Клинические исследования в педиатрической практике

Ю. Б. Белоусов, А. Н. Грацианская
Кафедра клинической фармакологии с курсом фармакокинетики
ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва

Научная и практическая значимость клинических исследований лекарственных средств сегодня не вызывает сомнений в медицинском сообществе, методологические и этические аспекты планирования и проведения клинических испытаний разработаны, доступны и соблюдаются добросовестными исследователями [1]. Приверженность к применению лекарственных средств с доказанной эффективностью и безопасностью становится обычной в повседневной врачебной практике — но не для педиатров. По данным Европейской Комиссии, более 50% препаратов, используемых в педиатрии, не разрешены к применению у детей («unlicensed») или назначаются не по «разрешенным показаниям» («off-label»), потому, что клинические исследования этих препаратов у детей не проводились [2]. Отсутствие контролируемых клинических исследований в подавляющем большинстве областей педиатрии приводит к тому, что многие неэффективные или даже опасные вмешательства применяются у детей раньше, чем их эффективность и безопасность была оценена в рандомизированных исследованиях, тогда как появление в педиатрической практике некоторых эффективных вмешательств необоснованно откладывается [3]. Учитывая важность проблемы, в последние годы в Европейском Союзе (ЕС) предприняты многочисленные шаги по исправлению сложившейся ситуации, что в результате привело к значительным изменениям законодательства ЕС в области педиатрических исследований.

В марте 2004 г. Еврокомиссия обсудила проект Регламента (draft Regulation) по медицинским продуктам для использования в педиатрии, а 29 сентября 2004 г. выпустила первичные предложения по Регламенту о Медицинских Продуктах для Использования в Педиатрии (first proposal for a Regulation on Medicinal Products for Paediatric Use) вместе с пояснениями и Приложениями. Эти предложения были представлены на рассмотрение Совету по Здравоохранению (Council of (Health) Ministers) и Европейскому Парламенту и к настоящему моменту уже прошли сложную процедуру принятия, так что документ вступил в законную силу 26 января 2007 г. [4, 5].

С 26 января 2007 г. начал работу и новый экспертный комитет — Педиатрический комитет (Paediatric Committee — PDCO) при Европейском медицинском агентстве (European Medicines Agency — EMEA). В состав PDCO входят: 5 представителей от Комитета по Медицинским Продуктам для Применения у Человека (Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP) EMEA; по 1 представителю от каждой из стран ЕС (кроме тех стран, которые имеют представителей в лице назначенных от CHMP); 3 специалиста здравоохранения и 3 представителя от ассоциаций пациентов, назначенных Европейской комиссией. Первое заседание PDCO состоялось 4-5 июля 2007 г. [6]. С 26 июля 2007 г. PDCO выполняет все предусмотренные новым законодательством функции, в частности, разрабатывает критерии соответствия для планов исследований в педиатрии (ПИП) — обязательных программ научных исследований и разработок, которые бы позволяли обеспечить уверенность во всестороннем изучении эффективности и безопасности лекарственного препарата при состояниях, для лечения которых предполагается регистрация у детей. В компетенцию PDCO входит определение условий, когда педиатрические исследования нецелесообразны («waiver»), или пока разумнее отсрочить их проведение («deferral»). Такие решения могут быть приняты относительно лекарственных средств, предположительно неэффективных или небезопасных для применения в педиатрической практике, или применяемых при состояниях, не встречающихся у детей, или не представляющих интереса для применения у детей, поскольку не являются более эффективными, чем уже применяемые (разрешённые). PDCO также консультирует EMEA по вопросам создания в Европе сети клинических баз на основе уже существующих, где будут проводиться «детские» исследования, количество которых неминуемо возрастёт.

Согласно новому регламенту, с 26 июля 2008 г. для получения разрешения на маркетинг на территории ЕС заявитель будет обязан включить в досье лекарственного препарата результаты исследований в соответствии с утвержденным ранее ПИП или предоставить выданное ранее EMEA решение о нецеле-

сообразности или отсрочке проведения клинических испытаний в педиатрии. Обращение в EMEA по поводу утверждения ПИП будет необходимо подавать не позже, чем по завершении исследований фармакокинетики у взрослых. С 26 января 2009 г. при подаче заявки на изменение показаний к применению лекарственного средства (новое показание, новая лекарственная форма или новый путь введения), что подразумевает продление действия патента благодаря выдаче дополнительного защитного сертификата (Supplementary Protection Certificate — SPC) или патента, который попадает под действие SPC, заявитель обязан включить результаты, полученные в ходе выполнения утверждённого ПИП, или предоставить решение EMEA об отсрочке или нецелесообразности проведения педиатрических исследований.

Информация, полученная в ходе выполнения ПИП, независимо от полученного результата, должна быть включена в инструкцию к лекарственному препарату, а заявителю предоставляется SPC на 6-месячный срок, либо на 2-летний, если препарат «сиротский» («orphan» — т. е. предназначенный для лечения редких заболеваний, вследствие чего непривлекательный с экономической точки зрения). С 26 июля 2007 г. проведение клинических испытаний в педиатрии на основании утвержденного ПИП для лекарственного препарата, на который не распространяются права интеллектуальной собственности, даёт возможность заявителю получить разрешение на маркетинг для применения в педиатрии (Paediatric Use Marketing Authorisation — PUMA). PUMA подразумевает маркетинг лекарственного препарата под известным торговым названием, которое принадлежит заявителю и используется для препарата, содержащего такое же активное вещество, но предназначенного для применения у взрослых. На упаковке такого лекарственного средства будет нанесён соответствующий символ, указывающий, что препарат предназначен для применения у детей. К 26 января 2008 г. Европейская комиссия, руководствуясь рекомендациями PDCO, выберет и обнародует этот символ. Заявители, которые уже провели или проводят в данный момент клинические исследования в соответствии с ПИП (завершение запланировано после 26 января 2007г.) получат описанное выше поощрение в виде SPC. От обязанности утверждать ПИП освобождаются те, кто подаёт заявку на дженерики и препараты, содержащие одну или более активных субстанций, применение которых уже разрешено у детей, а также на гомеопатические средства и традиционно применяемые средства растительного происхождения. С 26 января 2007 г. EMEA начала проведение бесплатных консультаций относительно содержания ПИП и вопросов качества, безопасности и эффективности продуктов для педиатрии (консультации по вопросам особенностей проведения исследований в педиатрии EMEA предоставляет на платной основе).

На общемировом уровне повышенное внимание к проблеме качественных клинических исследований в детской популяции отразилось в публикации ВОЗ «Содействие безопасности лекарственных средств для детей» [7]. В этом документе, в частности, рекомендуется регулирующим органам стран-участников ВОЗ приложить усилия к доработке научных основ клинических испытаний с участием детей и разработке национальных баз данных, содержащих новейшую информацию об эффективности и безопасности лекарственных средств, применяемых в педиатрии. ВОЗ также предполагает продолжать работу с правительствами стран мира над внесением изменений в правовые и регуляторные требования к лекарствам, предназначенным для детей.

Литература

1. Guideline for Good Clinical Practice, ICH Topic E 6 (R1), July 2002 CPMP/ICH/135/95.
2. Press release European Medicines Agency consulting on a draft guideline on pharmacovigilance for medicines used in children. European Medicines Agency Press Office, London, 12 August 2005 Doc. Ref. EMEA/262135/2005.
3. Clinical trials in children. Caldwell PHY, Murphy SB, Butow PN et. al., Lancet 2004; 364:803-11
4. REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12 December 2006, on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004, Official Journal of the European Union, 27.12.2006, L 378/1 — L 378/19.
5. REGULATION (EC) No 1902/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 20 December 2006, amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use, Official Journal of the European Union, 27.12.2006, L 378/20 — L 378/21.
6. Press release New Paediatric Committee holds its first meeting London, 6 July 2007, Doc. Ref. EMEA/295689/2007, http://www. emea. europa. eu.
7. Promoting Safety of Medicines for Children, http://www. who. int, 21.09.2007