

С.С. Завидова¹, Л.С. Намазова-Баранова², С.В. Тополянская³

¹ Ассоциация организаций по клиническим исследованиям

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

³ ЗАО «Алмедис»

Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения

Внедрение в практику лекарственных средств требует длительного многоэтапного предварительного изучения эффективности и безопасности препаратов для детского возраста. В статье дана информация о необходимости проведения таких исследований, о невозможности «переноса» данных, полученных у взрослых пациентов, на детей. Представлена историческая справка, подтверждающая необходимость участия государства в решении этой проблемы и проведения клинических исследований.

Ключевые слова: лекарственное средство, эффективность, безопасность, клинические исследования, дети.

6



Ведущая рубрики:
Завидова Светлана Викторовна,
исполнительный директор
Ассоциации организаций
по клиническим исследованиям
Адрес: 127006, Москва,
ул. Малая Дмитровка, д. 5,
тел.: (495) 699-41-98
Статья поступила: 15.12.2009 г.,
принята к печати: 23.12.2009 г.

Разработка и клинические исследования новых лекарственных средств

Преобразование научных достижений в лекарственные средства для практической медицины представляет собой очень сложный и крайне дорогостоящий процесс. Путь нового препарата от фармакологической лаборатории до аптечного прилавка долгов и тернист: примерно 1 из 10 000 химических соединений проходит полный цикл от его открытия до внедрения

на рынок [1, 2]. Из всех синтезированных соединений отбирают приблизительно 250 «кандидатов»; их необходимо изучить в эксперименте, чтобы получить примерно 5 претендентов на дальнейшие клинические исследования у человека и, в конечном счете, предложить на рынок хотя бы один лекарственный препарат [2]. Данный процесс продолжается в среднем до 12–15 лет, причем фаза клинических исследований занимает около половины этого срока [1, 2].

Создание новых лекарственных средств невозможно без соответствующих научных исследований и разработок. Однако такие исследования являются чрезвычайно «дорогим удовольствием». По информации Департамента торговли и промышленности Великобритании, фармацевтическая отрасль занимает 2-е место в мире по объемам инвестиций в исследования и разработки лекарственных средств, опережая такие наукоемкие направления, как электроника и автомобилестроение [3]. Затраты на новое лекарство от синтеза молекулы до выхода готового препарата на рынок составляют от 500 до 2 млн долларов,

S.S. Zavidova¹, L.S. Namazova-Baranova², S.V. Topoljanskaya³

¹ LLC «Association of the organisations of clinical researches», Moscow

² Scientific Center of children's health of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

³ CJSC «Almedis», Moscow

Clinical trials of drugs in pediatrics: problems and achievements

The new drugs introduction in practice demands long multistage preliminary studying of efficacy and safety for children. The information on necessity of carrying out of such researches, on impossibility of «carrying over» of the data received in adult patients to children is given in this article. The historical inquiry confirming necessity of participation of the state for the decision of this problem and carrying out of clinical researches is presented.

Key words: drugs, efficacy, safety, clinical trials, children.

причем приблизительно одна треть этой суммы расходуется на клинические исследования [2].

Исследования новых препаратов в классическом варианте проходят следующие фазы:

- доклиническая — продолжительностью до 3,5 лет (лабораторные исследования, включая тесты на животных, для оценки безопасности и биологической активности лекарственного вещества);
- фаза I — продолжительностью около 1 года (исследования у здоровых добровольцев для оценки безопасности препарата и определения его дозы);
- фаза II — продолжительностью примерно 2 года (исследования у пациентов для оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата и определения его терапевтических доз);
- фаза III — продолжительностью до 3 лет (исследования на большом числе пациентов для подтверждения эффективности препарата и уточнения профиля его безопасности) [1, 2].

Собранную в ходе клинических исследований информацию анализируют, после чего подают документы на регистрацию лекарственного средства. Прежде чем зарегистрировать препарат, регуляторные органы — например, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) — тщательно рассматривают результаты, полученные в ходе клинических исследований, при необходимости проверяют качество проведения исследования и достоверность представленных данных. При отрицательной оценке результатов исследований препарат не может быть зарегистрирован. После регистрации лекарственного средства клинические исследования могут быть продолжены: проводят пострегистрационные исследования IV фазы, основная цель которых заключается в выявлении и определении ранее неизвестных или неправильно оцененных побочных эффектов лекарственного средства, а также факторов риска на популяционном уровне [2]. *Следует отметить, что в настоящее время наблюдается тенденция к стиранию границ между различными фазами клинических исследований наряду с одновременным проведением исследований разных фаз.*

Проблемы применения лекарственных средств в педиатрии и необходимость их специального изучения

В настоящее время педиатрия не располагает достаточным арсеналом лекарственных средств, официально разрешенных к применению в детском возрасте. Так, по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для 75% детских заболеваний не существует пока еще специальных педиатрических препаратов, чрезвычайно мало данных по безопасности применения препаратов у детей и явно недостаточно специфических педиатрических лекарственных форм [4]. При отсутствии клинических исследований подавляющее большинство маленьких пациентов получает незарегистрированные для данного возраста препараты. Дефицит лекарственных средств, предназначенных специально для применения у детей, вынуждает педиатров рисковать, используя препараты, не зарегистрированные для лечения детей. Этот риск особенно возрастает при заболеваниях раннего детского возраста, а также при тяжелых, редко встречающихся у детей болезнях. Так, до 90% препаратов, назначаемых новорожденным, не зарегистрированы для применения в данной возрастной группе; в целом же

процент использования незарегистрированных лекарственных средств в педиатрии колеблется от 45% при их назначении в стационаре до 10–20% — при амбулаторном лечении [5]. В конечном счете, в большинстве областей педиатрии применяют лекарственные средства, обладающие сомнительной эффективностью, или даже небезопасные препараты — потому что их начинают применять до того, как их эффективность и безопасность будет оценена в соответствующих клинических исследованиях. Вместе с тем, использование некоторых потенциально эффективных препаратов у детей необоснованно откладывают на неопределенные сроки.

Следует также отметить, что свыше половины лекарственных препаратов назначается в педиатрии нерационально, притом, что около 20% детей получают долговременную медикаментозную терапию по поводу хронических или инвалидизирующих заболеваний; более чем у половины пациентов детского возраста неправильно применяются препараты, а 10% всех госпитализаций сопряжены с побочным действием лекарственных средств. В целом такая ситуация может быть связана с тем, что 70–80% лекарственных препаратов, применяемых в педиатрии, не проходили клинические исследования у детей, тогда как у взрослых до регистрации лекарственных препаратов проводят их самое тщательное исследование [5]. При этом, большинство сведений о действии лекарственных средств, применяемых в педиатрии, заимствованы из исследований с участием взрослых, однако переносить эту информацию в полном объеме на ребенка далеко не всегда возможно [6].

Необходимо всегда иметь в виду, что ребенок — это не «маленький взрослый», что младенец — «не маленький ребенок», тем более новорожденный — не просто «маленький младенец». Существуют патологические состояния, характерные только для детей или только для детей определенного возраста. Кроме того, метаболизм, в том числе лекарственных препаратов, у детей значительно отличается от аналогичных процессов у взрослых [7]. Физиологические особенности ребенка на каждом этапе его развития и роста обуславливают особенности эффективности, токсичности и подбора дозировок лекарственных препаратов, используемых у детей. Так, у детей 1–2-х лет клиренс лекарственных препаратов выше, чем у взрослых, что нередко требует назначения более высоких доз лекарственных препаратов (в пересчете на килограмм массы тела) [7]. У новорожденных и младенцев содержание плазменных белков, способных связывать лекарственные средства, снижено, что ведет к повышению концентрации «свободного» вещества в плазме крови и нередко к развитию токсических эффектов [7]. Лекарственные формы для детей и для взрослых в ряде случаев заметно различаются; очень часто ребенку не может быть назначено то или иное лекарство только потому, что оно неприятно на вкус или его невозможно проглотить [8].

Разработка безопасной и эффективной фармакотерапии для детей требует проведения клинических исследований с участием несовершеннолетних — особо уязвимых групп пациентов. Отсутствие целенаправленных исследовательских разработок в этой области создает предпосылки для возникновения немалого риска при лечении детей; в то же время научная ценность получаемых в ходе клинических исследований результатов должна быть уравновешена соблюдением этических норм, направленных на защиту каждого участника подобных исследований [6, 8]. При проведении клинических исследований у детей

очень важно постоянно следовать древнему принципу *non posere* (не навреди) и не забывать об уважении человеческой личности, независимо от ее возраста. Подход к таким исследованиям у детей должен быть еще более осторожным и взвешенным, чем у взрослых, в связи с анатомо-физиологическими особенностями ребенка и отсутствием у него психологического и социального опыта [6, 8]. Следует учитывать также участие родителей (или близких родственников) в процессе лечения ребенка.

Сравнительно небольшое число клинических исследований в педиатрии обусловлено не только более жесткими этическими и методологическими требованиями к ним, но и более высокой их стоимостью и большей продолжительностью [5, 8, 9]. Широко распространено мнение, что ребенок не может выразить своего отношения к исследованию и поэтому попадает в разряд уязвимых категорий, для которых участие в исследовании нежелательно. Наряду с этим родители больных детей нередко не понимают, что означает информированное согласие и каковы его юридические последствия, а поэтому не способны принять осознанное решение [5]. В итоге многие полагают, что любое исследование с участием детей — это всегда опасно.

Что же этичнее: назначать детям лекарственные средства, которые в педиатрии вообще не исследовали, или проводить клинические исследования препаратов с участием детей?

Здесь будет уместно вспомнить те исторические события, которые обозначили жизненную необходимость проведения клинических исследований и тот нелегкий путь, который прошла эта важная область медицины за последний век.

Историческая справка о развитии зарубежного законодательства в области педиатрических клинических исследований

2007 г. ознаменовался двумя значительными событиями в области педиатрических клинических исследований. В Европе 2 новые директивы Европейского Союза (№ 1901/2006 и 1902/2006) вступили в действие с 26 января 2007 г. В США 27 сентября 2007 г. был подписан закон FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA)¹, продлевающий действие двух основных законов, регулирующих клинические исследования (КИ) у детей — Best Pharmaceuticals for Children Act² 2007 и Pediatric Research Equity Act 2007³. Оба законодательства имеют своей целью установление требований проведения педиатрических клинических исследований для улучшения

безопасности и эффективности лекарственных средств (ЛС) для детей, содействие разработке и широкому доступу к детским ЛС, обеспечение этических КИ высокого качества, улучшение информации по применению ЛС в детской популяции без излишних детских КИ и задержек в регистрации ЛС для других возрастных групп.

Путь к законодательству 2007 г. начался более 100 лет назад в США, и его причинами были детские трагедии, которые вызывали возмущение общества и последующие коррективные действия законодателей. В 1902 году в США после того, как несколько детей умерли после введения противодифтерийного антитоксина, загрязненного живыми столбнячными бациллами, был принят закон US Biologics Control Act⁴. В 1906 г. в США был принят закон Pure Food and Drug Act⁵, основной целью которого было введение этикеток (labels) на пищевые продукты и ЛС, содержащих правдивую информацию о продукте, что позволяло ограничить продажи небезопасных продуктов, содержащих яды, алкоголь и наркотики. Этот закон проложил путь к появлению в 1930 г. Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA).

В 1937 г. в США 105 пациентов, из них 34 ребенка, умерли после того, как приняли антибиотик сульфаниламид в форме эликсира на основе диэтиленгликоля⁶. В результате конгресс США принял, а президент Рузвельт 25 июня 1938 г. подписал Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FDCA)⁷, который давал Управлению по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) право контролировать безопасность пищевых продуктов, косметических и лекарственных средств. Для получения разрешения на продажу производители должны были проводить исследования безопасности ЛС, вносить данные по безопасности в инструкцию по применению и подавать данные на проверку в FDA для получения разрешения на продажу. **Таким образом, впервые возникло требование доказывать безопасность лекарств перед разрешением их широкого использования.** FDCA действует и по настоящее время, и все модификации законодательства вводятся поправками к этому основному закону о лекарственных средствах.

В конце 50 годов в Европе, невзирая на отсутствие систематических исследований и доказательств безопасности и эффективности, начал продаваться талидомид, который использовался как седативное средство для облегчения засыпания и как лекарство для беременных женщин от утренней тошноты. Несмотря на то, что талидомид не был одобрен FDA⁸, производитель

¹ Закон о поправках к закону о Федеральном управлении по контролю за продуктами и лекарствами 2007 года.

² Закон о лучших лекарствах для детей 2007 года.

³ Закон о справедливости в области педиатрических исследований 2007 года.

⁴ Закон США о контроле над биологическими препаратами.

⁵ Закон о чистых продуктах питания и лекарственных средствах, закон Уайли (по имени Гарви Вашингтона Уайли, который был главным химиком Министерства сельского хозяйства, добивался государственного контроля над содержанием консервантов в продуктах питания и внес немалый вклад в принятие Закона о «чистых» продуктах питания и лекарствах).

⁶ Токсичная для людей жидкость, аналог антифриза, сладковатая на вкус.

⁷ Закон о пищевых продуктах, косметических и лекарственных средствах, также называемый Title 21, Chapter 9 of the United States Code (21 CFR, 21 USC 9) — раздел 21 главы 9 свода федеральных законов США.

⁸ Талидомид не был одобрен в США благодаря экспертизе FDA Френсис Олхэм Келси, которая, несмотря на то, что это была ее первая экспертиза, и на оказываемое давление, 6 раз отвергала регистрационное досье талидомида, требуя дополнительных данных по исследованию у животных, механизму действия, хронической токсичности и метаболизму. Подаваемые американским производителем данные были более похожи на рекомендательные свидетельства врачей, чем на результаты научных исследований, так как образцы «для исследования» распределялись отделом маркетинга и продаж.

талидомида предоставлял врачам в США бесплатные образцы для «исследования препарата», и врачи, горя желанием быстрее оценить эффективность нового ЛС, начали назначать талидомид своим пациентам. В результате с 1956 по 1962 г. более 10 000 детей от матерей, принимавших талидомид во время беременности в более чем 40 странах мира, появились на свет с врожденными пороками развития, включая фокомелию⁹. Первым ребенком, родившимся без ушей, была дочь сотрудника производителя талидомида, который принес домой несколько образцов чудесного лекарства для своей беременной жены. В США в ходе такого «исследования образцов» у более чем 20 000 американских пациентов, включая несколько сотен беременных женщин, родилось 17 детей с врожденными деформациями конечностей. Талидомидная катастрофа получила широкое освещение в прессе. Как следствие, законопроект Эстеса Кефопера, сенатора от штата Теннесси, и Орена Харриса, представителя от штата Арканзас, был одобрен конгрессом США, подписан президентом Кеннеди 10 октября 1962 г. и стал поправкой Кефопера–Харриса к Закону о пищевых продуктах, косметических и лекарственных средствах¹⁰.

В соответствии с этим законом производители отныне должны были доказывать не только безопасность, но и эффективность ЛС. Впервые было введено требование информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании, что положило начало эре контролируемых клинических исследований и введению принципов надлежащей клинической практики при проведении клинических исследований, включая подачу точных и своевременных сведений о нежелательных явлениях. Закон вступил в действие с 1966 г. и оказал огромное воздействие на фармацевтическую индустрию. **С 1966 г. ни один производитель не мог зарегистрировать ЛС без подробного регистрационного досье с данными преклинических и клинических исследований. Фармацевтические компании уже не могли делать рекламных заявлений об эффективности ЛС, которые не были бы подкреплены научными доказательствами и не были бы включены в инструкцию по применению ЛС!**

В результате назначение ЛС взрослым пациентам стало более безопасным и предсказуемым. Однако, парадоксальным образом, лекарственные средства для детей от этого пострадали, так как клинических исследований у детей с целью включения данных по безопасности и эффективности в инструкцию по применению ЛС в то время практически не проводилось.

Причины того, что фармацевтические компании неохотно проводили клинические исследования у детей, были в основном те же, что и в настоящее время. Основная причина — экономическая, это малый размер рынка ЛС для детей по сравнению с рынком ЛС для взрослых и меньший размер возврата на инвестиции в ЛС для детей. Среди других причин — трудности набора детей в клинические исследования, так как даже те родители, которые понимают необходимость детских клинических исследований, не всегда готовы дать согласие на участие своего ребенка. Это также необходимость инвестиций

в создание специальных детских лекарственных форм с меньшими дозировками, в виде сиропов и таблеток с улучшенным вкусом. Это дополнительные этические ограничения, связанные с тем, что согласие за ребенка дают его родители, поэтому права ребенка следует охранять более строго, дополнительные медицинские и юридические риски, технические и логистические трудности (например, для забора образцов крови нужны специальные детские иглы). Длительность КИ для выявления эффектов ЛС на растущий организм может быть очень велика, и результаты могут ожидаться более чем через 10 лет, когда уже истечет срок патентной защиты ЛС. Существуют также этические ограничения, связанные с тем, что ребенок должен иметь доступ к ЛС, которое принесло ему пользу в КИ, или к приемлемой по медицинским показаниям альтернативной терапии и после окончания клинического исследования. В 60-х годах к этим трудностям прибавлялась и та проблема, что не существовало специфических руководств и требований к тому, как нужно проводить педиатрические КИ и в каких возрастных группах.

Из-за этих проблем дети исключались практически из всех клинических исследований. В инструкции по применению ЛС производитель просто указывал, что имеющиеся данные относятся только к взрослым пациентам, и что безопасность и эффективность применения у детей не установлена. В то время FDA не обладало законной властью требовать проведения педиатрических КИ и могло только просить производителей проводить такие исследования, на что производители резонно отвечали, что они не собираются продавать свои лекарства для детей.

Это привело к ситуации, в которой в инструкции по медицинскому применению отсутствовали данные по применению у детей (pediatric label), и которую доктор Гарри Ширки, председатель комитета по лекарственным средствам Американской педиатрической академии, охарактеризовал термином «терапевтические сироты». Многочисленные обзоры¹¹ показывали, что более 80% ЛС не имеют никаких данных по применению у детей.

В таких обстоятельствах у врачей педиатров оставался выбор — или не назначать лекарство вообще, или назначать лекарство «off-label», т. е. в отсутствие разрешенных показаний к применению, на свой страх и риск, опираясь только на собственный опыт, рекомендации коллег, ограниченные данные академических научных исследований. Особенно остро эта ситуация переживалась большими медицинскими детскими центрами, в которые попадали дети с редкими болезнями, например, с аритмией, для лечения которых существовали только взрослые таблетированные и капсулированные лекарственные формы. Аптекам таких центров приходилось крошить таблетки, раскрывать капсулы и создавать жидкие лекарственные формы, которые смогли бы проглотить маленькие дети. Такие «домашние» лекарственные формы обладали неизвестными биодоступностью, эффективностью и сроком хранения, не были известны их оптимальные дозы, которые создавали бы

⁹ Фокомелия — недоразвитие или отсутствие конечностей.

¹⁰ Kefauver — Harris Amendments to the Food, Drug, and Cosmetic Act 1962.

¹¹ Gilman J.T. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates. *Clin Pharmacokinetics* 1992; 23: 1–9.

в крови детей уровень препарата, необходимый для достижения терапевтического эффекта без существенных побочных эффектов.

Конечно, американские педиатры не могли оставить такую вопиющую ситуацию без внимания и начали активно работать с законодателями, с FDA, с фармацевтической индустрией, чтобы увеличить число детских клинических исследований. **В 1974 г. Американская педиатрическая академия впервые опубликовала «Руководство по оценке препаратов, регистрируемых для использования у беременных, младенцев и детей», в 1977 г. было опубликовано «Руководство по этическому проведению исследований лекарственных средств в детской популяции», обновленное в 1995 г.¹² Федеральные рекомендации по защите детей, участвующих в КИ, были опубликованы в 1983 году и впоследствии стали частью Свода федеральных законов США¹³.**

Доминирующей идеей этих руководств было то, что участие ребенка в тщательно спланированном и контролируемом клиническом исследовании, которое проводится по единому протоколу под надзором этического комитета значительно безопаснее и этичнее, чем «off-label» лечение, представляющее практически эксперимент, в котором участвует один ребенок, без должного контроля и сбора данных. В Руководстве по этическому проведению исследований ясно сказано: «Существует моральный императив к формальному изучению лекарственных средств у детей, чтобы они могли получить равный с взрослыми доступ к существующим и новейшим видам терапии».

В 1984 г. была принята еще одна судьбоносная поправка к Закону о пищевых продуктах, косметических и лекарственных средствах — поправка представителя от штата Калифорния Генри Ваксмана и сенатора от штата Юта Оррина Хатча, которая ввела современную систему регистрации воспроизведенных (генерических) лекарственных средств и установила отчаянную гонку производителей инновационных брендовых ЛС за новыми патентами в стремлении убежать от производителей лекарственных средств — дженериков. С другой стороны, поправка Ваксмана–Хатча¹⁴ предусматривала для производителей инновационных ЛС награду в виде продления срока эксклюзивности данных¹⁵ на 3 года, если в регистрационное досье добавляются данные по безопасности и эффективности ЛС для новых популяций пациентов. К сожалению, на разработку ЛС для детей это не оказало практически никакого влияния, так как фармацевтические компании предпочитали выбирать для продления срока эксклюзив-

ности не детские популяции из-за сложностей проведения педиатрических исследований.

Поворотный пункт в отношении педиатрических КИ был пройден в 1990 г. в результате 3-дневного семинара по разработке ЛС в педиатрических популяциях, организованного Форумом по разработке ЛС Института медицины Национальной академии наук. В семинаре участвовали представители педиатров-клиницистов, академической науки, фарминдустрии и FDA, участники приняли рекомендации: FDA должно было разработать правила, призванные облегчить включение педиатрических данных в инструкцию по применению, конгресс должен разработать законопроекты, улучшающие экономический эффект педиатрических КИ, фарминдустрия должна была более активно проводить КИ, а Национальные институты здоровья — предоставлять инфраструктуру и финансирование для проведения эффективных детских КИ.

В 1994 году глава FDA Дэвид Кесслер предпринял попытку улучшения существующих инструкций по применению ЛС, обязав производителей пересмотреть имеющиеся инструкции в отношении данных применения у детей и подать соответствующие добавления (Педиатрическое правило Кесслера)¹⁶. Самое важное изменение состояло в том, что применение у детей могло быть основано на экстраполяции данных взрослых, если патогенез заболевания и ответы на терапию были одинаковы у детей и взрослых. При этом требовалось проведение только фармакокинетических исследований и сбор данных по безопасности. Но это Педиатрическое правило принесло только ограниченный успех в виде обновления примерно 100 инструкций (15% от поданных добавлений).

Прорыв в разработке детских ЛС наступил с принятием Закона о модернизации и ответственности Федерального управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDAMA)¹⁷. **Разработка идеи этого закона началась в 1994 г., когда сенатор Нэнси Кассебаум начала продвигать законопроект «О лучших лекарствах для детей».** В 1997 году, на волне давления на FDA с целью ускорения рассмотрения и регистрации препаратов для лечения СПИД, аналогичный законопроект, лоббируемый сенаторами Кристофером Доддом и Майком ДеВином, был подписан президентом Клинтонем. *Основной идеей FDAMA было предоставление 6-месячного продления срока эксклюзивности данных в качестве награды производителю за проведение детских КИ и разработку детских лекарственных форм («педиатрическая эксклюзивность»).* В соответствии с FDAMA FDA могло направлять письменный запрос производителям о проведении педиатрических КИ конкретного ЛС. Но FDAMA имел срок действия

¹² Guidelines for the Evaluation of Drugs to Be Approved for Use During Pregnancy and for Treatment of Infants and Children» и «Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations».

¹³ Common Rule» codified in CFR 45 Part 46, subparts A–D.

¹⁴ Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act 1984.

¹⁵ Эксклюзивность данных — один из 2 основных механизмов защиты временной монополии обладателя прав на интеллектуальную собственность, основанный на статье 39.3 Trade Related aspects of Intellectual Property rights (TRIPS) Всемирной торговой организации, которая обязывает государственные органы стран-участниц защищать от несправедливого коммерческого использования конфиденциальные данные производителя нового лекарственного средства. Поправка Ваксмана–Хатча позволяет регистрировать дженерики на основе доказательств биоэквивалентности с брендовыми ЛС без объемных преклинических и клинических исследований после истечения 5-летнего срока эксклюзивности данных, во время которого государственный орган не может использовать данные брендового ЛС для регистрации дженерика.

¹⁶ Kessler's Pediatric Rule 1994.

¹⁷ Food and Drug Administration Modernization and Accountability Act (FDAMA) 1997.

до конца 2001 г., после чего законодатели должны были снова оценить его эффективность.

Закон о модернизации и ответственности Федерального управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDAMA) получил подкрепление в виде Педиатрического правила 1998 года¹⁸. **В соответствии с этим правилом FDA требовало от всех производителей, под угрозой отказа в регистрации, включения оценки безопасности и эффективности у детей по все заявки на регистрацию новых ЛС, новых дозировок, новых показаний и способов введения, если только производитель не получал от FDA разрешения не проводить или отложить проведение детских КИ.** Педиатрическое правило также требовало от производителей разработки детских лекарственных форм. Это правило было применимо ко всем ЛС, которые могли применяться у детей, даже если производитель не намеревался подавать заявку на регистрацию ЛС у детей.

Совместное введение законодательных требований и экономической мотивации для производителей произвело разительный эффект на количество детских КИ в США. Если с 1991 по 1997 г. было начато менее 30 педиатрических КИ, то при действующих FDAMA и Педиатрическом правиле с 1997 по 2002 год было проведено более 400 исследований.

В 1997 г. в Европе в Европейском агентстве лекарственных средств (ЕМЕА)¹⁹ Европейская комиссия организовала круглый стол экспертов для обсуждения проблем детских ЛС. Эксперты уже имели перед глазами американский опыт, и одной из рекомендаций круглого стола было осознание необходимости усиления законодательства, особенно посредством введения системы экономических стимулов к проведению детских КИ.

Европейская комиссия инициировала в 1998 г. международное обсуждение проблем детских клинических исследований в рамках работы Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации медицинских препаратов, предназначенных для людей²⁰. Эта международная организация работает над гармонизацией регуляторных требований Европейского Союза, США и Японии в отношении регистрации ЛС. **Руководство E11 «Клинические исследования лекарственных средств в педиатрической популяции»²¹ было разработано рабочей группой экспертов, согласовано с соответствующими регуляторными органами, принято 20 июля 2000 г. и вступило в силу с 2002 г.**

В руководстве ICH E11 были рассмотрены следующие аспекты проведения педиатрических КИ.

Факторы, влияющие на содержание программы исследований:

- распространенность заболевания в детской популяции;
- серьезность заболевания;
- доступность альтернативного лечения с известной безопасностью и эффективностью;
- новизна ЛС;

- наличие уникальных педиатрических показаний;
- необходимость разработки педиатрических конечных точек;
- возрастной диапазон;
- наличие уникальных детских проблем безопасности;
- потенциальная потребность в будущих педиатрических разработках;
- потребность в разработке педиатрических лекарственных форм;
- своевременное начало программы исследований для ЛС для уникальных (орфанных/редких) детских болезней;
- ЛС для серьезных и угрожающих жизни заболеваний взрослых и детей, для которых ограничен выбор терапии;
- ЛС для всех остальных заболеваний.

Типы клинических исследований:

- фармакокинетические исследования;
- исследования эффективности;
- исследования безопасности;
- постмаркетинговые исследования.

Этические вопросы в педиатрических исследованиях:

- этический комитет;
- особенности набора в педиатрических исследованиях;
- письменное согласие родителей и мнение ребенка;
- минимизация риска для ребенка;
- минимизация дискомфорта для ребенка.

В 2000 году с совет министров здравоохранения Европейского союза принял резолюцию, в которой запрашивал Европейскую Комиссию создать проект резолюции по КИ у детей, так как считал проблему приоритетом охраны здоровья населения. В феврале 2002 года Европейская комиссия опубликовала для обсуждения документ «Лучшие ЛС для детей — предложение по законодательным действиям в отношении педиатрических препаратов»²², который обсуждался два года, и последние комментарии были внесены в июне 2002 года. Проект руководства далее подвергся всестороннему анализу для выявления экономических, социальных и экологических последствий внедрения руководства, что заняло еще 2 года.

В Японии до 2000 года действовало 2 руководства по педиатрическим КИ: «Руководство по разработке ЛС для педиатрического использования» 1982 года и краткое описание педиатрической регистрационной заявки в руководстве «Общие положения для клинических исследований новых ЛС»²³. Так как ICH E11 представляло собой более детальное руководство по педиатрическим исследованиям, оно было быстро принято в качестве закона, вступило в Японии в силу с декабря 2000 и заменило собой руководство 1982 года.

В Японии нет обязательного требования о проведении педиатрических КИ для регистрации ЛС, но Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии поощряет проведение таких исследований.

¹⁸ Pediatric Rule 1998.

¹⁹ EMEA, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.

²⁰ International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

²¹ ICH Harmonized Tripartite Guideline E11 «Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population».

²² 'Better medicines for children — proposed regulatory actions in paediatric medicinal products'.

²³ Позднее замененное на ICH E8.

Ранее для регистрации детских показаний нового ЛС в Японии Министерство здравоохранения требовало полный пакет КИ в японской популяции, начиная с первой фазы. В качестве поощрения подачи педиатрических КИ, Министерство стало принимать зарубежные данные с использованием обобщающей стратегии²⁴, т.е. принимать в составе регистрационного досье компилированные данные крупных зарубежных КИ и КИ по экстраполяции данных на японскую популяцию. Также при подаче данных педиатрических КИ может продлеваться до 10 лет срок переоценки ЛС (это аналог эксклюзивности данных в Японии). Но в силу меньшего объема японского рынка эти экономические стимулы не были настолько сильны для фарминдустрии, и количество педиатрических КИ в Японии остается неудовлетворительно малым, поэтому рассматриваются дальнейшие меры поощрения, образовательные программы и создание благоприятных условий для КИ в целом.

А в это время в США, несмотря на то, что большая часть фарминдустрии в целом согласилась с Педиатрическим правилом 1998 года, несколько общественных групп, включая Американскую ассоциацию врачей и хирургов и Институт конкурентного предпринимательства²⁵ оставались в оппозиции этому правилу и в декабре 2000 года подали иск против FDA с требованием отменить Педиатрическое правило, так как FDA превышало свои полномочия.

Срок действия FDAMA заканчивался, и 4 января 2002 года президент Буш подписал новый Закон о лучших лекарствах для детей (BPCA)²⁶, который продлевал действие программы поощрения детских КИ еще на 5 лет. BPCA также устанавливал механизм, посредством которого можно было проводить детские КИ для ЛС с истекшим сроком патентной защиты, а также для патентованных ЛС, для которых производитель ответил отказом на письменный запрос FDA, через Национальные институты здоровья²⁷.

В октябре 2002 года федеральный окружной судья Генри Кеннеди своим решением удовлетворил требование истцов и отменил Педиатрическое правило, так как не нашел в текущем законодательстве подтверждения полномочий FDA требовать от производителей обязательного проведения КИ по показаниям, которые производители не собираются регистрировать. При этом он посоветовал FDA обратиться за полномочиями в конгресс, что и было сделано.

Конгресс дал FDA полномочия, приняв Закон о справедливости в области педиатрических исследований (PREA) 3 декабря 2003 года с ретроактивным началом действия с 1 апреля 1999 года. В соответствии с PREA производители обязаны подавать данные детских клинических исследований для всех новых ЛС, новых показаний для лечения, новых дозировок,

режимов дозирования и способов введения, причем заявка на регистрацию должна содержать адекватные данные для оценки безопасности и эффективности ЛС и обоснования режима дозирования и способа введения для каждой педиатрической субпопуляции. Разрешалось экстраполировать данные эффективности КИ у взрослых, если такая экстраполяция подкреплялась соответствующими детскими исследованиями фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности. В определенных случаях производитель мог получить полный или частичный отказ от этого требования или получить отсрочку проведения детских КИ.

BPCA и PREA взаимно дополняли друг друга и имели срок действия до 1 октября 2007 года. Например, хотя PREA не распространялся на ЛС «сироты»²⁸, т.е. FDA не могло требовать обязательного включения педиатрических показаний в регистрационное досье, тем не менее, если производитель делал это добровольно, то мог быть вознагражден 6 месяцами продления срока эксклюзивности данных.

К февралю 2007 года совместный эффект 2 законов привел к увеличению педиатрических КИ до 782, 118 педиатрическим дополнениям к инструкции по применению ЛС, и в 87% случаев разработчики получали дополнительные 6 месяцев педиатрической эксклюзивности. В обсуждении продления обоих законов принимали активное участие сенаторы Хиллари Клинтон и Кристофер Додд, один из авторов BPCA. В результате 27 сентября был подписан закон FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA)²⁹, продлевающий действие этих двух основных законов, которые стали называться **Best Pharmaceuticals for Children Act 2007 и Pediatric Research Equity Act 2007.**

Статистика одобрения педиатрических дополнений к инструкции по медицинскому применению ЛС публикуется на сайте FDA <http://www.fda.gov/cder/pediatric/labelchange.htm>, и на 30 ноября 2007 года таких дополнений уже 138.

В 2004 г. в Европейском парламенте было проведено первое пленарное голосование по проекту Европейского руководства по ЛС для педиатрического использования. После голосования Европейская комиссия внесла в проект поправки парламентариев, и после согласования с Советом министров здравоохранения в 2005 году модифицированный проект руководства был принят Европейским парламентом 1 июня 2006 года.

Новое Европейское законодательство вступило в силу с 26 января 2007 г. Педиатрические регуляции No 1901/2006 и поправка 1902/2006 предлагают производителям ЛС набор требований и поощрений за проведение высококачественных клинических исследований у детей. Регуляции применимы как к новым, подаваемым на регистрацию ЛС, так и к новым показаниям и лекарственным формам уже зарегистриро-

²⁴ Bridging strategy.

²⁵ Association of American Physicians and Surgeons (AAPS), Competitive Enterprise Institute.

²⁶ The Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA).

²⁷ National Institutes of Health (NIH).

²⁸ В соответствии федеральным законом Orphan Drug Act (ODA) от января 1983, статус ЛС «сироты» присваивался ЛС для лечения редких болезней («болезней-сирот»), поражающих менее 5 человек на 10,000 (например, миеломная болезнь). Так как экономический эффект от инвестиций в разработку ЛС-сирот мал, предусмотрено поощрение за разработку таких ЛС в виде продления срока эксклюзивности данных до 7 лет и снижения налогообложения.

²⁹ Закон о поправках к закону об Федеральном управлении по контролю за продуктами и лекарствами 2007 года.

ванных ЛС, как все еще обладающих патентной защитой или находящихся по действию свидетельства о дополнительной защите³⁰, так и ЛС с истекшими сроками патентной защиты.

В соответствии с этими регуляциями любой производитель, подающий заявку на регистрацию, должен предоставить результаты педиатрических КИ в форме педиатрического плана разработки ЛС³¹, согласованного с **новым педиатрическим комитетом Европейского агентства лекарственных средств**. Так же как и в американском законодательстве, производители могут получить отказ от требований, если могут доказать, что ЛС не предназначено для использования у детей (например, ЛС для лечения болезни Альцгеймера), или получить отсрочку, если, например, проведение педиатрических КИ задержит регистрацию ЛС у взрослых.

Регуляции вступали в силу поэтапно. С 26 июля 2008 года педиатрический план разработки стал обязательным для всех подаваемых на регистрацию в Европейском союзе новых ЛС. С 29 января 2009 года эти требования стали обязательными для всех новых показаний, лекарственных форм и способов введения уже зарегистрированных ЛС. Компании могли добровольно начинать согласовывать педиатрические планы, т.к. педиатрический комитет провел свое первое заседание 4 июля 2007 года. Педиатрический комитет стал также ответственным за предоставление отказов и отсрочек, за бесплатное научное консультирование компаний-производителей по вопросам педиатрических разработок и разработку списка первоочередных потребностей в области педиатрических КИ.

Соблюдение педиатрического плана добавляет 6 месяцев к сроку действия свидетельства о дополнительной защите. Для ЛС-«сирот» срок эксклюзивности данных будет продлеваться на два года свыше обычных 10 лет.

Для старых ЛС с истекшим сроком патентной защиты регуляция предусматривает новый вид регистрации — педиатрическую³² и развитие сети клинических исследователей и исследовательских центров под эгидой Европейского агентства, специально для проведения научных исследований в самых приоритетных областях и с финансовой поддержкой в случае ЛС с истекшим сроком патентной защиты.

Другие меры для увеличения числа и повышения качества педиатрических КИ в Европе включают в себя усиление системы сбора данных по безопасности, введение штрафов и публикацию имен нарушителей, а также публикацию имен производителей, получивших награду за выполнение директивы.

Таким образом, необходимость клинических исследований лекарственных средств в педиатрии обусловлена, прежде всего, дефицитом конкретных знаний об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов в детском возрасте, их взаимосвязи с физиологией ребенка, адекватных дозах и лекарственных формах для различных возрастных групп. Блестящим доказательством целесообразности клинических исследований в педиатрии может служить резкое (до 90% и более) повышение выживаемости детей, страдающих

острым лимфолейкозом, в результате проведения специальных многоцентровых исследований [10]. Согласно данным ученых из Великобритании, выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом, участвовавших в клинических исследованиях, составила в 1990-х годах 84%, тогда как у детей, не принимавших участия в исследованиях, — 68% [10].

Итак, если еще раз вернуться к тому вопросу, с которого мы начали: **«Что же этичнее: назначать детям лекарственные средства, которые в педиатрии вообще не исследовали, или проводить клинические исследования препаратов с участием детей?»**, становится понятным, что позиции в мире разделились весьма неоднородно. Врачебное сообщество и органы здравоохранения США и Евросоюза выбрали второй путь. В соответствии с этой стратегией они считают необходимым использовать для лечения маленьких пациентов только те лекарственные средства, которые эффективны и безопасны не только у взрослых, но и у детей. Без клинических исследований с участием детей такие данные получить невозможно.

Клинические исследования у детей в Российской Федерации

В настоящее время проведение клинических исследований, в том числе у детей, регламентируется Федеральным законом РФ «О лекарственных средствах» № 86-ФЗ от 22 июня 1998 года, где в статье 40, пункте 5 написано «Не допускаются клинические исследования лекарственных средств на несовершеннолетних, за исключением тех случаев, когда исследуемое лекарственное средство предназначается исключительно для лечения детских болезней или когда целью клинических исследований является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного средства для лечения несовершеннолетних. В последнем случае клиническим исследованиям лекарственного средства на несовершеннолетних должны предшествовать клинические исследования его на совершеннолетних». В пункте 6 закон указывает, что «при проведении клинических исследований лекарственных средств на несовершеннолетних необходимо письменное согласие их родителей». Далее в пункте 7, подпункте 1. статьи 40 мы читаем, что «запрещается проведение клинических исследований лекарственных средств на несовершеннолетних, не имеющих родителей». Вот и все, что сказано про педиатрические клинические исследования. **По сравнению со стимулирующим (содержащим требования и наказания за невыполнение) и мотивирующим (предусматривающим вознаграждение за выполнение) законодательством США и Европейского союза в области педиатрических КИ, Российское законодательство можно назвать не только слабо проработанным, но и рестриктивным (запрещающим педиатрические КИ с некоторыми исключениями), что приводит к закономерно малому (менее 5% ММКИ к 2008 г.) и уменьшающемуся числу педиатрических КИ в России.**

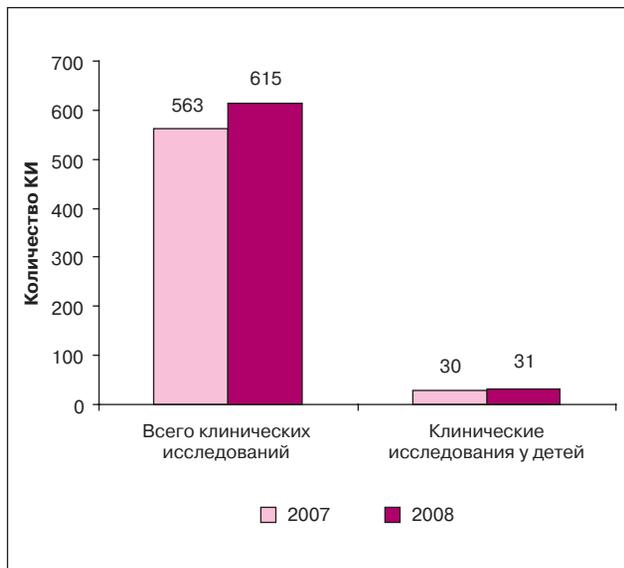
С 2004 по 2007 г. Федеральной Службой по Надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) было разрешено проведение 75 кли-

³⁰ Supplementary protection certificate (SPC).

³¹ Pediatric investigation plan (PIP).

³² Paediatric use marketing authorisation (PUMA).

Рис. Количество клинических исследований в РФ в 2007–2008 гг.



нических исследований в педиатрии, что в структуре всех клинических исследований составило только 4%. В 2007 г. Росздравнадзор одобрил в целом 563 исследования, 30 из них — с участием детей (5,3%) (рис.). Практически половину клинических учреждений, принимавших участие в педиатрических исследованиях, составили московские центры, около четверти — петербургские, и оставшиеся — единичные центры в других крупных городах РФ. В 2008 году ситуация существенно не изменилась: из 615 одобренных Росздравнадзором клинических исследований 31 (5,04%) — в педиатрии, при этом подавляющее число клинических центров — московские (см. рис.). Как по данным 2007 г., так и 2008 г., чаще всего клинические исследования проводятся у детей, страдающих бронхиальной астмой, эпилепсией, различными инфекционными заболеваниями и реже — при других заболеваниях (особенно гематологических) [18].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. Под ред. Белоусова Ю. Б. М.: Издательство Общества Клинических исследователей. 2000. 579 с.
2. PhRMA. Drug Discovery and Development. www.phrma.org.
3. http://www.innovation.gov.uk/rd_scoreboard/index.asp.
4. Вольская Е. Новые перспективы для детских лекарств. Ремедиум. 2007. № 8.
5. Намазова Л. С. Клинические исследования с участием детей: альтернативы нет. Фармацевтический вестник. 2006. № 37 (442).
6. Микиртичан Г. Л. Ребенок как объект медицинского исследования. <http://ideashistory.org.ru/pdfs/51mik.pdf>.
7. Kearns G. L., Abdel-Rahman S. M., Alander S. W. et al. Developmental pharmacology — drug disposition, action, and therapy in infants and children // N Eng J Med. 2003. 349 (12). P. 1157–1167.
8. Незнанов Н. Г., Никитин Е. Н., Мирошенков П. В. Биомедицинские исследования в педиатрии // Качественная клиническая практика. 2002. № 2.
9. Steinbrook R. Testing medications in children // N Eng J Med. 2002. V. 347 (18). P. 1462–1470.

Несмотря на дискуссию, развернувшуюся в профессиональной среде и СМИ по поводу новой редакции этого закона, изменившего название на ФЗ «Об обороте ЛС в РФ», ни в одной из обсуждавшихся версий не было сделано изменений конкретно в тех пунктах, которые касаются педиатрических исследований. А это означает, что при сохранении существующих формулировок Российского законодательства в области детских КИ следует ожидать проведение в РФ только исследований поздних III и IV фаз, т. е. российские педиатры будут получать доступ к участию в международных многоцентровых исследованиях с отставанием в несколько лет.

При регистрации новых ЛС в России придется практически полностью полагаться на данные зарубежных клинических исследований и получать современные ЛС для детей с задержкой в несколько лет. Как следствие, стандарты лечения детских болезней в РФ будут содержать устаревшие ЛС средства и подходы к диагностике, профилактике и лечению заболеваний у детей.

В целом, положение с клиническими исследованиями в педиатрии, как свидетельствует мировой опыт (но не российский!), в настоящее время медленно, но неуклонно меняется в лучшую сторону. Об этом было доложено и на прошедшем в Москве в июле 2009 г. Европейском конгрессе педиатров (доклад ЕМЕА будет представлен нашим читателем в следующем номере журнала).

Напомним, что результаты проводимых клинических исследований лекарственных препаратов у детей призваны способствовать постепенному заполнению достоверной информацией существовавших пробелов в педиатрической фармакотерапии. Педиатрам необходимо постоянно совершенствовать фармакотерапию своих маленьких пациентов. Один из путей достижения данной цели — проведение клинических исследований. Однако для того, чтобы исследования были успешными, и педиатры, и родители, и даже сами дети должны осознать их исключительную важность. Естественно, что без изменения существующего законодательства только понимания со стороны детских врачей, пациентов и их родителей будет недостаточно.

10. Eden OB. Therapeutic trials in childhood ALL: what's their future // J Clin Pathol 2000. № 53. P. 55–59.
11. Phmaprojects. www.pjbpubs.com/phmaprojects/index.htm.
12. Berntgen M. Ethical considerations for clinical trials performed in children. 2006. http://p9614.typo3server.info/fileadmin/archiv/Veranstaltungen/Vortrag_BfArM_Ethical_considerations.pdf.
13. Best pharmaceuticals for children Act. <http://www.fda.gov/CDER/pediatric/PL107-109.pdf>.
14. Drug research and children. FDA Consumer Magazine, January-February, 2003. http://www.fda.gov/fdac/features/2003/103_drugs.html.
15. Murphy D. Pediatric Therapeutic Regulations and Trial Design. 2008. <http://www.fda.gov/oc/opt/presentations>.
16. Murphy D. Update: USA Pediatric Drug Development. 2007. <http://www.fda.gov/oc/opt/presentations>.
17. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf.
18. www.roszdravnadzor.ru.