре и расспросе до высокого — при химиотерапии или хирургическом лечении) для участвующих в нем пациентов, решение вопроса о времени начала наблюдения у детей всегда представляет собой одну из важных этических проблем [8]. Так как риск наиболее высок в ранних фазах клинических исследований, возникает вопрос: в какой же точке развития лекарственного препарата можно начинать клинические исследования у детей?

Время начала наблюдения зависит как от выбранной нозологии, так и от самого лекарственного препарата, его безопасности, эффективности и возможности альтернативных методов лечения [1, 2]. Согласно международным рекомендациям, предлагаются следующие временные точки начала клинических исследований у детей [1, 2, 8]:

- **Лекарственные препараты для лечения заболеваний, встречающихся преимущественно или исключительно у детей.** Вся программу разработки препарата в таких случаях следует проводить в педиатрической популяции (хотя данные по первичной переносимости и безопасности препарата должны быть получены, как правило, у взрослых); клинические исследования у детей могут начинаться таким образом уже с исследований I или II фазы. Надо отметить, что некоторые лекарственные препараты могут быть рационально изучены только в педиатрической популяции даже в начальных фазах, в частности при невозможности получить необходимую информацию на основе исследований у взрослых (например, при-

менение сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных новорожденных).

- **Лекарственные препараты для лечения встречающихся и у взрослых, и у детей тяжелых или угрожающих жизни заболеваний, для которых терапевтические возможности пока еще не существуют или ограничены.** Наличие тяжелого или угрожающего жизни заболевания, для которого данный лекарственный препарат представляет собой потенциально важное достижение в терапии, делает необходимым относительно раннее и срочное начало педиатрических исследований. В данном случае к программе разработки лекарственного препарата у детей следует приступать достаточно рано, после оценки первичных данных по безопасности и переносимости препарата и получения доказательств его потенциальной пользы, иначе говоря — со II или III фазы исследований.
- **Лекарственные препараты для лечения других заболеваний и патологических состояний.** В этих случаях клинические исследования начинают обычно в более поздних фазах клинической разработки препарата или даже после получения достаточного постмаркетингового опыта применения его у взрослых (особенно при сомнениях в безопасности препарата). Изучение этих лекарственных средств в педиатрической популяции начинают обычно не ранее II или III фазы.

Стоит отметить, что в ходе или после завершения исследований II или III фазы у взрослых изучение многих новых химических веществ останавливают в связи с их неэффективностью или неприемлемым спектром побочных эффектов. В связи с этим очень раннее начало изучения лекарственных средств у детей может подвергнуть их неоправданному риску вследствие воздействия препарата, который окажется неэффективным или небезопасным. Однако, если лекарственный препарат создает явные терапевтические преимущества для педиатрической популяции, даже при нетяжелых заболеваниях его исследования нужно начинать как можно раньше [1].

#### Дизайн клинических исследований у детей

Поскольку специальных «педиатрических» видов дизайна не существует, к разработке программы клинического исследования у детей применимы все требования к их проведению у взрослых [1]. Дизайн у детей зависит от возрастной группы, нозологии, фазы развития лекарственного препарата, целей исследования, стандартов медицинской помощи и законодательных требований [2]. Общие рекомендации к дизайну клинических исследований у детей обычно сводятся к следующим положениям: ясные цели; первичная конечная точка, соответствующая возрастной группе; честная и сбалансированная оценка потенциальных рисков и предполагаемой пользы; уменьшение сложности и рисков [2].

При планировании исследования необходимо предпринять все меры для того, чтобы предупредить получение необъективных результатов. Следует избегать открытых и неконтролируемых исследований, особенно с целью демонстрации эффективности того или иного лекарственного препарата [2, 9, 10]. Объем выборки клинического исследования, проводимого у детей, должен быть минимальным, насколько это возможно, и вместе с тем доста-

точным для обеспечения демонстрации соответствующей эффективности с необходимой статистической мощностью [2, 9]. На этапе планирования исследования необходимо взвесить возможность проведения исследования на меньшем или большем числе пациентов, но с менее инвазивными процедурами [9].

Принципы дизайна исследования, статистического анализа и выбора контрольных групп, разработанные для исследований у взрослых, в общем применимы к клиническим исследованиям у детей, однако имеются определенные особенности, делающие педиатрические исследования уникальными [1, 10]. Так, при исследовании эффективности лекарственных препаратов может возникнуть необходимость в разработке, валидации и применении различных конечных точек, то есть показателей, которые оцениваются в клиническом исследовании, специфичных для каждой возрастной группы или подгруппы развития [1, 11]. Кроме того, в разных возрастных группах могут потребоваться разные методы для оценки субъективных симптомов (например, боли) [1]. Состояние ребенка и динамику его болезни в ходе исследования оценивают, как правило, родители (или другие родственники), но всегда желательно получить от самого ребенка личную оценку его состояния [9].

Кроме того, необходимо четко определить конкретные возрастные группы детей, включаемых в исследование. Особое внимание при формировании популяции исследования необходимо уделить включению и четкому определению этнических подгрупп или подгрупп с теми или иными генетическими нарушениями (например, с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), поскольку различные генетические изменения способны обусловить значительные различия в метаболизме лекарственных препаратов, в клиническом ответе на их применение и в предполагаемых побочных реакциях [9].

К исследованиям у детей, страдающих редкими болезнями, должны быть применимы те же самые методологические стандарты, что и к наблюдениям при более распространенных заболеваниях. В случае применения какого-либо нестандартного вида дизайна, его следует обосновать в протоколе исследования, а при необходимости и согласовать с регуляторными органами [9,12].

#### Контрольные группы в клинических исследованиях у детей

**Использование плацебо** у детей более ограничено, чем у взрослых, так как дети не способны дать информированного согласия. Плацебо у детей не следует использовать, если в результате этого приходится отменять эффективное лечение (особенно при тяжелых и угрожающих жизни заболеваниях). Использование плацебо у детей считают приемлемым в следующих ситуациях [9]:

- не существует общепринятой терапии данного заболевания, а исследуемый препарат является первым, способным модифицировать течение болезни;
- общепринятая терапия обладает сомнительной эффективностью;
- общепринятая терапия часто сопровождается побочными эффектами, причем риск ее применения может значительно превышать ожидаемую пользу;
- заболевание протекает с частыми, спонтанными обострениями и ремиссиями, а эффективность какой-либо терапии не доказана;

- плацебо-эффект очень вариабелен (например, при боли и лихорадке).

Использование плацебо не означает отмену лечения; оно может выступать в качестве дополнения к стандартному лечению. Во всех случаях применение плацебо должно сочетаться со специальными мерами по минимизации экспозиции к нему и предупреждению необратимого вреда, особенно при тяжелых или быстро прогрессирующих заболеваниях. При необходимости могут быть использованы препараты, приносящие облегчение, а также процедуры «ухода от плацебо» [9].

При невозможности использования плацебо как препарата сравнения необходимо рассмотреть другие виды дизайна исследований. Клинические исследования с применением активного контроля обычно более трудны для интерпретации по сравнению с плацебо-контролируемыми, но могут предоставить существенную информацию относительно сравнительного баланса отношения польза/риск при различных вариантах терапии [9, 10].

**Использование в качестве контрольного препарата лекарственного средства, незарегистрированного для применения у детей.** Лекарственные препараты, не одобренные органами здравоохранения для применения в педиатрии, могут считаться приемлемыми для их использования в качестве контрольного препарата в клинических исследованиях у детей лишь в том случае, если они представляют собой основанные на доказательствах стандарты медицинской помощи [9].

#### **Набор участников клинических исследований у детей**

Для участия в клиническом исследовании необходимо добровольное согласие самих детей и их родителей (опекунов) [1, 5–7]. Ни родителей, ни самого ребенка нельзя склонять к принятию решения об участии в исследовании посредством финансовых или иных материальных воздействий [1, 5, 6, 9]. Однако, ущерб, нанесенный здоровью ребенка, и другие расходы (проживание, проезд и т.д.) следует по возможности возместить [1, 5, 6, 9]. При этом любые виды компенсаций должны получить одобрение независимых этических комитетов [1].

Не следует привлекать к клиническим исследованиям детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, или находящихся в исправительных учреждениях [5–7]. Существуют также дополнительные ограничения относительно включения в исследования детей, находящихся на попечении государства или специализированного лечебного учреждения; независимые этические комитеты могут потребовать приглашения адвоката к детям, находящимся на попечении государства [5, 6]. Необходимо строго следить за тем, чтобы маленькие пациенты, находящиеся в специализированных лечебных учреждениях, не участвовали в клиническом исследовании только потому, что они просто доступны для исследователя [5, 6]. Кроме того, нужно резко ограничить участие в клинических исследованиях детей из социально неблагополучных семей, члены которых страдают хронической алкогольной интоксикацией, употребляют наркотические средства или неоднократно судимы и т.д. [5, 6].

Следует отметить, что проблема набора участников клинических исследований у детей остается одной из самых

сложных и трудноразрешимых, несмотря на все усилия, предпринимаемые организаторами таких исследований и педиатрами-исследователями. Так, по свидетельству ряда фармацевтических компаний, проведение более 50% клинических исследований у детей затруднено вследствие недостаточного набора пациентов [4]. Как и в исследованиях с участием взрослых, детей проще всего включить в наблюдение в тех случаях, когда традиционные методы лечения оказываются неэффективными и заболевание (например, лейкоз и другие виды злокачественных новообразований) неизбежно завершается летальным исходом [4, 8]. Не случайно в США около 70% детей, страдающих онкологическими заболеваниями, участвуют в клинических исследованиях, проводимых под эгидой Национального института рака США [4].

Одной из основных проблем, препятствующих набору детей в клинические исследования, остается нежелание родителей. Многие родители отказываются от участия их детей в научных исследованиях, которые не приносят непосредственной пользы для их ребенка немедленно. Такое поведение родителей обусловлено отчасти страхом причинить вред ребенку (особенно за счет взятия у него больших объемов крови), нежеланием, чтобы их дети выступали в качестве «подопытных кроликов», непониманием значения плацебо, сложностью и перегруженностью информационных листов для пациентов [8].

Сами же дети гораздо чаще соглашаются на участие в исследовании, что может объясняться отчасти их альтруизмом и отсутствием жизненного опыта. Так, результаты одного из исследований, проведенного в Ирландии, показывают, что только 23% родителей согласились на участие их детей в клиническом исследовании антибиотика, уже зарегистрированного для применения у взрослых, тогда как 45% детей хотели бы принять участие в данном исследовании [8].

#### **Клинические исследования в отдельных группах детей**

**Клинические исследования с участием новорожденных.** Новорожденные — как недоношенные, так и доношенные — представляют собой наиболее уязвимую педиатрическую популяцию. Многие заболевания у новорожденных уникальны, а реакция новорожденных на лекарственные препараты значительно отличается от реакции детей старших возрастных групп и, тем более, взрослых. Поэтому крайне редко можно экстраполировать на новорожденных результаты исследований эффективности лекарственных препаратов, проведенных у взрослых и даже у детей более старших возрастных групп. У новорожденных возможны тяжелые заболевания, требующие применения целого ряда лекарственных препаратов; в связи с этим при клинических исследованиях в этой группе пациентов следует учитывать множественные лекарственные взаимодействия. При планировании протокола исследования у новорожденных необходимо принимать во внимание сложность ситуации и вероятность отсроченного влияния лекарственных препаратов, в том числе воздействие на развитие ребенка. От исследователей и этического комитета требуется очень тщательная оценка протокола клинического исследования в данной группе детей [9, 13].

Клинические исследования лекарственных препаратов у недоношенных представляют собой серьезную проблему в связи с особенностями патофизиологии и ответа на терапию у этой категории пациентов. Особая сложность и этические вопросы, возникающие при проведении исследований у недоношенных, делают необходимой тщательную разработку протокола исследования с привлечением неонатологов и специалистов по неонатальной фармакологии. Дизайн исследования в этой группе детей должен учитывать: стратификацию по массе тела и возрасту ребенка (гестационному и постнатальному), небольшой объем крови (ребенок с массой тела 500 г имеет 40 мл крови), небольшое число пациентов в отдельном центре и различия в стандартах оказания медицинской помощи таким детям в разных центрах, трудности в оценке исходов [9, 13].

**Клинические исследования с участием здоровых детей.** Здоровых детей не следует включать в исследование в качестве здоровых добровольцев, так как они не способны дать информированного согласия и представляют собой такую же уязвимую популяцию, как и больные дети. Однако, в некоторых ситуациях допустимы исключения из этого правила, например при изучении вкусовых свойств нового лекарственного препарата. Вместе с тем ряд клинических исследований проводят с участием именно здоровых (на момент исследования) детей, как, например, в случае изучения действия вак-

цины или исследований по профилактике той или иной болезни. Необходимо подчеркнуть, что в данную категорию исследований включают целевую популяцию детей, которая может получить в итоге пользу от исследования. Кроме того, допустимо проведение исследований у детей с интермиттирующими заболеваниями в фазе ремиссии (например, при эпилепсии) [9].

К таким исследованиям следует привлекать, по возможности, детей более старших возрастных групп. При этом первоначально должно быть получено подтверждение концепции на соответствующих экспериментальных моделях и/или у взрослых [9].

Фармакокинетические исследования проводят с участием детей, страдающих данным заболеванием. Данные, полученные у больных детей, могут обладать повышенной вариабельностью по сравнению со здоровыми добровольцами [1, 9].

Таким образом, подходы к проведению клинических исследований лекарственных препаратов у детей и взрослых имеют определенные различия. Накопленный в международной практике опыт проведения исследований у взрослых нельзя автоматически экстраполировать на детей. Клинические исследования в педиатрической популяции требуют строгого учета специфических особенностей детского организма, в противном случае затруднена разработка столь необходимых для детей лекарственных средств, и может возникнуть угроза здоровью и благополучию маленьких пациентов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. ICH E11. CPMP/ICH/2711/99. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199EN.pdf>
2. Muntanola A.C. Conducting clinical research in neonate & paediatric patients / Presented at DIA 20th Annual EuroMeeting, Barcelona, March 3–5, 2008.
3. Murphy D. Pediatric therapeutic regulations and trial design. — Copenhagen, November 4–5, 2008. URL: <http://www.fda.gov/oc/opt/presentations>
4. Steinbrook R. Testing medications in children // *N. Eng. J. Med.* — 2002; 347 (18): 1462–1470.
5. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / под ред. Ю. Б. Белоусова. — М.: Издательство Общества клинических исследователей, 2000. — 579 с.
6. Незнанов Н. Г., Никитин Е. Н., Мирошенков П. В. Биомедицинские исследования в педиатрии // *Качественная клиническая практика.* — 2002; 2: 34.
7. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 27.07.2010) «Об обращении лекарственных средств».
8. Kurz R., Gill D. Practical and ethical issues in pediatric clinical trials // *Applied Clinical Trials.* — 2003; Sep 1.
9. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. URL: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-10/ethical\\_considerations\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf)
10. ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>
11. Biomarkers and clinical endpoints in pediatric clinical trials. NIH Guide, 2001. URL: <http://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PA-01-043.html>
12. Yeung V. Clinical trials in children. — London: Pharmaceutical Press. — 2007: 85–119.
13. Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate. URL: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003750.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003750.pdf)