

# **Nowe możliwości i wyzwania w badaniach klinicznych u dzieci**

## **30 rocznica uchwalenia Karty Praw Dziecka Narodów Zjednoczonych**

Marek Migdał

Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

Członek PDCO EMA





EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

# Oświadczenie

Opinie prezentowane w czasie tego wykładu są osobistymi poglądami autora i nie mogą być traktowane jako oficjalne stanowiska PDCO i/lub EMA. Wszystkie pokazywane dane pochodzą ze źródeł powszechnie dostępnych.

# 30 rocznica uchwalenia Konwencji Praw Dziecka Narodów Zjednoczonych

## KONWENCJA O PRAWACH DZIECKA

przyjęta przez Zgromadzenie Ogólne Narodów Zjednoczonych dnia 20 listopada 1989 r.

### Artykuł 24

(Dz. U. z dnia 23 grudnia 1991 r.)

1. Państwa-Strony uznają prawo dziecka do jak najwyższego poziomu zdrowia i udogodnień w zakresie leczenia chorób oraz rehabilitacji zdrowotnej. Państwa-Strony będą dążyły do zapewnienia, aby żadne dziecko nie było pozbawione prawa dostępu do tego rodzaju opieki zdrowotnej.

# Ryzyko farmakoterapii u dzieci

## THE THALIDOMIDE TRAGEDY: LESSONS FOR DRUG SAFETY AND REGULATION

By: Bara Fintel, Athena T. Samaras, Edson Carias

Jul 28, 2009



- Thalidomid zarejestrowany w Niemczech w 1957 bez badań, w oparciu o oświadczenie producenta że lek jest całkowicie bezpieczny dla dorosłych i dla dzieci, że może być stosowany u kobiet w ciąży. Sprzedawany bez recepty.
- Do 1960, thalidomid sprzedawany w 46 krajach, ze sprzedażą zbliżoną do aspiryny.
- W tym samym czasie australijski położnik Dr. William McBride zaczął zalecać stosowanie tego leku off-label w leczeniu porannych nudności u ciężarnych kobiet >

**dotkniętych zostało przeszło 10 000 dzieci**



# Potrzeba stworzenia Rozporządzenia Pediatricznego

- Większość leków stosowana u dzieci (szczególnie noworodków) do lat 2000:
- nie była badana, oceniana i rejestrowana do stosowania u dzieci w różnych grupach wiekowych
- nie było postaci farmaceutycznych odpowiednich do wieku i stanu klinicznego dzieci, brak informacji o dawkowaniu, brak danych dotyczących bezpieczeństwa
- nieliczne dane uzyskane w ramach badań klinicznych
- powszechne stosowanie off-label

# Potrzeba stworzenia Rozporządzenia Pediatricznego

Doświadczenia USA – rozpoczęcie przez Kongres w 1997 roku prac legislacyjnych na wniosek rodziców protestujących przeciwko stosowaniu leków u dzieci bez udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwa.

Wejście w życie „Best Pharmaceuticals for Children Act” w 2002 oraz „Pediatric Research Equity Act” w roku 2003

# Cele Rozporządzenia Pediatrycznego

27.12.2006

EU

Official Journal of the European Union

L 378/1

L

(Act whose publication is obligatory)

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

- Poprawa stanu zdrowia dzieci poprzez:
  - zwiększenie liczby badań o wysokiej jakości i etyce dotyczących leków dla dzieci
  - zwiększenie dostępności dzieci do leków zarejestrowanych
  - poprawa informacji o lekach stosowanych u dzieci
- Cele te powinny być osiągnięte:
  - bez prowadzenia niepotrzebnych badań u dzieci
  - bez opóźniania rejestracji leków dla dorosłych

# Kamienie milowe wprowadzania Rozporządzenia Pediatrycznego (RP)

- **26.01.2007** - wejście w życie RP we wszystkich MS, bezpłatny EMA "paediatric" scientific advice
- **04.07. 2007** pierwsze posiedzenie PDCO EMA
- **26.07.2008** (po 18 miesiącach):

Aplikacje na MA (nowe leki) powinny zawierać wyniki badań klinicznych przeprowadzonych zgodnie („compliance”) z zatwierdzonym PIP (chyba że jest „waiver” lub „deferral”)

- **26.01.2009** (po 24 miesiącach):

Te same obowiązki dla nowych wskazań, dróg podania lub postaci farmaceutycznych

# Co to jest PIP?



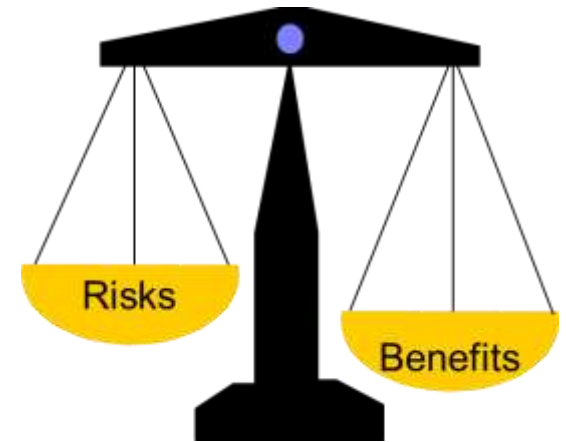
**Pediatryczny Plan Badawczy** - “program badawczo-rozwojowy mający na celu zapewnienie zgromadzenia wystarczającej ilości danych pozwalających na dopuszczenie do obrotu w UE badanego produktu leczniczego w określonym wskazaniu u dzieci w określonych grupach wiekowych”

**The PIP** - dokument składany do PDCO EMA

# Pediatryczny Plan Badawczy (PIP)

- Opis planowanego rozwoju badanego produktu leczniczego od faz przedklinicznych, aspektów jakości po planowane badania kliniczne u dzieci
- Podane są terminy, oraz proponowane działania mające na celu ocenę **jakości, bezpieczeństwa i skuteczności** badanego produktu leczniczego:
- Plan jest **zatwierdzony** i może być na wniosek aplikanta **modyfikowany** przez PDCO
- Jest **wiążący** dla aplikanta > **compliance check** przed MAA (z możliwością modyfikacji w czasie trwania)

# Rola PDCO EMA



Kluczowe elementy oceny:

**Dla kogo** (grupy wiekowe), w jakim wskazaniu  
**(wskazanie)**

Formulation  
(quality)

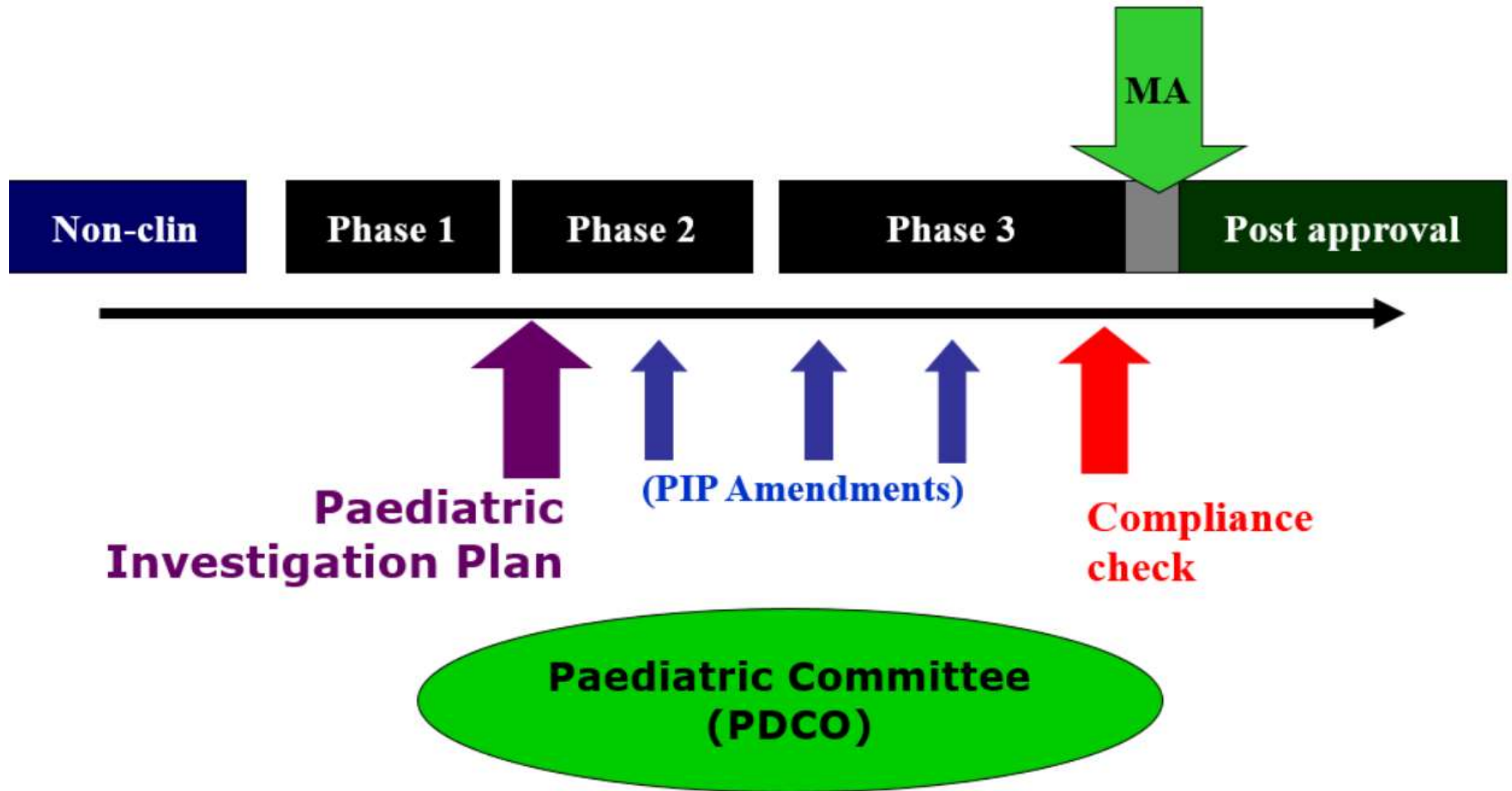
Non-clinical studies  
Toxicology  
Carcinogenicity  
Genotox  
Juvenile animal studies

Paed clinical trials  
PK  
PK/PD  
Tolerability, safety  
Efficacy and safety...

Extrapolation  
studies  
Including  
modelling and  
simulation

Other  
measures  
Registries

# Kiedy należy zgłosić PIP?



# Zwolnienia z obowiązku składania PIP (waivers)

## Rodzaje:

- **“total”** (product-specific) – dla wszystkich grup wiekowych populacji pediatrycznej w jednym lub wielu wskazaniach  
**„partial waiver”**: w jednej lub kilku grupach wiekowych populacji pediatrycznej, w pozostałych PIP! – decyzja PDCO
- **Class waiver**: ustalany przez EMA – dla całej grupy produktów leczniczych w konkretnym wskazaniu

## Podstawy prawne:

- Brak skuteczności i bezpieczeństwa
- Choroba występuje tylko u dorosłych
- Brak znaczącej przewagi nad istniejącym sposobem leczenia

# Odroczenia (deferrals)

- Narzędzie stosowane celem nie opóźniania rejestracji badanego produktu leczniczego dla dorosłych.

*"Deferred" means: Marketing Authorisation Application for adults is possible before completion of one or more studies/measures in the PIP.*

- Może dotyczyć jednego lub więcej badań/działań (np. postać farmaceutyczna, M&S)
- Dotyczy zakończenia (LPLV) a nie rozpoczęcia (FPFV)

# Raporty European Commission dotyczące RP

Required on basis of Article 50 of the Paediatric  
regulation

- 1<sup>st</sup> EC report in 2013

**2<sup>nd</sup> EC report in 2017**



**State of Paediatric  
Medicines in the EU**

10 years of the EU  
Paediatric Regulation

Report from the Commission  
to the European Parliament  
and the Council

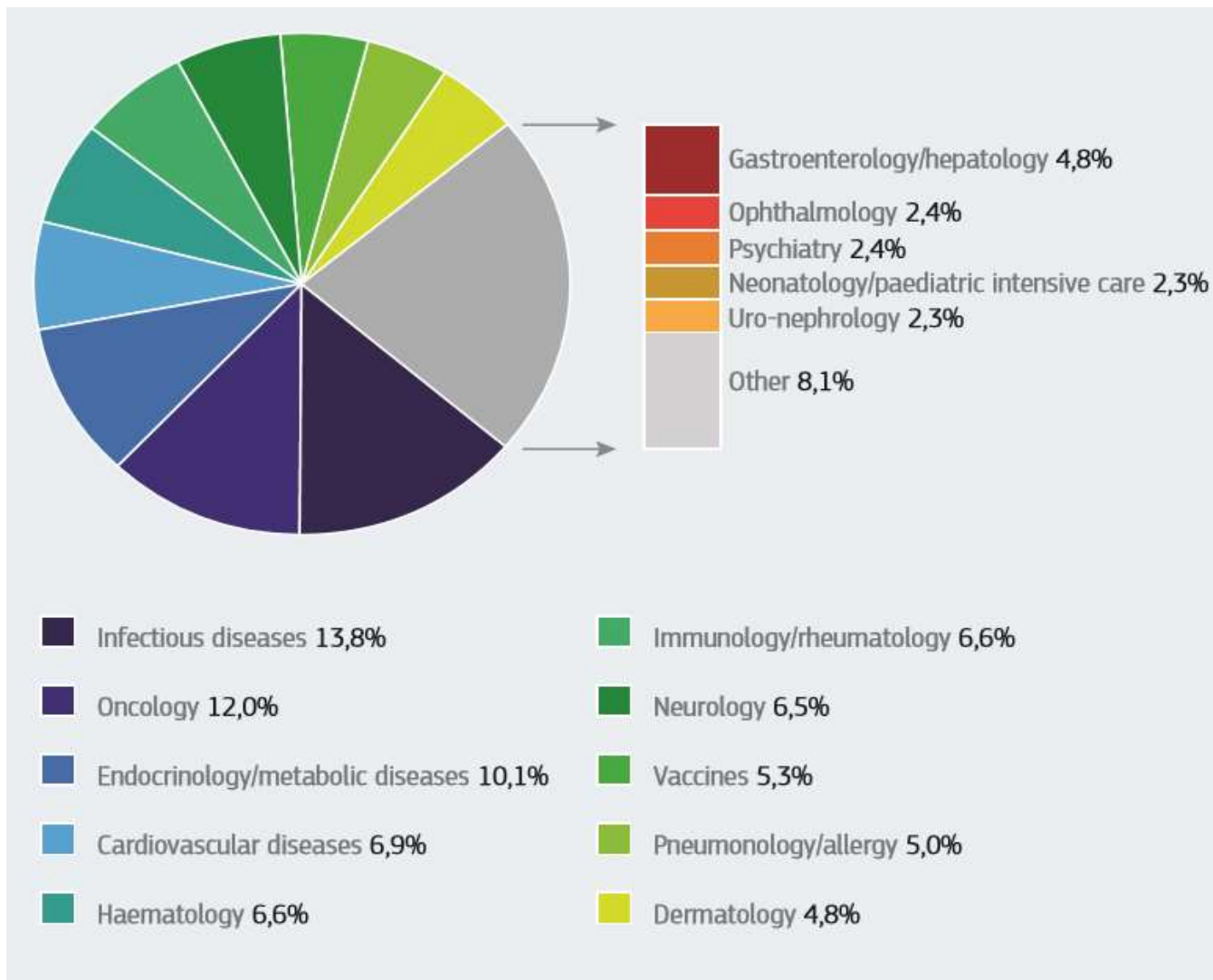
COM (2017) 626

# Dane ogólne (full waiver, PIP and modification)

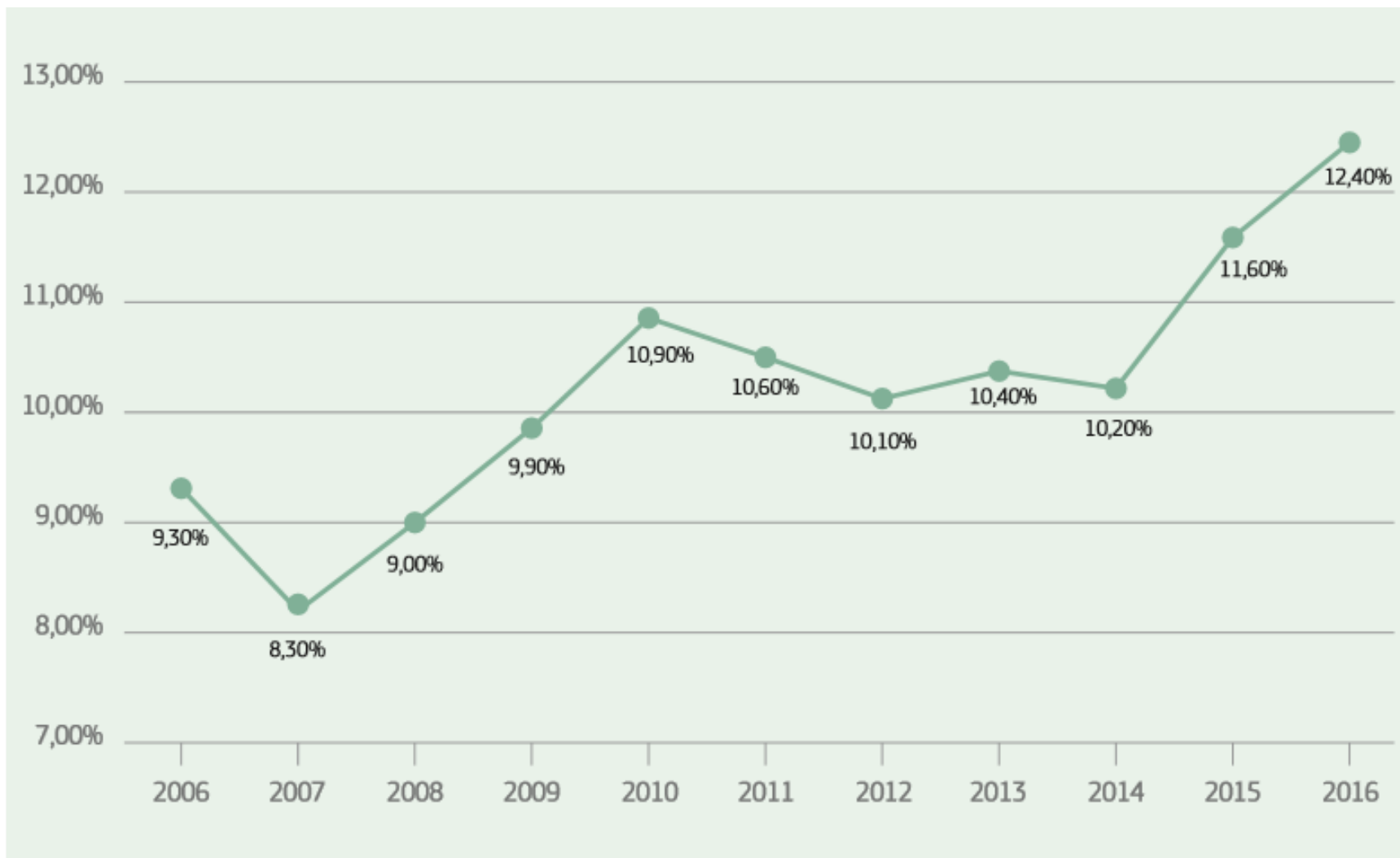
*(EMA 10 years report)*

| Request Type | Outcome                          | 2007      | 2008       | 2009       | 2010       | 2011       | 2012       | 2013       | 2014       | 2015       | Total       |
|--------------|----------------------------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| Full waiver  | PIP agreed*                      |           | 1          |            |            |            |            |            |            |            | <b>1</b>    |
|              | Full waiver refused              |           | 1          | 11         | 6          | 2          | 2          | 2          | 1          | 3          | <b>28</b>   |
|              | Full waiver granted              | 10        | 35         | 55         | 44         | 44         | 47         | 51         | 46         | 47         | <b>379</b>  |
| PIP          | PIP agreed                       | 1         | 81         | 123        | 202        | 107        | 87         | 96         | 91         | 71         | <b>859</b>  |
|              | PIP refused                      |           | 1          | 4          | 1          | 1          | 1          | 2          | 1          |            | <b>11</b>   |
|              | Full waiver on PDCO's own motion |           | 10         | 13         | 7          | 1          |            | 1          | 5          | 5          | <b>42</b>   |
| Modification | Modification refused             |           |            |            | 4          | 2          | 1          | 3          | 4          | 3          | <b>17</b>   |
|              | Modification agreed              |           | 8          | 50         | 105        | 152        | 165        | 184        | 195        | 200        | <b>1059</b> |
|              | Full waiver granted              |           |            |            | 1          |            |            | 1          | 2          | 2          | <b>6</b>    |
| <b>Total</b> |                                  | <b>11</b> | <b>137</b> | <b>256</b> | <b>370</b> | <b>309</b> | <b>303</b> | <b>340</b> | <b>345</b> | <b>331</b> | <b>2402</b> |

# Raport EC 2017: obszary terapeutyczne uwzględnione w PIP



# Raport EC 2017: badania kliniczne w pediatrii



# Raport EC 2017 – badania kliniczne w pediatrii

|  | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Paediatric <sup>1</sup> trials                           | 340  | 362  | 342  | 407  | 391  | 372  | 401  | 344  | 434  | 763  |
| Total number of trials (adults and / or children)        | 4272 | 4855 | 4640 | 4555 | 4134 | 3971 | 3865 | 3576 | 3588 | 4242 |
| <i>Proportion of paediatric trials of all trials (%)</i> | 8.0  | 7.5  | 7.4  | 8.9  | 9.5  | 9.4  | 10.4 | 9.6  | 12.1 | 18   |
| Exclusively <sup>2</sup> paediatric trials               | 196  | 188  | 185  | 241  | 230  | 218  | 257  | 211  | 284  | 473  |

Source: EudraCT Data.

<sup>1</sup> A paediatric trial is a trial that includes at least one participant < 18 years of age

<sup>2</sup> An exclusively paediatric trial is a trial that includes only participants < 18 years of age



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

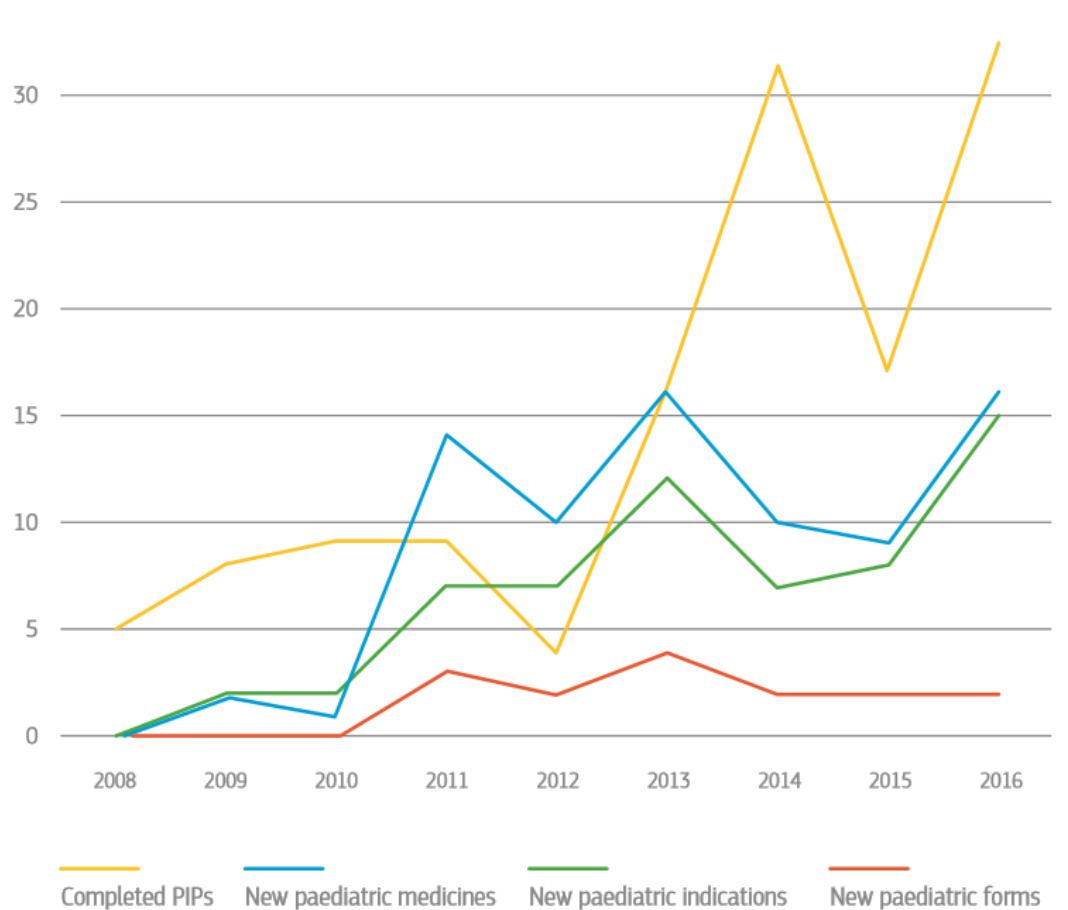


INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA”

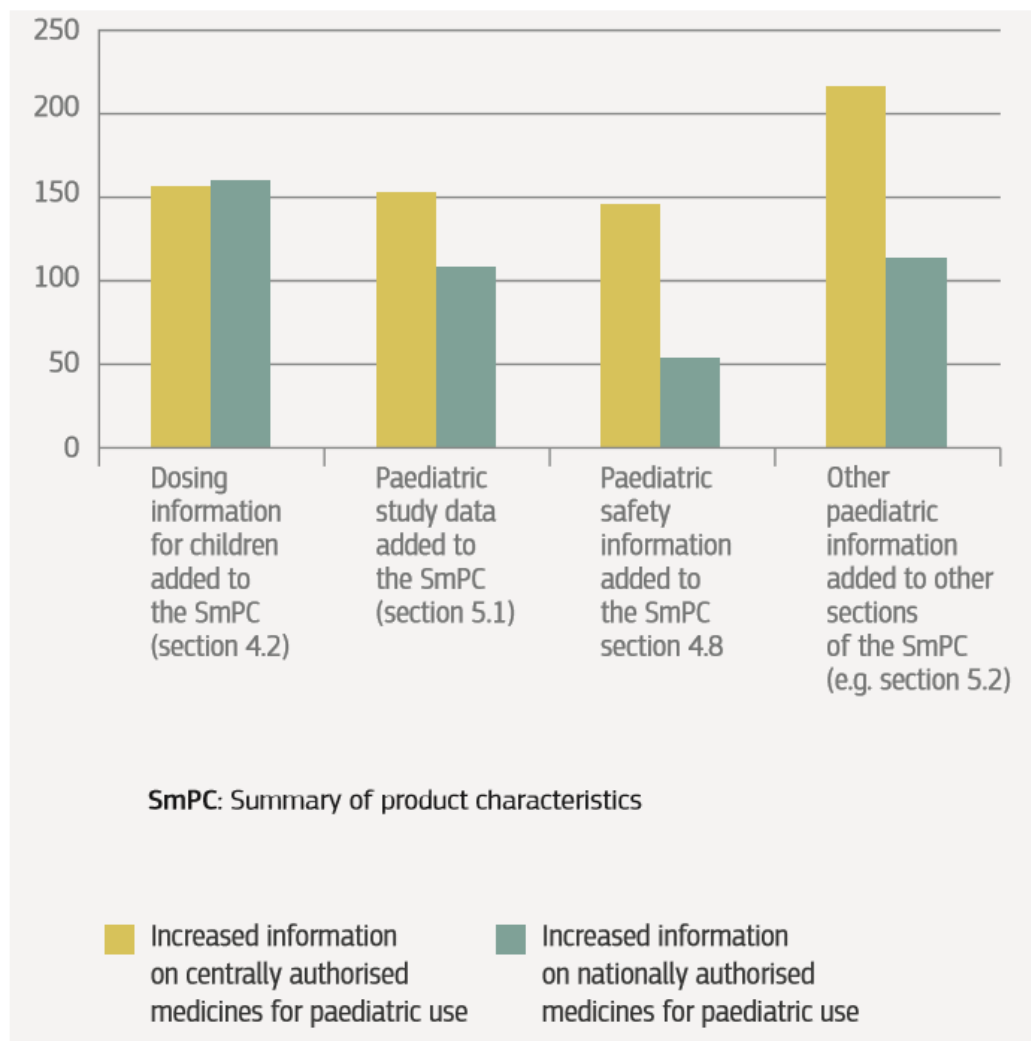
# Raport EC 2017 – uczestnicy badań klinicznych w populacji pediatrycznej

|                      | 2006  | 2007   | 2008 | 2009   | 2010   | 2011   | 2012    | 2013   | 2014    | 2015    |
|----------------------|-------|--------|------|--------|--------|--------|---------|--------|---------|---------|
| Preterm neonates     | 0     | 0      | 0    | 327    | 82     | 2,527  | 1,552   | 3,634  | 4,997   | 1,979   |
| Term neonates        | 0     | 98     | 5    | 184    | 169    | 1,353  | 2,283   | 1,488  | 2,168   | 1,749   |
| Infants and toddlers | 530   | 119    | 20   | 54,715 | 2,224  | 13,318 | 62,226  | 17,772 | 39,095  | 122,295 |
| Children             | 2,683 | 706    | 270  | 5783   | 2,771  | 21,665 | 30,831  | 27,994 | 65,824  | 48,358  |
| Adolesecents         | 435   | 36,458 | 285  | 5801   | 4,869  | 20,206 | 22,680  | 17,628 | 45,717  | 36,921  |
| Total                | 3,648 | 37,381 | 580  | 66,810 | 10,115 | 59,069 | 119,516 | 68,516 | 157,261 | 211,302 |

# Raport EC 2017: nowe leki/nowe wskazania w pediatrii



# Raport EC 2017: więcej informacji w pediatrii



# Wpływ Rozporządzenia Pediatricznego

New paediatric medicines and indications per region (2007-2015)

| Region                     | EU         | US         | Japan     | Canada     |
|----------------------------|------------|------------|-----------|------------|
| New paediatric medicines   | 80         | 76         | 12        | 38         |
| New paediatric indications | 141        | 173        | 38        | 107        |
| <b>Total</b>               | <b>221</b> | <b>249</b> | <b>50</b> | <b>145</b> |

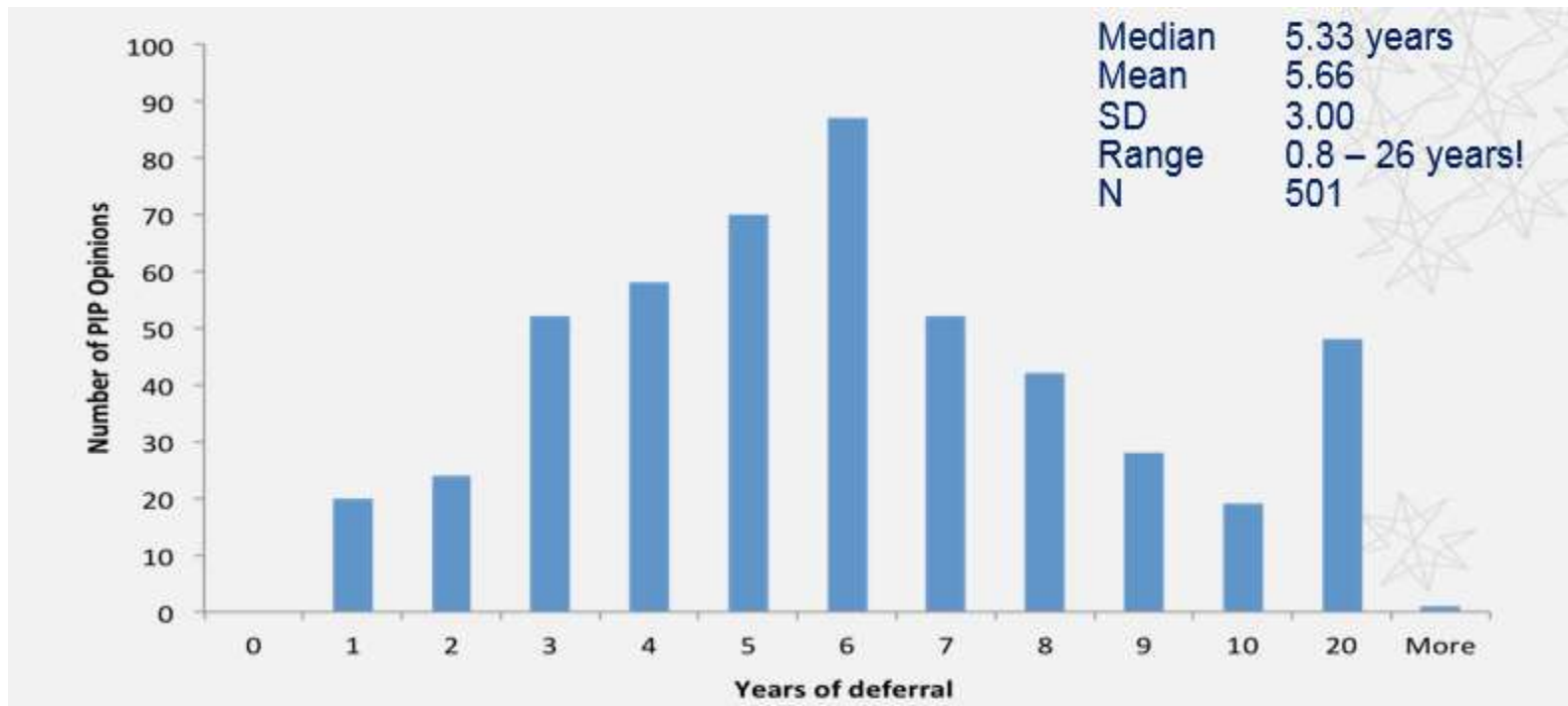
Much earlier legislation (EU, US)

No paediatric legislation (Japan, Canada)

10-year report and Paediatric, D Mentzer 2017



# Rozporządzenie Pediatriczne – potrzeba zmian



10-year report and Paediatric, D Mentzer 2017

# Ryzyko badań klinicznych

Eleven babies die after Dutch women given Viagra-like drug in trial

The Guardian Tue 24 Jul 2018 14.06 BST



- Badanie kliniczne STRIDER - sildenafil (3x25 mg) w leczeniu wewnątrzmacicznego zahamowania rozwoju płodu
- Mechanizm działania – zwiększenie przepływu krwi w łożysku
- w grupie leczonych (93 kobiet): u 17 noworodków PPHN, 11 z nich zmarło + 8 dodatkowych zgonów nie związanych z leczeniem
- W grupie kontrolnej (90 kobiet): u 3 noworodków PPHN, żaden nie umarł +9 niezwiązanych zgonów

[Trials](#). 2019; 20: 42.

Published online 2019 Jan 11.

doi: [10.1186/s13063-018-3136-z](https://doi.org/10.1186/s13063-018-3136-z)

# Konieczność publikowania wyników badań klinicznych

03 July 2019  
EMA/348041/2019

*Joint Letter by the European Commission, EMA and HMA*

## LETTER TO STAKEHOLDERS REGARDING THE REQUIREMENTS TO PROVIDE RESULTS FOR AUTHORISED CLINICAL TRIALS IN EUDRACT

- Od lipca 2014 roku obowiązek ogłaszania wyników badań klinicznych (6 miesięcy od zakończenia w przypadku badań pediatrycznych) w EudraCT,
- W kwietniu 2019, w EudraCT było zarejestrowanych 57,687 badań klinicznych, w tym 27,093 ukończonych, 18,432 powinno mieć zamieszczone wyniki.
- Spełniono ten warunek w 68.2% (12,577 badań)
- Spełnienie warunku ogłoszenia warunków częściej w badaniach komercyjnych 77.2% vs 23.6% w badaniach niekomercyjnych

# Dziękuję za uwagę, życzę owocnej konferencji

## Konferencja pt. „Nowe możliwości i wyzwania w badaniach klinicznych u dzieci”

PONIEDZIAŁEK, 4 listopada 2019

Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

Organizator



INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA”

Współorganizator



Stowarzyszenie na Rzecz  
Dobrej Praktyki Badań  
Klinicznych w Polsce

Partnerzy

