

# Specyfika koordynacji badania w populacji pediatrycznej

*Monika Szkop*

*Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”*

*„Wg. Konwencji o Prawach Dziecka przyjętej przez Zgromadzenie Ogólne Narodów Zjednoczonych w dniu 20 listopada 1989 r. za dziecko uważa się każdą istotę ludzką w wieku poniżej osiemnastu lat, chyba, że zgodnie z prawem odnoszącym się do dziecka uzyska ono wcześniej pełnoletniość.”*

## Dziecko w badaniach klinicznych

- Populacja pediatryczna jest szczególną grupą uczestników badań klinicznych:
  - Wymaga indywidualizacji farmakoterapii
  - Jest ogromnym wyzwaniem pod względem organizacyjnym i etycznym
  - Obowiązują dodatkowe regulacje prawne
  - Jest niejednorodna\*

\*Dla potrzeb badań klinicznych, ale również dopuszczania do obrotu produktów leczniczych populację pediatryczną dzieli się na następujące podgrupy (ICH 11):

Wcześnieak	poniżej 37 tyg. ciąży
Noworodek	0-27 dni
Niemowlę i małe dziecko	28 dni - 23 miesiące życia
Dzieci	2–11 lat
Nastolatek	12-18 lat

*Wg. danych z kilku źródeł „W przypadku ponad 50 proc. leków stosowanych u dzieci nie przeprowadzono wiarygodnych badań klinicznych, oceniających bezpieczeństwo, skuteczność oraz dawkowanie w różnych grupach wiekowych, zgodnie ze standardami dobrej praktyki badań.”*

## Rzówj badań klinicznych w populacji pediatrycznej

Wzrost liczby badań w pediatrii

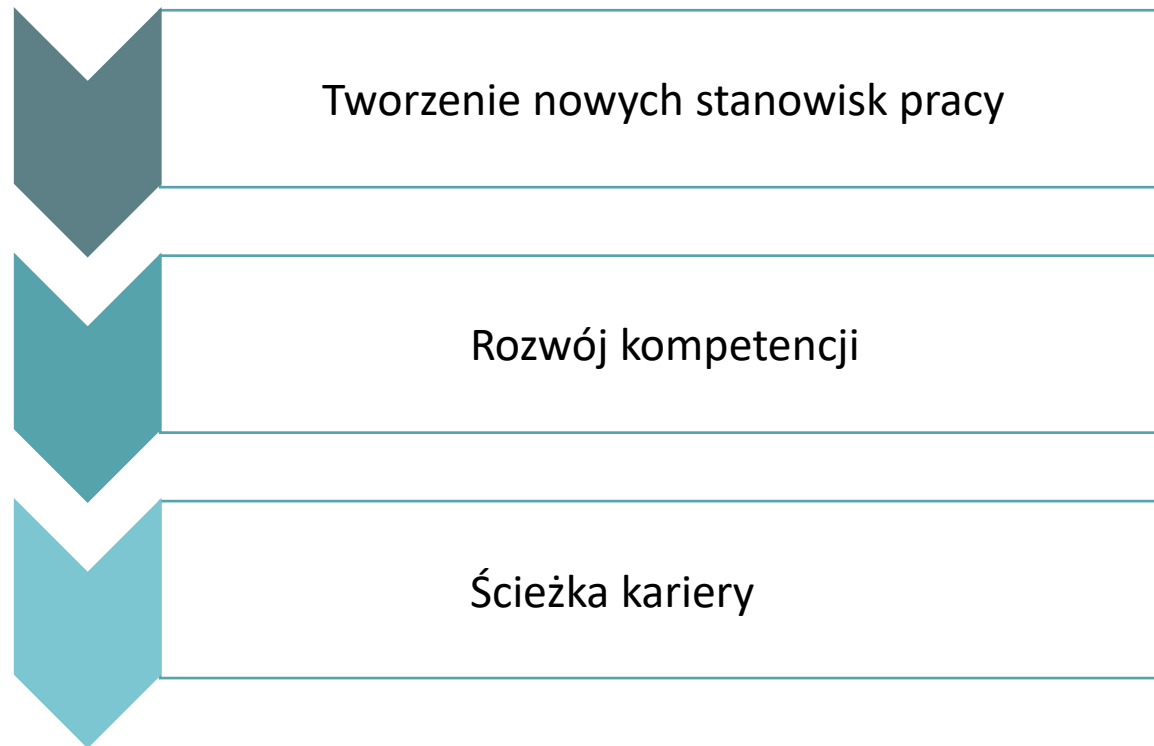
Wzrost liczby małych uczestników

Włączenie wcześniaków

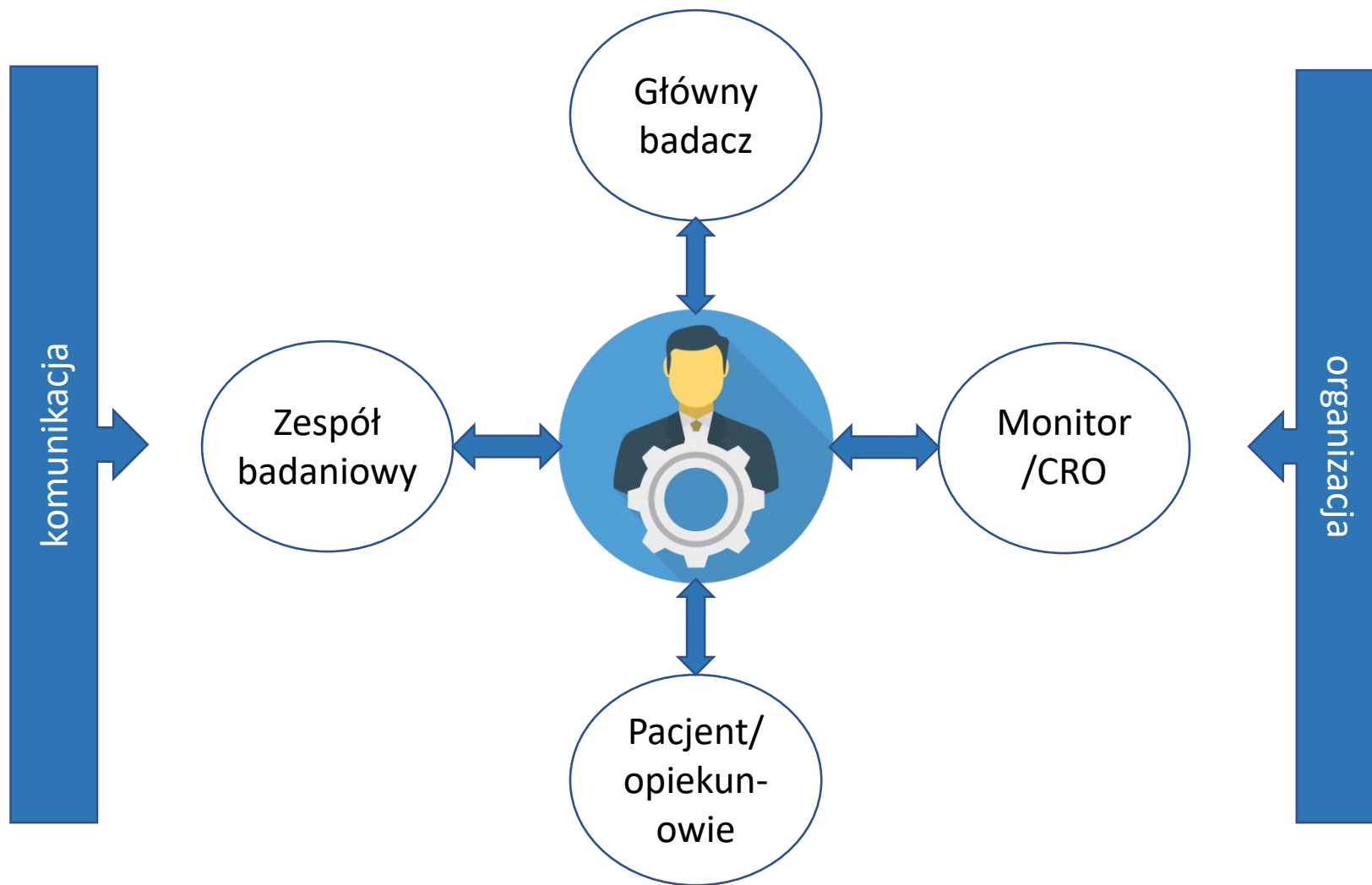
- Odgrywają kluczową rolę w określaniu bezpieczeństwa i skuteczności nowych terapii
- Dzięki badaniom klinicznym możliwa jest rejestracja nowych produktów leczniczych, nawet tych ratujących życie
- Zmniejszają ilość stosowanych leków „off-label” (poza zaleceniami opisanymi w ulotce)
- Zwiększają bezpieczeństwo terapii
- Zmniejszają ilość powikłań związanych z leczeniem dzieci
- Podnoszą komfort i jakość życia dzieci i ich rodzin
- Dają badaczom możliwość zdobycia cennej wiedzy i doświadczenia

## Rola koordynatora w zespole badaniowym

*Ze względu na liczbę oraz złożoność nowych badań klinicznych i procesów z nimi związanych, rola koordynatora nieustannie ewoluuje i zyskuje na znaczeniu.*

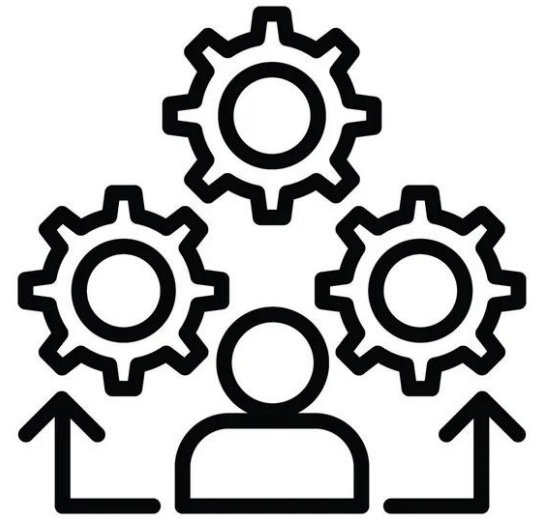


# Koordinator



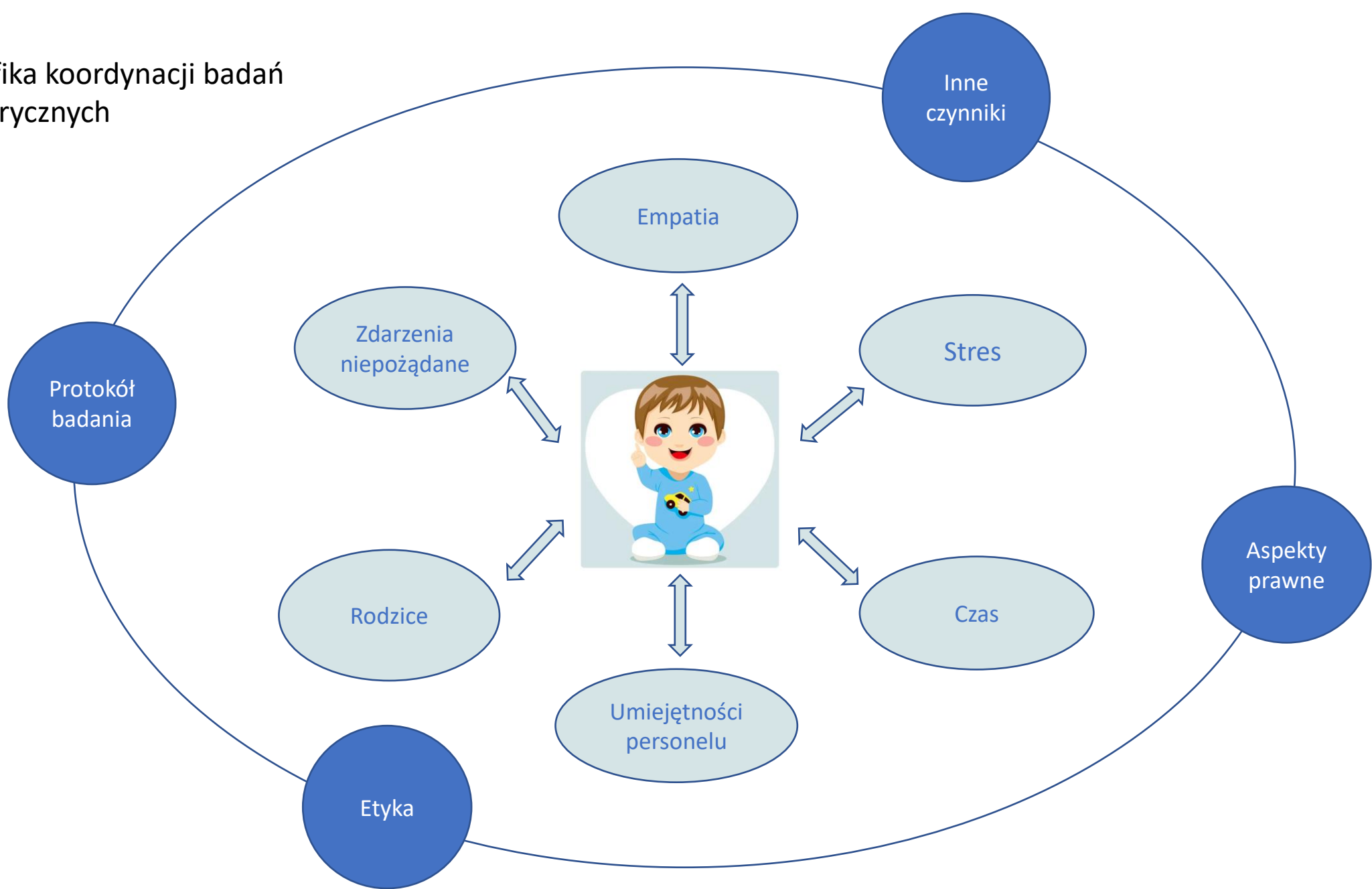
## Zadania koordynatora w badaniach klinicznych

- Nadrzędną rolą koordynatora jest usprawnianie przebiegu procesów badania klinicznego w ośrodku.
- Odciążenie Głównego Badacza, jak i całego zespołu poprzez:
  - Nadzór nad procesami administracyjnymi przed rozpoczęciem, w trakcie trwania badania i po jego zakończeniu
  - Nadzór nad kompletnością i jakością dokumentacji medycznej
  - Nadzór nad kalendarzem wizyt pacjentów
  - Umawianie poszczególnych badań i procedur
  - Terminowe wprowadzanie danych do elektronicznej karty obserwacji klinicznej (eCRF)
  - Terminowe rozwiązywanie querów
  - Zapewnienie ciągłości zasobów w badaniu (np. kity laboratoryjne, elektrody do EKG itp.)
  - Prowadzenie niektórych logów w badaniu
  - Współpracę z dostawcami zewnętrznymi (*z ang. Vendors*)
  - Nadzór nad próbkami laboratoryjnymi
  - Rozliczanie leku badanego (*z ang. Compliance*)
  - Udział w wizytach inicjujących, zamykających, monitorujących, audytach, inspekcjach
  - Udział w spotkaniach badaczy



Zakres obowiązków koordynatora w badaniach klinicznych w populacji pediatrycznej i w populacji dorosłych jest podobny, ale...

# Specyfika koordynacji badań pediatrycznych





# Ścieżka pacjenta

*Monika Szkop*

*Institut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”*



Wstępna kwalifikacja pacjenta małoletniego

Świadoma zgoda na udział w badaniu

Screening i kwalifikacja

Randomizacja

Wizyty zgodnie z protokołem

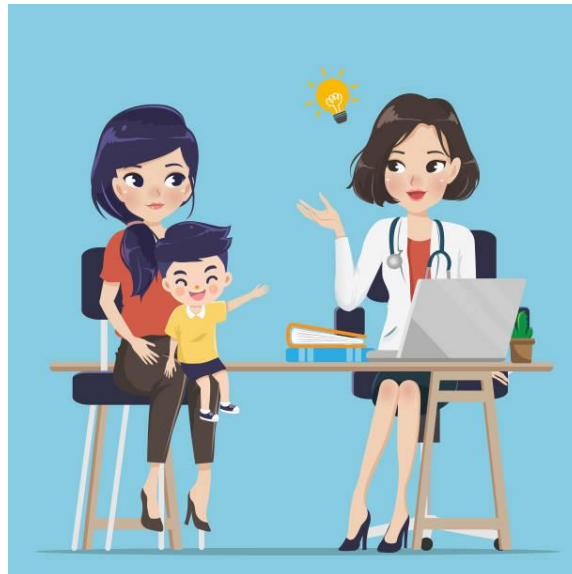
Zakończenie udziału w badaniu

## Wstępna kwalifikacja małego do badania klinicznego

- Na podstawie dostępnych informacji o badaniu (rodzice/opiekunowie/stowarzyszenia pacjenckie/lekarze pediatri)
- Wstępną kwalifikację do badania klinicznego może przeprowadzić pediatra lub inny specjalista w danej dziedzinie
- W zależności od choroby występującej u małego



Skierowanie do ośrodka prowadzącego badanie



## Proces uzyskania świadomej zgody na udział małoletniego w badaniu klinicznym

- Przed przystąpieniem małoletniego do badania
- Przed wykonaniem jakiegokolwiek procedury
- Zgoda przedstawicieli ustawowych i małoletniego
- Udzielenie małoletniemu zrozumiałych informacji na temat badania i związanych z nim korzyści oraz ryzyka
- Czas na zadawanie pytań, wyjaśnienia itp.
- Uwzględnienie opinii małoletniego, zdolnego do jej wyrażania i oceny informacji, które mogą dotyczyć jego odmowy w badaniu
- Formularz zgody i/lub informacja dostosowana do grupy wiekowej

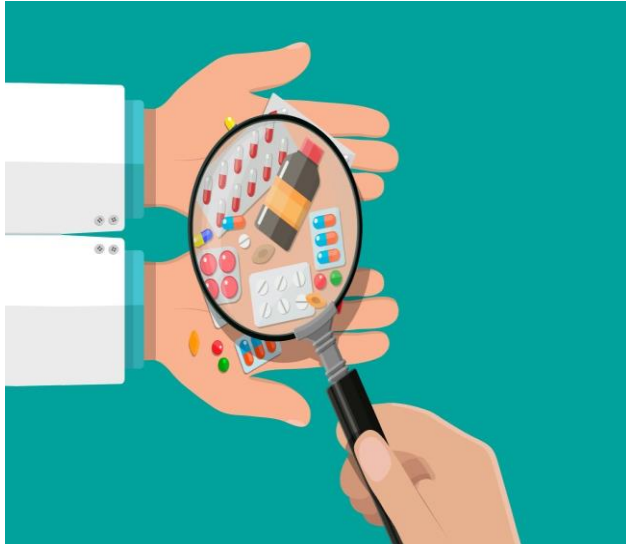


## Screening i kwalifikacja

- Potwierdzenie czy małeetni spełnia kryteria umożliwiające udział w badaniu klinicznym
- Wykluczenie czynników, które mogą uniemożliwić udział w badaniu
- Badania diagnostyczne – niekiedy wymagające zastosowania inwazyjnych procedur u dzieci (np. znieczulenia ogólnego)
- Badania laboratoryjne – minimalizowanie objętości pobranej krwi, bólu i dyskomfortu
- Wydanie niezbędnych dokumentów i urzędzeń oraz dostępów
- Opiekun zazwyczaj towarzyszy dziecku, jednak nie zawsze jest to możliwe



## Randomizacja



- Przyporządkowanie małego do odpowiedniego ramienia leczenia
- Zazwyczaj lek/placebo w zależności od konstrukcji badania
- Przeprowadzana systemowo – Interactive Voice Web Response System (IVRS, IxRS, IVRS/eCRF)
- Dostosowanie dawki
- Pierwsze podanie leku badanego/placebo małemu uczestnikowi
- Lek podawany w ośrodku/lek przyjmowany w domu
- Instruktor dla opiekunów i/lub małego; wydanie dzienniczka

## Wizyty zgodnie z protokołem badania

- Szczegółowy harmonogram zawarty w protokole badania
- Hospitalizacja/ambulatorium/wizyty on-line/domowe
- Czas wizyty (wydłużony)
- Czas potrzebny na poszczególne procedury (wydłużony, współpraca z małoletnim)
- Minimalizowanie objętości pobranej krwi, bólu i dyskomfortu
- Pobrania krwi na czczo (trudność u małych dzieci)
- Kwestionariusze i skale dostosowane do poszczególnych grup wiekowych
- Zdarzenia niepożądane (AE,SAE - zazwyczaj częstsze)
- Działania niepożądane leku (monitoring – współpraca z opiekunami)
- Rozliczenie leku i wydanie kolejnych opakowań (jeśli jest podawany w domu)
- Rozliczenie poniesionych kosztów (np. dojazdu do ośrodka)



## Zakończenie udziału w badaniu

- Zakończenie badania zgodnie z planem
- Decyzja opiekunów/dziecka/badacza
- **Wizyta końcowa – EOS (End of Study Visit) lub ET (Early Termination Visit)**
- Procedury zgodnie z protokołem
- Kontrolowane odstawienie leku
- Ocena zdarzeń niepożądanych
- Kwestionariusze
- Rozliczenie leku bez wydania kolejnych opakowań (jeśli były wydawane)
- Oddanie wszystkich urządzeń dodatkowych
- „Follow up”



Możliwości kontynuacji leczenia dziecka?



# Aktualne wyzwania związane z organizacją badań klinicznych w pediatrii

*Monika Szkop*

*Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”*

Najważniejsze obszary wyzwań w badaniach pediatrycznych:



## Uczestnik badania

- Różne grupy wiekowe\*
- Ograniczona liczba pacjentów, małe grupy.
- Nakładanie się różnych procesów rozwojowych.
- Zwiększona liczba zdarzeń niepożądanych.
- Proces uzyskiwania świadomej zgody – konieczność uzyskania zgody od obojga rodziców/opiekunów, a także często też od dziecka.
  - Przy czym badacz musi respektować wolę małoletniego co do jego udziału lub wycofania się z badania.
- Edukacja rodziców/opiekunów oraz współpraca z organizacjami pacjencjami.
- Bezpośrednie korzyści z badania dla małoletniego uczestnika.
  - Brak zachęt i gratyfikacji finansowych dla uczestników badania (jedynie zwrot kosztów poniesionych w związku z koniecznością przyjazdu na wizyty)
  - Badanie musi dotyczyć bezpośrednio choroby występującej u pacjenta małoletniego lub być możliwe do przeprowadzenia tylko z udziałem małoletnich.
  - Korzyści dla populacji reprezentowanej przez małoletniego uczestnika.

\*Tab. Aspekty uwzględniane podczas przygotowywania protokołu badania klinicznego u dzieci (A.Łuczak, M.Magiera, E.Szałek, Badania kliniczne w populacji pediatrycznej, Farm.Wsp. 2018;11:42-48)

Wcześnieiki	Noworodki	Niemowlęta i małe dzieci	Dzieci starsze	Młodzież
Wiek ciążowy	Nie w pełni dojrzała bariera krew-mózg	Szybkie dojrzewanie OUN	Zmiany w aktywności enzymów	Niestabilna gospodarka hormonalna
Masa urodzeniowa	Inna objętość dystrybucji – więcej wody i tłuszczów	Rozwój bariery immunologicznej	Początek okresu dojrzewania	Okres dojrzewania
Przezskórne wchłanianie leków	Obecność bilirubiny	Szybki wzrost organizmu		Aktywność seksualna
Specyficzne choroby	Różnice we wchłanianiu substancji leczniczych			Możliwość przyjmowania innych leków, używek: alkohol, tytoń
Szybkie zmiany w fizjologii	Niedojrzałe mechanizmy klirensów (wątroba i nerki)			

## Lek badany

- Profil bezpieczeństwa leku w populacji pediatrycznej z uwzględnieniem różnorodność grup.
- Dostosowanie postaci leku badanego dla małoletnich uczestników badania:
  - Postać leku badanego,
  - Stężenie/dawka,
  - Brak możliwości zastosowania niektórych substancji pomocniczych.
- Farmakokinetyka i farmakodynamika leku badanego w zależności od grup wiekowych:
- Dobór dawki pediatrycznej:
  - mg/kg
  - mg/m<sup>2</sup>
- Działania niepożądane
  - monitoring
- Możliwość kontynuacji leczenia po zakończeniu badania.

## Organizacja badania

- Ocena przyszłych korzyści z udziału małoletniego uczestnika.
  - Analiza ryzyka
  - PIP (Pediatriczny Plan Badawczy *ang. Pediatric Investigation Plan*)
- Dostosowanie protokołu do badań w populacji pediatrycznej:
  - Niejednorodna grupa,
  - Znaczne wydłużenie czasu procedur,
  - Ograniczenie i uzasadnienie ilości pobranej krwi,
  - Ograniczenie procedur inwazyjnych, bólu i stresu.
- Dostosowanie zgód
- Analiza danych:
  - Dobór „end-pointów”
  - Dobór odpowiednich skal do oceny wpływu leku badanego
- Randomizacja
- Duże nakłady finansowe

## Zespół badaniowy

- Dobór ośrodków, w których będzie prowadzone badanie kliniczne
  - Ograniczona liczba
- Dobór zespołu badaniowego:
  - Wiedza
  - Doświadczenie/kwalifikacje
  - Czas
  - Stres
- Szkolenia

# Co dalej w przypadku zakończenia badania - możliwość kontynuacji leczenia badanym produktem leczniczym

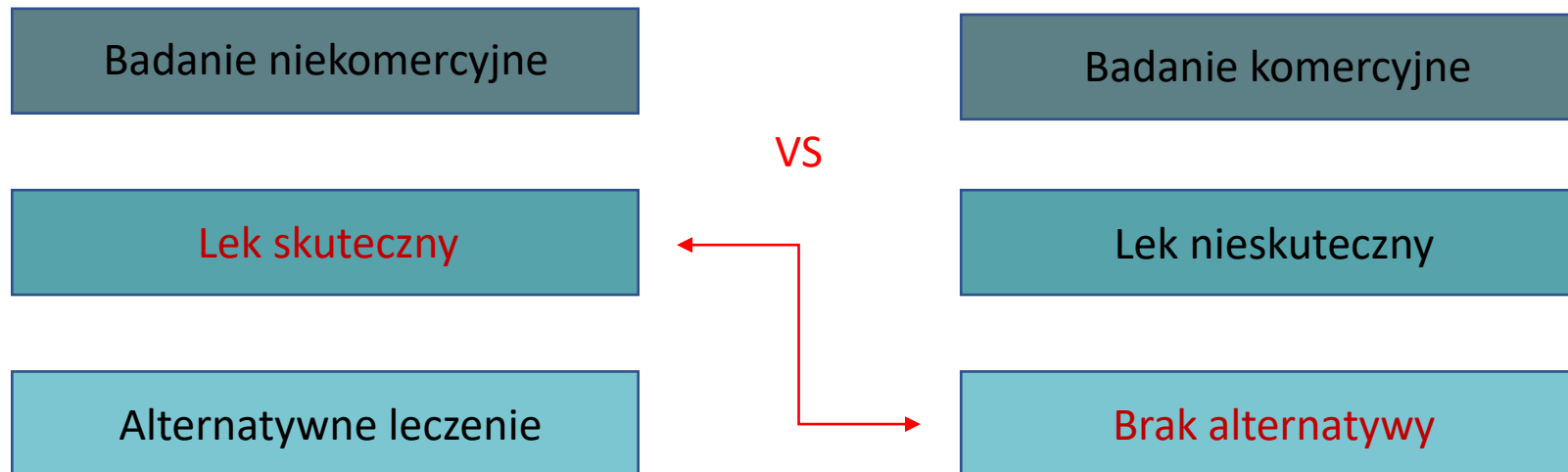
*Monika Szkop*

*Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”*



## Zakończenie badania klinicznego – co dalej z kontynuacją leczenia?

- Brak precyzyjnych regulacji prawnych dotyczących kwestii dostępności badanego produktu leczniczego dla uczestników badania klinicznego po jego zakończeniu.
- Brak uregulowań prawnych w zakresie pozarejestrowego zastosowania produktów leczniczych.
- Rozważania możliwości w 3 płaszczyznach:



# Niekomercyjne badanie kliniczne



Rejestracja we wskazaniu	Brak rejestracji we wskazaniu
Kontynuacja leczenia w ramach standardowej opieki klinicznej	Kontynuacja leczenia off-label

Alternatywne leczenie w ramach standardowej opieki klinicznej	Kontynuacja leczenia, jak przed udziałem w NBK
---	--

## Zakończenie badania klinicznego



Wniosek o rejestrację



Zakończenie rozwoju leku – brak wniosku o rejestrację



## Scenariusz nr 1

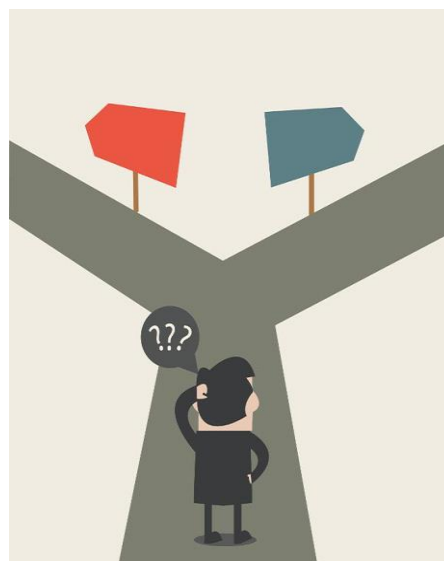
Lek jest skuteczny

Wniosek o rejestrację

### Compassionate use/program wczesnego dostępu

- Wniosek sponsora lub badacza
- Tylko w przypadku braku alternatywnego leczenia
- Dostęp do leku na zasadzie czasowego dopuszczenia do obrotu
- Brak szczegółowych regulacji prawnych
- Niejasne zasady odpowiedzialności/ubezpieczenia
- Brak monitorowania danych
- Nie obowiązują ściśle zasady prowadzenia BK

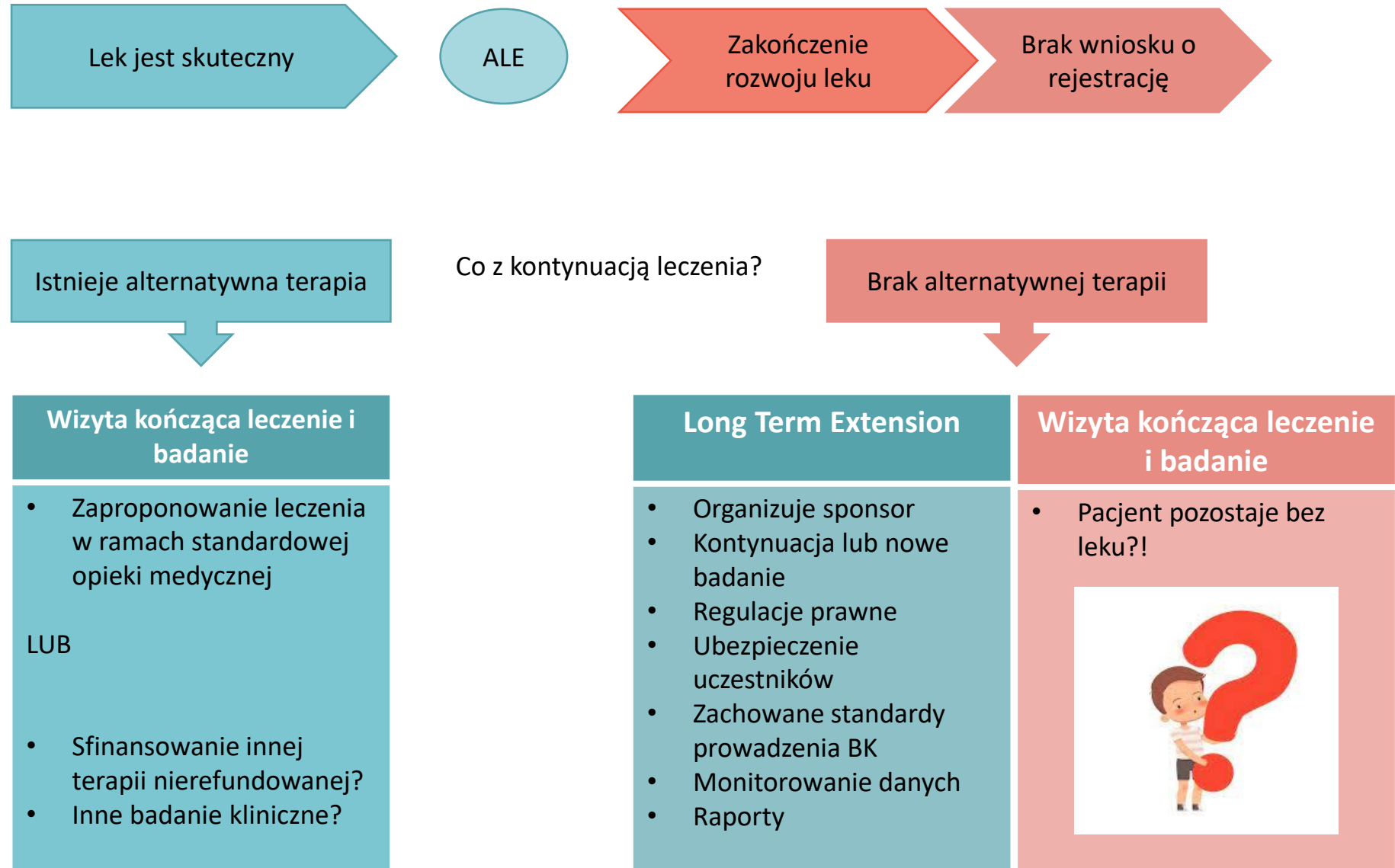
Brak alternatyw  
Co z kontynuacją leczenia?



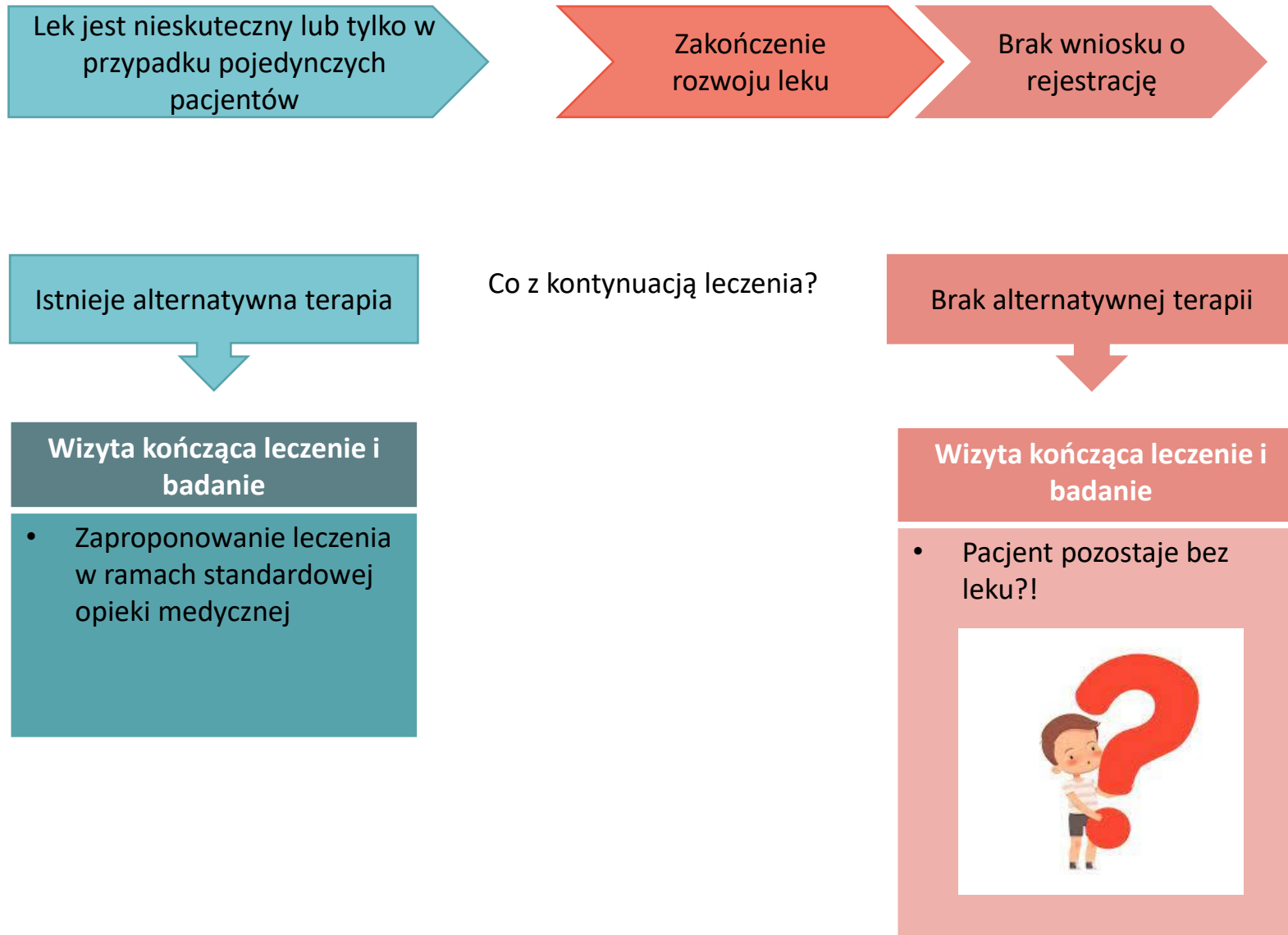
### Open Label/Long Term Extension

- Organizuje sponsor
- Kontynuacja lub nowe badanie
- Regulacje prawne
- Ubezpieczenie uczestników
- Zachowane standardy prowadzenia BK
- Monitorowanie danych
- Raporty

Scenariusz nr 2



### Scenariusz nr 3



## Wyzwania

1

Dalsze badania oraz zmiany legislacyjne

2

Uszczegółowienie zapisów związanych z procedurą „Compassionate use” i stosowania leków „off-label”

3

Uświadamianie o korzyściach płynących z programów wczesnego dostępu

4

Uświadamianie i informowanie pacjentów/opiekunów na etapie uzyskiwania świadomej zgody



**Dziękuję**

Warszawa, 24 stycznia 2023