

**И.В. Смоленов**

Фармацевтическая компания ГлаксоСмитКляйн

## Педиатрические клинические исследования: от поощрений — к регуляторным требованиям

### Контактная информация:

Смоленов Игорь Вячеславович, доктор медицинских наук, старший менеджер по R&D компании GSK Biologicals, Бельгия

Адрес: 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, тел.: (495) 777-89-00

Статья поступила: 05.04.2010 г., принята к печати: 26.07.2010 г.

Назначение лекарственного препарата детям нередко сопровождается нарушением рекомендованных инструкцией (как правило, для взрослого) показаний, способов его применения, дозирования. В статье представлены факторы, которые препятствуют более широкому проведению клинических исследований с участием детей. В результате по большинству препаратов отсутствуют данные об эффективности, безопасности, необходимых дозах, оптимальных путях введения и т. д. В настоящее время для исправления создавшейся ситуации создаются законодательные акты, правила, требования, которые, с одной стороны, поощряют, с другой — обязывают фармакологические компании к проведению педиатрических исследований.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, клинические исследования, дети.

В своей повседневной практике врачи-педиатры часто оказываются перед дилеммой: назначать ребенку лекарственный препарат при отсутствии одобренных педиатрических показаний или не использовать это лекарство вовсе. По данным исследования, проведенного G. Jong [1] в Нидерландах в 1999 г., 48% всех назначений лекарственных средств в условиях стационара приходилось на препараты, не получившие одобрения для применения у детей. Еще в 18% случаев показания к назначению препарата, его доза, кратность назначения или лекарственная форма отличались от официально утвержденных.

Назначение препарата вне утвержденных показаний, «подбор» режима дозирования (расчет исходя из массы ребенка или поверхности его тела), модификация лекарственной формы (разламывание таблеток, приготовление капсул с уменьшенным содержанием лекарства, приготовление «специальных» детских растворов), изменение пути введения (пероральное назначение растворов, предназначенных для внутривенного введения) являются одними из примеров реальной педиатрической практики во многих странах мира [1–3].

Известно, что выраженность и характер фармакодинамических эффектов лекарственного средства у детей может существенно отличаться от таковых у взрослых. Некоторые болезни протекают у детей иначе, чем у взрослых. Определенные болезни встречаются только у детей. Инфекционные заболевания имеют различную эпидемиологию и могут вызываться разными возбудителями. Опухоли принадлежат к различным гистологическим типам, имеют различный прогноз и разный ответ на одинаковую терапию. Заболеваемость эпилепсией выше у взрослых, однако некоторые эпилептические синдромы, развивающиеся у детей, отсутствуют у взрослых. Эффективность лечения одного и того же заболевания и профиль безопасности лекарственного препарата у детей и взрослых могут существенно различаться.

При одобрении нового лекарственного средства лишь определенные показания к назначению и режимы дозирования включаются в инструкцию по применению препарата — только те, которые подтверждены значительным объемом доказательных данных. Соотношение «риск/польза», являющееся ключевым при регистрации

**I.V. Smolenov**

The pharmaceutical company GlaxoSmithKline

## Pediatric clinical trials: from encouragement to regulatory requirements

Prescription of a drug for children is often accompanied with failure to follow the indications, methods of administration, dosages recommended (as a rule, for adults) by product directions. The article illustrates factors that prevent the conduct of clinical trials involving children on a larger scale. As a result, for most drugs there are no data on their efficacy, safety, required doses, optimal ways of administration, etc. Currently to improve this situation, new regulations, rules, requirements are being drafted that on the one hand, encourage, and, on the other hand, require pharmaceutical companies to conduct pediatric trials.

**Key words:** drugs, clinical trials, children.

нового лекарства, оценивается только для регистрируемых показаний и режимов дозирования. При использовании препарата вне одобренных показаний ни компания-разработчик лекарства, ни регуляторные органы не несут юридической и этической ответственности за возможное развитие нежелательных побочных эффектов.

Исторически лекарства применялись у детей при отсутствии достаточных данных, подтверждающих их эффективность и безопасность. В то же время наличие подобных данных было обязательным условием для регистрации и последующего назначения этих же препаратов взрослым. Недостаточное количество клинических исследований у детей было связано с рядом факторов. Во-первых, отсутствовали четкая позиция регуляторных органов и единые процедуры, позволяющие обеспечить оптимальное планирование и проведение клинических исследований у детей, а также всестороннее и независимое обсуждение результатов этих исследований. Во-вторых, существенный риск был связан с проблемами юридической ответственности, возникающими при проведении клинических исследований с участием детей. В-третьих, фармацевтическая индустрия не имела стимулов для разработки лекарств для детей, поскольку педиатрический рынок для большинства лекарственных средств сравнительно невелик.

В 2000 г. Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (ICH) было принято руководство «Клинические исследования лекарственных средств в педиатрической популяции» (ICH GCP E11) [4]. Оно содержало основные принципы создания лекарственных средств для детей, которые впоследствии нашли свое отражение в законодательстве стран-участниц Международной конференции по гармонизации:

- педиатрические пациенты должны получать препараты, которые были надлежащим образом изучены в детской популяции;
- программы разработки новых лекарственных средств должны включать педиатрические исследования во всех случаях, когда разрабатываемый препарат предполагается назначать детям;
- разработка педиатрических показаний должна быть своевременной и сопровождаться созданием детской лекарственной формы;
- права участников педиатрических исследований должны быть надлежащим образом защищены;
- фармацевтические компании, регуляторные органы, работники здравоохранения и общество в целом несут совместную ответственность за разработку лекарственных средств, предназначенных для детей.

Внедрение положений ICH GCP E11 в национальные законодательства потребовало немало времени и было завершено к 2007 г., при этом сохранились определенные различия в требованиях к проведению педиатрических исследований в странах Европы и США.

## США

Первые законодательные акты, регулирующие разработку лекарств для детей, появились в США в конце 90-х годов прошлого века. В 1997 г. Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA) был принят Модернизационный Акт (FDA Modernization Act) [6], а в 2002 г. — Закон об улучшении фармакотерапии в педиатрии (Best Pharmaceuticals for Children Act) [5]. Оба документа были направлены на стимулирование проведения клинических исследований у детей путем предоставления дополнительных 6 месяцев патентной защиты для разрабатываемого лекарственного сред-

ства. Проведение педиатрических исследований не было обязательным, но могло быть затребовано на основании письменного запроса при наличии потребностей системы здравоохранения (например, для лечения онкологических заболеваний у детей).

Несколько позднее были приняты Педиатрические правила (Pediatric Rule, 1998) [6] и Закон об обязательности педиатрических исследований (Pediatric Research Equity Act, 2003), содержащие требования об обязательной оценке педиатрических данных [7]. Эта оценка включает анализ результатов педиатрических исследований и иной информации, позволяющей адекватно охарактеризовать безопасность и эффективность препарата у детей, а также способствующей выбору оптимальной дозы препарата для каждой возрастной группы.

Разработчики новых лекарственных средств, показаний к применению, лекарственных форм, режимов дозирования и путей назначения лекарственных средств обязаны включать план оценки педиатрических данных в программу разработки препарата. Исключения делались только в случае предоставления официального отказа от педиатрических исследований или их отсрочки. Одновременно Управление по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами получило право в определенных случаях требовать представления плана оценки педиатрических данных и для ранее зарегистрированных лекарственных средств.

Оценка педиатрических данных должна быть проведена для каждой возрастной группы, если предполагается, что разрабатываемый продукт при применении у этой группы может обеспечить значительные терапевтические преимущества по сравнению с существующим лечением. При этом не ожидалось, что разработчик должен проводить отдельные исследования эффективности и безопасности в каждом случае. Если течение болезни и эффекты препарата у детей и взрослых были в значительной степени схожи, FDA могло сделать вывод о том, что данные об эффективности препарата, полученные в ходе исследований у взрослых, могут быть экстраполированы на детскую популяцию. Эти данные могли быть дополнены ограниченной информацией, полученной у педиатрических пациентов — например, результатами фармакокинетических исследований. Однако если экстраполяция результатов была невозможна, FDA могло направить разработчику письменный запрос о проведении отдельных хорошо спланированных исследований в педиатрической популяции.

В 2007 г. Конгресс США продлил действие этих законодательных актов и объединил их в качестве поправки к закону об Управлении по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (Food and Drug Administration Amendments Act) [8].

В настоящее время компания-разработчик нового лекарственного препарата должна представить в Педиатрический Комитет (Pediatric Review Committee) Центра по оценке и исследованию лекарственных средств педиатрический план, включающий протокол о намерениях провести определенные клинические исследования с приложением их краткого описания и сроков проведения. Педиатрический план также может включать заявление о предполагаемом отказе от проведения педиатрических исследований или об их отсрочке с приведением оснований для отказа или отсрочки.

Отказ от проведения педиатрических исследований возможен лишь в ограниченном числе случаев:

- если проведение исследований у детей невозможно или практически невыполнимо (например, вследствие крайне малого числа больных с данной патологией);
- на основании имеющихся данных можно полагать, что разрабатываемый продукт будет неэффективен или

небезопасен у детей (в последующем данная информация должна быть включена в инструкцию по применению препарата);

- разрабатываемый препарат не представляет значительных терапевтических преимуществ по сравнению с уже имеющимися и вряд ли будет использоваться у значительного числа больных в данной возрастной группе;
- предшествующие попытки создания лекарственной формы для детей не увенчались успехом (в этом случае необходима подробная информация о предпринятых усилиях).

Отсрочка в проведении педиатрических исследований — это признание того, что исследования требуются, но могут быть отложены до предоставления регистрационного досье или дополнения к нему. Педиатрическим Комитетом могут быть приняты во внимание следующие основания для отсрочки:

- лекарственное средство будет готово для одобрения регуляторными органами по взрослым показаниям раньше, чем будут завершены педиатрические исследования (включение педиатрических данных в начальное регистрационное досье приведет к задержке применения препарата у взрослых);
- педиатрические исследования необходимо отложить до получения дополнительных данных о безопасности и эффективности разрабатываемого препарата;
- необходимы дополнительные данные для решения вопроса о педиатрических показаниях;
- существуют технические проблемы с разработкой детской лекарственной формы;
- имеются трудности с включением достаточного числа участников клинического исследования.

Стоит отметить, что просьба об отсрочке по любому из приведенных оснований должна быть подкреплена достаточными вспомогательными данными, подтверждающими ее необходимость.

На основании анализа представленного педиатрического плана регуляторные органы издадут письменный запрос о проведении определенных педиатрических исследований. При этом универсальных рекомендаций относительно сроков начала этих исследований не существует. За исключением препаратов, предназначенных исключительно для детей, и лекарств для лечения жизнеугрожающих заболеваний педиатрические исследования обычно начинаются по завершении фазы II клинических исследований у взрослых или после регистрации препарата (рис.).

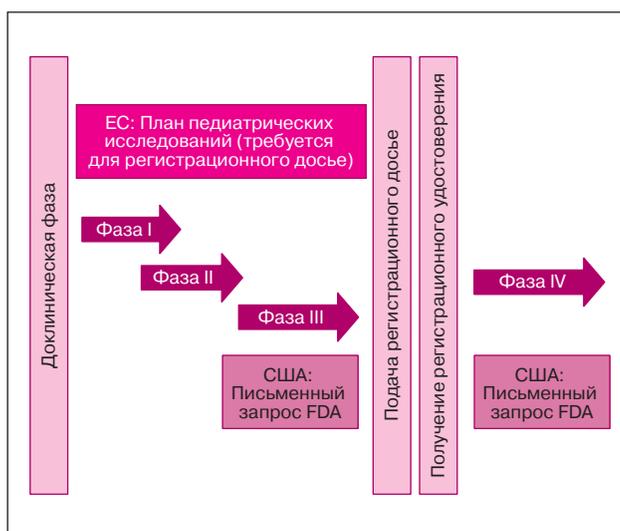
Если результаты педиатрических исследований или заявка на одобрение детской лекарственной формы не были представлены разработчиком в соответствии с одобренным планом, FDA может принять в отношении разработчика соответствующие дисциплинарные меры.

### Европейский союз

В 2007 г. Европейская Комиссия и Европейский Парламент одобрили законодательство о педиатрических лекарствах. Основной целью нового законодательства являлось улучшение здоровья детей в Европе путем содействия разработке педиатрических препаратов и обеспечению их доступности, а также предоставление гарантий того, что лекарства, назначаемые детям, соответствуют высоким требованиям, предъявляемым к качеству, и были надлежащим образом исследованы и одобрены к применению [9].

Начиная с 26 июля 2008 г., при подаче регистрационного досье компания-разработчик должна представлять результаты педиатрических исследований, проведенных в соответствии с ранее утвержденным планом, или решение Европейского Агентства по оценке лекарственных

**Рис.** Сроки подачи планов педиатрических исследований в США и Европе



*Примечание.*

ЕС — Европейский союз; FDA (Food and Drug Administration) — Управление по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами.

средств (EMA) о предоставлении отказа от проведения педиатрических исследований или их отсрочки.

EMA настоятельно рекомендует представлять детальный План педиатрических исследований сразу после завершения фармакокинетических исследований у взрослых (см. рис.). План педиатрических исследований должен включать детальное описание **всех** планируемых исследований с участием детей (научное обоснование, цели, конечные точки, критерии отбора пациентов, обоснование объема выборки и т.д.), а также сроков их начала и завершения.

В европейском законодательстве приводится лишь три основания для отказа от проведения педиатрических исследований при регистрации новых лекарственных средств:

- если ожидается, что разрабатываемый препарат будет неэффективен или небезопасен в педиатрической популяции (или ее части);
- если препарат разрабатывается для заболеваний, встречающихся только во взрослой популяции (перечень нозологий, для которых предоставляется отказ от разработки педиатрических показаний, представлен на сайте EMA);
- если разрабатываемый препарат не представляет значительной терапевтической пользы для детей по сравнению с уже имеющимися на рынке.

В некоторых случаях начало педиатрических исследований может быть отложено до того времени, когда препарат будет зарегистрирован у взрослых. Но даже в случае отсрочки детальное описание планируемых исследований должно быть включено в педиатрический план.

Для рассмотрения Планов педиатрических исследований Европейским агентством по оценке лекарственных средств создан Педиатрический Комитет (PDCO). Педиатрический Комитет включает пять представителей, назначаемых Комитетом по лекарственным препаратам для применения человеком (CHMP), и по 1 представителю, назначаемому каждым из государств-членов Европейского Союза. Дополнительно Европейская Комиссия номинирует в состав Педиатрического Комитета трех представителей от пациентских организаций и трех человек, представляющих систему здравоохранения.

При подготовке Плана педиатрических исследований компания-разработчик может запросить научный совет у европейских регуляторных органов. Научный совет может быть связан с любым аспектом педиатрических исследований (требованиями к качеству продукта, безопасности, эффективности и т.д.) и предоставляться несколько раз в ходе разработки препарата для детей. Рекомендации, полученные в рамках научного совета, не носят для разработчика обязательного характера. Научный совет предоставляется бесплатно Рабочей Группой Комитета по лекарственным препаратам для применения человеком.

Одним из наиболее частых вопросов, обсуждаемых в ходе научного совета, является выбор надлежащих показателей эффективности разрабатываемого препарата у детей (так называемых «конечных точек»). Для некоторых педиатрических исследований можно адаптировать показатели, применяющиеся во взрослых исследованиях (например, уровень артериального давления). Однако для значительного числа исследований требуется разработка специальных конечных точек (например, для исследований эффективности противоастматического препарата у детей первых лет жизни; анальгетика у детей первого года жизни).

Выбор методов оценки безопасности препарата в ходе педиатрических исследований также требует консенсуса между разработчиком лекарства и регуляторными органами. Помимо традиционных параметров безопасности, изучаемых у взрослых пациентов, часто возникает необходимость оценить специфические процессы в ходе длительного наблюдения, например возможное влияние разрабатываемого препарата:

- на линейный рост ребенка;
- половое созревание/наступление пубертата;

- нервно-психическое развитие;
- формирование определенных органов и систем (например, хрящевой ткани, зубов).

### Сходство и различие в подходах к разработке педиатрических лекарств в США и Европе

При всем внешнем сходстве требования к проведению педиатрических исследований в США и Европе имеют ряд различий (табл.). Европейское законодательство предполагает большую вовлеченность регуляторных органов в процесс создания педиатрических лекарственных средств. Это проявляется в том, что требуется начинать взаимодействие с регуляторными органами на более ранних этапах, представлять более детальный план педиатрических исследований, проводить частые консультации в ходе клинических исследований.

Управление по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США и Европейское агентство по оценке лекарственных средств тесно сотрудничают при разработке педиатрических лекарств, обмениваясь научными данными. Это сотрудничество позволяет снизить риски, связанные с проведением педиатрических исследований, а также избежать проведения дублирующих клинических исследований.

В ходе периодических телеконференций представители обоих регуляторных органов могут обсуждать вопросы, связанные с разработкой определенных педиатрических продуктов, включая [10]:

- планы педиатрических исследований, представленные на рассмотрение;
- итоговые отчеты Педиатрических Комитетов;
- критерии предоставления отказов от проведения педиатрических исследований и отсрочек;

**Таблица.** Сходства и различия в подходах к разработке педиатрических лекарств в США и Европе

	ЕС	США
Основной документ	План педиатрических исследований	Письменный запрос FDA
Применим	К лекарственным и иммунобиологическим препаратам	Только к лекарствам
Препараты-сироты	Включены	Включены
Кто инициирует педиатрический план	Компания-разработчик	Требование FDA
Сроки подачи	Окончание I фазы КИ	Окончание II фазы или IV фаза
Поощрение	Продление действия патента на 6 месяцев для зарегистрированных лекарств	Продление действия патента на 6 месяцев для зарегистрированных лекарств
Неклинические исследования	Должны включаться	Могут включаться
Характеристика препарата	Полная характеристика продукта, включая описание лекарственных форм для разных возрастных групп	Декларация о разработке лекарственных форм для разных возрастных групп
Планируемые клинические исследования	Детальное описание всех исследований	Краткая характеристика планируемых исследований
Отказ от клинических исследований / отсрочка	Включает отказ от и/или отсрочку	Не включает отказ и требование об отсрочке
Критерии осуществимости	Не применимы	Применимы в отношении создания педиатрической лекарственной формы или проведения определенных КИ
Пострегистрационная оценка безопасности продукта	Информация доступна для регуляторных органов стран ЕС	Открытый процесс (во время представление данных Косультативному комитету)

*Примечание.*

ЕС — Европейский союз; FDA — Food and Drug Administration; КИ — клиническое исследование.

- выбор препарата сравнения и параметров эффективности/безопасности применительно к определенным нозологиям и классам лекарственных средств;
- статус продолжающихся исследований;
- результаты педиатрических исследований, включая исследования, показавшие отсутствие ожидаемого эффекта;
- вопросы, связанные с безопасностью, включая статус приостановленных исследований;
- планы по длительному мониторингу безопасности препаратов;
- вопросы, связанные с безопасностью определенных классов лекарственных средств;
- общие подходы к проведению исследований в определенных группах больных/для специфических показаний.

Подобные дискуссии могут также инициироваться, если:

- возникают вопросы, связанные с достоверностью данных и этическими проблемами, возникающими в ходе проведения исследований;
- обнаруживаются аспекты, связанные с выполнимостью педиатрических исследований;
- выявляются различия в одобренных показаниях к назначению у детей.

При этом тесное взаимодействие между регуляторными органами не означает, что обе стороны в ходе рассмотрения педиатрических программ и регистрационных досье будут задавать одинаковые вопросы и приходиться к одинаковым выводам.

#### **Новая стратегия педиатрических исследований: влияние на Россию**

В последние десятилетия очевидна глобализация при разработке новых лекарственных средств. Ситуация, когда в планировании клинического исследования принимают участие регуляторные органы и эксперты нескольких стран, а само исследование одновременно проводится на нескольких континентах в десятках государств, давно перестала казаться необычной. Глобализация при проведении исследований позволяет уменьшить сроки разработки новых препаратов, оценить влияние генетических различий на эффекты лекарств, изучить влияние препаратов на исходы заболевания при использовании разных критериев диагностики и различной сопутствующей терапии.

Исследования с участием детей не являются исключением из правила, наоборот, меньшее число пациентов по сравнению со взрослой популяцией требует вовлечения боль-

шего числа исследовательских центров и стран-участниц. При проведении педиатрических исследований возникает ряд трудностей, связанных с малой информированностью общества о важности и этапах создания детских лекарств, недостаточным опытом участия в клинических исследованиях врачей-педиатров, настороженным отношением к ним некоторых регуляторных органов.

Изменение парадигмы педиатрических исследований должно способствовать формированию четкой позиции общества и регуляторных органов. Выбор заключается между концепциями ограничения («защита детей от участия в клинических исследованиях») и управления рисками («защита детей в ходе клинических исследований»).

Концепция ограничения педиатрических исследований предполагает проведение клинических исследований с участием детей лишь в исключительных случаях (например, «только для получения данных о наилучшей дозировке лекарственного препарата для лечения детей» [11]) и отсутствие требований к разработчикам новых препаратов о необходимости регистрации педиатрических показаний и детских лекарственных форм.

Очевидно, что выбор данной концепции означает сохранение распространенной практики назначения лекарственных средств детям вне одобренных показаний и более позднюю доступность инновационных препаратов для детей. Регистрация педиатрических показаний и детских лекарственных форм не является обязательностью разработчика и может игнорироваться, например, если маркирование препарата для данной группы больных недостаточно привлекательно с коммерческой точки зрения. Концепция управления рисками предполагает:

- стимулирование или прямое требование регистрации педиатрических показаний для новых лекарственных средств;
- тесное сотрудничество с Педиатрическими комитетами Европейского агентства по оценке лекарственных средств и Управления по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США;
- создание национальной системы управления рисками в отношении педиатрических клинических исследований и процедур, предполагающих тесное сотрудничество с разработчиками лекарственных средств при планировании и проведении этих исследований.

Таким образом, определение отношения общества и государства к клиническим исследованиям с участием детей будет определять доступность педиатрических лекарственных средств и эффективность лечения детей в долгосрочной перспективе.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Schirm E., Tobi H., Vries T. et al. Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community // *Acta. Paediatrica*. — 2003; 92 (12): 1486–1489.
2. Lindell-Osuagwu L., Korhonen M., Saano S. et al. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature // *J. of Clin. Pharm. and Therap.* — 2009; 34 (3): 277–287.
3. Cuzzolin L., Atzei A., Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety // *Expert Opinion on Drug Safety*. — 2006; 5 (5): 703–718.
4. E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. Adopted by CPMP, July 2000, issued as CPMP/ICH/2711/99.
5. Best Pharmaceuticals for Children Act, PL № 107–109 (Jan. 4, 2002).
6. The 1998 Final Pediatric Rule (63 Federal Register 66632; December 2, 1998).

7. Pediatric Research Equity Act of 2003, PL № 108–155 (Dec. 3, 2003).
8. The Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007 (US Public Law 110–85). Available on <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAAct/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/FullTextofFDAAALaw/default.htm>
9. Paediatric investigation plans (PIPs), waivers and modifications. Available on [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000293.jsp&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000293.jsp&jsenabled=true)
10. Tembeck J. FDA and EMEA: Pediatric Regulatory Processes. — 2009. Available on <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM197964.pdf>
11. Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств».