

# **Etické aspekty biomedicínského výzkumu u dětí**

**Jiřina Zapletalová**  
**Dětská klinika LF UP a FN Olomouc**  
**Etická komise FN Olomouc**

**Praha 22.5.2018**

# Farmakoterapie u dětí a adolescentů

EU - > 100 milionů dětí ve 25 zemích (20-25% populace)

Většina jejich rodičů není informována o tom, že jejich děti jsou léčeny léky, které byly zkoumány jen u adultní populace.

## Riziko

- nežádoucích účinků (předávkování),
- neúčinnosti (poddávkování),
- nepříjemné lékové formy
- nemožnost zahájení inovativní léčby

Je nezbytné, aby u pediatrické populace byly stejné požadavky na kvalitu, bezpečnost a účinnost léků jako u dospělých.

Každodenní praxe pediatra: dilema – mohu užít léky, které nebyly zkoušeny u pediatrické populace a jsou užívány „off label?“

**Současný stav: každý přípravek (léčebný, diagnostický, preventivní) určený také dětem musí být u nich předem Hodnocen z hlediska účinnosti a bezpečnosti.**



# Biomedicínský výzkum u pediatrických pacientů

Je nutné odlišit od praktického lékařství, veřejné zdravotní péče a dalších forem zdravotní péče – přispívají k ochraně a zlepšování zdraví jednotlivců nebo skupin osob.

Určen k získávání nových informací o účinnosti léčiva nebo jiného léčebného prostředku, preventivní nebo diagnostické metody.

**Helsinská deklarace** - Etické principy pro medicínský výzkum prováděný na lidech (1964), poslední novelizace - r. 2013 (Fortaleza, Brazílie). **Bod 19. a 20. „zranitelné subjekty“.**

**GCP – „správná klinická praxe“** – práva, bezpečnost a zdraví subjektů převažují nad zájmy společnosti, informovaný souhlas.

# Biomedicínský výzkum u pediatrických pacientů

**1997 Evropská komise (EC-organizovaná EMEA) – Experts round table – difficulties related to the use of new medicinal products in children.**

**1998 – EC iniciuje mezinárodní diskuzi o biomedicínském výzkumu u dětí v kontextu s mezinárodní konferencí o harmonizaci (ICH) – EU, USA, Japonsko. Bezpečnost, účinnost, etika.**

**2001 - Směrnice evropského parlamentu a rady 2001/20/ES o sblížení právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků.**

**2004 - Committee for Medicinal Products for Human Use-ad hoc Expert Group on Paediatrics (PEG) – nyní nahrazena Paediatric Committee v rámci EMEA (2007)**

**Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 (32006R1901), o léčivých přípravcích pro pediatrické použití.**

**2013 - Souhrnná zpráva o zkušenostech získaných na základě používání nařízení (ES) č.1901/2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití (Brusel) **Better Medicines for Children — From Concept to Reality.****

**EMA - European Medicines Agency**

**EAP - European Academy of Paediatrics**

**CESP - Confederation of European Specialists in Paediatrics**

**ICH - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use**

**CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use - Pediatric Working Party**

**SÚKL - Státní ústav pro kontrolu léčiv**

**EK - Etické komise (multicentrické, lokální)**



# Směrnice evropského parlamentu a rady 2001/20/ES

**Zkušenosti s podáváním léků u dospělých nelze přenést na léčbu dětí:**

- *znalosti v dětské farmakologii jsou většinou založené na empirii (50 - 90% léků užívaných v pediatrii nebylo ve státech EU testováno na dětech, jsou podávány „off label“),*
- *rozdílná farmakokinetika i farmakodynamika.*

**Naléhavá potřeba klinických studií u dětí podpořena 90% EU pediatriů (výzkum Evropského parlamentu)**

- *klinická hodnocení u dětí jsou složitější, trvají déle, bývají finančně náročnější: mohou být považována za neetická,*
- *pro farmaceutický průmysl – není „pediatrický trh“ atraktivní z aspektu marketingu: malá množství léků pro relativně malou část populace? Nutnost specifických lékových forem (sirupy, rektální roztoky, ...).*

**Nařízení (Regulation) (EC) 1901/2006 – léčiva pro pediatrickou populaci**



# Dětská a adolescentní populace v biomedicínském výzkumu

Kdy zahájit vývoj léku pro pediatrickou populaci?  
Pro kterou část populace je určena?

## Typ studie

- farmakokinetika,
- farmakokinetika/farmakodynamika,
- účinnost léku,
- bezpečnost léku.

Věkové kategorie.

Specifické lékové formy.

## Etika KH

- International Conference on Harmonisation
- národní specifika podle regulačních úřadů a pediatrických společností (ČPS).



# Dětská a adolescentní populace v biomedicínském výzkumu

Výzkum není možno provádět rovnocenným způsobem s dospělými (dítě není malý dospělý), dětská populace není homogenní. Vyvíjející se organismus (čím mladší, tím odlišnější od dospělého, nejvulnerabilnější je nezralý novorozenec).

## „Timing“ KH

- léky určené především nebo výhradně pro děti – urgentně i fáze 1 a 2 (např. surfaktant u RDS, léčba metabolických a genetických vad,...),
- léky určené pro život ohrožující onemocnění u dětí i dospělých, u nichž jsou v současnosti limitované terapeutické možnosti (potenciální významný prospěch v léčbě - urgentní zahájení pediatrických studií),
- ostatní léky, jejichž výzkum u dětí není urgentní. Zahájit KH u dospělých (F1 a F2), u dětí následně od F2.





# Vývoj léku

**Fáze I** – první aplikace u lidí (zdraví dospělí dobrovolníci) stanovení hladiny léku – **farmakokinetika**), sledována toxicita. Studie rozsahu dávkování léků se stanovením bezpečnosti a někdy i se stanovením účinnosti u různých věkových skupin.

**Fáze II** – **terapeutická** u menší skupiny pacientů (n=200) zkoumání rozsahu farmakoterapeutických dávek a terapeutického rozmezí a vyhodnocení závislosti účinku na dávce (doplňující měření farmakokinetických údajů, studium metabolitů, vliv patologických podmínek na farmakokinetiku léčiva, četnost a závažnost nežádoucích účinků i v závislosti na dávce i u různých věkových skupin.

**Fáze III** – **Klinický kontrolovaný pokus, rozšířená klinická studie**. Stanovení bezpečnosti a účinnosti léčby na mnohem větším počtu pacientů ve srovnání s placebem nebo aktuálně používanou léčbou. Průkaz srovnatelnosti nové léčby z hlediska bezpečnosti a účinnosti se soudobým standardem.

**Fáze IV** – po schválení léku k registraci, distribuci a k prodeji (SUKL) – **Poregistrační studie**. Sledování specifického účinku léku a nežádoucích účinků v dlouhodobém horizontu. (Vyhodnocení účinku léku u populace, která nebyla zatím zkoumána - děti).

# **Dětská a adolescentní populace v klinickém hodnocení (KH)**

**KH musí být pro dítě přínosné a umožnit využít léčebné metody jinak nedostupné nebo minimálně stejně výhodné jako dostupná léčebná alternativa (vyvažuje rizika a nekomfort).**

**Základní etické principy.**

**Právní normy.**

**Registr klinického hodnocení (separátní registr v pediatrii) ?**

**Úzký vztah mezi výzkumem a klinickou praxí (publikace) ?**





### Nezralý novorozenec ( $\leq 38$ .týden).

Protokol KH – neonatologové, „neonatální“ farmakologové.  
Nejde o homogenní skupinu 25. vs. 35. týden.  
Gestační věk vs. kalendářní věk. Nezralá renální a hepatální clearance, hematoencefalická bariéra, vazebné proteiny,..  
Specifická onemocnění-RDS, NEC, PDA, PPH,...



### Donošený novorozenec (38.-42. týden)

0.-27. den věku. Relativně větší poměr tělesných tekutin vzhledem ke hmotnosti, větší % podíl tuku. Nezralost hematoencefalické bariéry, nízká renální a hepatální clearance se rychle mění během prvních týdnů života – toxicita (adjustace dávky).



### Kojenci a batolata

28.den – 23. měs.

Rychlá maturace CNS, růstová rychlost, vývoj imunitního systému. Mezi 1. a 2. rokem dosahuje hepatická a renální clearance adultních hodnot. Pozor velká interindividuální variabilita!



## Děti

2 – 11 let

Většina metabolický cest (clearance) je dozrálá.  
Problematické vedení KH u školních dětí – léky ovlivňující CNS. Stratifikace podle věku nebývá obvykle nutná.



## Adolescenti

12 – 16/18 let

Hormonální změny – vliv na hodnocení výsledků KH.  
Maturace pohlavních orgánů. Schopnost reprodukce.  
Růstový výšvih (ohrožení dospělé výšky).

**Sledování compliance!**

# Zvláštní podmínky pro provádění KH – nezletilí (1)

- KH lze provádět na nezletilých osobách pouze tehdy, pokud výsledky srovnatelného KH u dospělých není možné použít u dětí. Začíná se u adolescentů a pokračuje k nižším věkovým skupinám.
- Účelem výzkumu je získání poznatků souvisejících se zdravotními potřebami dětí.
- IS od obou rodičů (zákon. zástupců) – vyjádření předpokládané vůle nezletilého – kdykoliv odvolatelný.
- Přímý přínos výzkumu pro více pacientů.



# Zvláštní podmínky pro provádění KH – nezletilí (2)

- Minimalizace bolesti, nepohodlí, strachu a dalších předvídatelných rizik; práh rizika a stupeň stresu musí být vymezeny protokolem KH.
- Protokol odsouhlasila EK (oblast dětského lékařství), 1/2 roční dohled EK.
- Nezletilý je informován o rizicích a přínosech (písemná informace) a dává „*svolení*“.
- Respektováno výslovné přání nezletilého o odmítnutí účasti, o odstoupení z KH.



# Dětská a adolescentní populace v klinickém výzkumu (právní normy)

**Děti: 0 až 15 let**

**Mladiství: 15 až 18 let (v ČR pediatrická péče do 19 let)**

**Zákonný zástupce nezletilé osoby**

- Rodič(e)
- Osvojitel(é)
- Poručník

**Způsobilost k právním úkonům**

- od 18 let
- výjimečně od 16 let – sňatek



# Informovaný souhlas (IS) v biomedicínském výzkumu

1. **Název klinického hodnocení, popis metod výzkumu a účasti SH v něm.**
2. **Vysvětlení, že účast v KH je dobrovolná.**
3. **Popis předvídatelných rizik a uvedení očekávaných výhod.**
4. **Současné možnosti běžné léčby.**
5. **Důvěrnost informací.**
6. **Pojištění v případě poškození SH.**
7. **Jméno kontaktní osoby (osob), na které je možno se v souvislosti s KH obrátit.**
8. **Podpisy zákonných zástupců, zkoušejícího (lékaře), příp. další osoby (svědka).**
9. **Podpis SH (nezletilého)**

**Nutný u všech preventivních, diagnostických a terapeutických úkonů.**



# **Informovaný souhlas (výjimky u zákonných zástupců)**

- 1. Studie hodnotící chování a názory adolescentů.**
- 2. Studie hodnotící děti, které jsou psychicky a fyzicky týrány nebo zneužívány.**
- 3. Studie u dětí umístěných v ústavech (rodiče zbaveni rodičovských práv, názor nezávislého odborníka, který se zabývá hájením jejich zájmů).**

# ***Svolení (assent)***

## **dítěte nebo mladistvého jako SH**

- **názor dítěte nebo mladistvého není obvykle respektován**
- **většinou je žádán souhlas pouze od rodičů (zákonných zástupců)**
- **i ústní informace nezletilému je podávána spíše výjimečně**

 **Není jednotný konsenzus**

**Jaké dítě je považováno za schopné dát *svolení*?**

**Jaká forma je pro dítě vhodná?**

**Bude dána přednost v KH dítěti, které podepsalo svolení?**

# ***Svolení***

## **(zvláštnosti u dětí)**

***Svolení*** nezletilého musí být součástí protokolu KH.

**Pokud není svolení dítěte podmínkou lokální instituce, není nezbytné pro zahájení KH.**

**Při rozhodování, zda je dítě schopno *svolit* s KH je nutno posoudit:**

- věk,
- sociální zralost,
- psychický stav.

# ***svolení*** **(výjimky u dětí)**

***svolení* nezletilého se obvykle nevyžaduje  
pokud:**

- KH je pro něj prospěšné a neexistuje jiná možnost léčby (onkologičtí pacienti).
- KH má pouze observační charakter.
- Není schopen vzhledem k věku nebo mentálním schopnostem informaci porozumět.

**Až na výjimky je vždy nutná ústní informace nezletilému**

# *svolení*

## (věková specifika I.)

Věk 0-3 roky – není možné získat vzhledem k mentálním schopnostem.

### Věk $\geq$ 3 roky

- **3-4 leté** dítě má již jistou schopnost rozpoznat altruismus,
- **$\geq$  9 let** rozpozná benefity a rizika výzkumu, ale mohou být problémy s identifikací konfliktů zájmů, abstraktními pojmy, formou randomizace.

Výhodu mají **chroničtí pacienti**, kteří jsou vzhledem k délce trvání své nemoci dobře informováni a mají zkušenosti s vyšetřovacími a s léčebnými postupy.

Od **školního věku (6-7 let)** je nutné děti podrobně informovat, v případě, že umí psát a číst získat jejich **písemný souhlas**.

# ***svolení*** **(věková specifika II.)**

**Adolescenti (A) – specifická věková skupina.**

**Patří k pediatrickým pacientům, ale jsou schopni činit závažná rozhodnutí v různých oblastech života.**

**Nezávislé rozhodnutí /v souladu s rozhodnutím zákonných zástupců? (většina doporučení je založena na zkušenostech, že A jsou schopni učinit nezávislé rozhodnutí- ment. schopnosti).**

**Assent od A musí být respektován, ale IS zákonných zástupců je nezbytný.**

**Nezbytná ochrana soukromí – výzkum týkající se rizikových aktivit (drogy, násilí, sex).**

# Informovaný souhlas a „assent“ u pediatrických KH

	CZ	DK	FR	GE	PL	UK
Souhlas obou rodičů	A	A	A	A	A	N
Při nonkonsenzu – existuje právní předpis, jak postupovat	-	N	N	N	C	C
Právní norma požadující assent nezletilého v KH	A	A	A	A	A	A
Doporučení, jakou má mít assent formu	N	A	A	N	N	A
Dolní věkový limit pro assent	NS	NS	NS	NS	16	NS
Písemný assent	A	N	N	A	A	A
Právní norma-adolescent dává na rodičích nezávislý souhlas (věk)	N	A (15)	N	A	N	N(16)
Možnost, že adolescent odmítne rozhodnutí rodičů	A	+/-	N	N	N	N
Je investigátor povinen jeho souhlas respektovat	A	A	A	-	A	N

<b>Země</b>	<b>Legální souhlas</b>	<b>Rodiče nebo zákonný zástupce</b>	<b>Věk „svolení“</b>
<b>ČR</b>	<b>18 r. (16 r.)</b>	<b>oba</b>	<b>obvykle &gt; 12 let</b>
<b>SR</b>	<b>18 r.</b>	<b>oba</b>	<b>&gt; 6 let (je-li schopno číst a porozumět)</b>
<b>Francie</b>	<b>18 r. (16 r.)</b>	<b>oba (jsou ale výjimky)</b>	<b>&gt; 6 let (je-li schopno číst a porozumět)</b>
<b>SRN</b>	<b>18 r.</b>	<b>oba</b>	<b>od 6-8 let</b>
<b>Švédsko</b>	<b>18 r.</b>	<b>oba</b>	<b>nezbytný od 15 let</b>
<b>Norsko</b>	<b>16 r.</b>	<b>jeden</b>	<b>s ohledem na mentální schopnosti</b>
<b>UK</b>	<b>16 r.</b>	<b>jeden</b>	<b>není dolní věkový limit</b>
<b>Litva</b>	<b>18 r.</b>	<b>striktně oba (nevlastní rodič)</b>	<b>&gt; 7 let věku</b>
<b>Japonsko</b>	<b>20 r.</b>	<b>jeden</b>	<b>&gt; 7 let věku</b>
<b>USA</b>	<b>18-21 let</b>	<b>jeden (oba-pokud IRB určí &gt;minimální riziko)</b>	<b>různé dle států i IRB: &gt;7, 10, 11, 12 let</b>



# ***Svolení*** u dětí a mladistvých (doporučení)

1. Za věkovou hranici je považován věk 7 let.
2. Pro děti staré 7-11 let by mělo být svolení formulováno velmi jednoduše (případně s grafickým znázorněním), aby jej pochopily).
3. Pro adolescenty ve věku 15 až 18 let je možné využít IS pro dospělé subjekty.
4. U dětí ve věku 12- 15 let by měl zkoušející posoudit jejich mentální schopnosti a psychický stav a použít IS 2. nebo 3.

# **Informovaný souhlas (IS)**

## **KH prováděné u dětí a mladistvých**

### **Kdo?**

**Vždy zákonný zástupce (oba) - do 18 (16) let věku dítěte nebo mladistvého.**

**Nezletilý - vyžaduje-li to protokol KH nebo lokální instituce.**

### **Kdy?**

**Před zahájením KH, po podrobné ústní informaci o cílech, metodách, obtížích, rizicích KH.**

### **Jak?**

**V písemné (tištěné) srozumitelné formě (jedna kopie pro zákonné zástupce).**

**INFORMOVANÝ RODIČ JE ZODPOVĚDNÝ RODIČ**

# Informovaný souhlas (IS)

## KH prováděné u dětí a mladistvých

U nezletilých je ***informované svolení*** s účastí v KH součástí informovaného souhlasu rodičů nebo zákonných zástupců.

Je výrazem respektu zkoušejícího k dítěti jako subjektu klinického hodnocení, k jeho právům a důstojnosti.

**INFORMOVANÝ PACIENT JE ZODPOVĚDNÝ PACIENT**

# **Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny**

**(Úmluva o lidských právech a biomedicíně)**

**Schválena Výborem ministrů Rady Evropy 19. listopadu 1996  
a ratifikována Parlamentem ČR v dubnu 2001.**

**V platnost pro ČR vstoupila 1. října 2001.**

# **Nařízení Evropského parlamentu a rady (ES) o léčivých přípravcích pro pediatrické použití**

**č. 1901/2006 ze dne 12. prosince 2006**

**Odborný garant:**

**Pediatrický výbor v rámci EMA (Evropská lék. agentura), jehož  
činnost bude koordinována s CHMP (Výbor pro humánní léčivé  
přípravky)**

**<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/cs/oj/2006>**



**Děkuji za pozornost**