

ОРГАНИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕДКИМИ НЕРВНОМЫШЕЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ – РОЛЬ В СОЗДАНИИ РЕЕСТРОВ И УЧАСТИИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Виталий Матюшенко, Фонд “Дети со спинальной мышечной атрофией“, Украина, г. Харьков

Андрей Шатилло, ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины», Украина, г. Харьков

Для корреспонденции info@csma.org.ua 61057, г. Харьков, Украина. Ул. Гоголя, 7

Понятие редкости заболевания. Редкая болезнь - болезнь, которая редко встречается в общей популяции населения, угрожает жизни или хронически прогрессирует, приводит к смерти или инвалидности. По утвержденным международным нормативам порог отнесения того или иного заболевания к редким приходится на частоту менее 1 из 2000 граждан (одобрено программой по редким заболеваниям 1999-2003, Правилами (ЕС) 141/2000) [1]. Прежде всего, необходимо понимать, что редкие болезни могут затронуть любую семью, в любое время. Это не только “что-то ужасное, что случается с другими людьми”. Это - очень жестокая действительность, которая может случиться с любым, имеющим ребенка, или в своей собственной жизни. Эта терминология, которая только подчеркивает редкость, создает дистанцию между “слабыми людьми, у кого случилось что-то столь ужасное” и огромным большинством граждан, которые чувствуют себя защищенными низкой распространенностью редких заболеваний. Сегодня не существует лечения для более 8000 редких заболеваний, 75% которых затрагивают пациентов детского возраста.

К сожалению, в большинстве стран, как постсоветского пространства, так и ЕС эпидемиологические данные, которые являются доступными, неадекватны для большинства редких болезней, чтобы дать точную картину. Спинальная мышечная атрофия – редкое генетическое заболевание, поражающее каждого из 6000 новорожденных. Однако, это только обобщенная статистика - реальность может быть другой. В Польше подсчет выявил одного из 4900 [2]. Каждый 40 житель является носителем гена, вызывающего СМА, которая затрагивает, невзирая на пол, национальность и возраст. Только каждый второй новорожденный, у которого диагностирована спинальная мышечная атрофия, встретит свой второй день рождения.

Барьеры перед пациентами с редкими нервномышечными заболеваниями, препятствующие участию в клинических испытаниях в Украине. Проблемы с участием в клинических испытаниях следуют из самого понятия редкости заболеваний, для примера, таких как СМА и Мышечная Дистрофия Дюшенна (МДД) - в Украине неизвестно ни число пациентов, которые могли бы потенциально принять в них участие, ни число нуждающихся в помощи и опеке. Отсутствие для большинства редких заболеваний современных реестров больных, обеспечивающих полноценную обратную связь и мониторинг текущей ситуации, отсутствие взаимосвязанного с реестрами пациентов реестра медицинских учреждений, в которых есть условия для диагностики, лечения, реабилитации таких заболеваний, а также специалистов, имеющих опыт в этих областях, составляют основу этой проблемы. Ситуация медленно, но изменяется инициативами родительских организаций. В Украине была создана и внедрена система регистрации пациентов со СМА и МДД [3]. Обратим внимание, что в странах ЕС при поддержке Еврокомиссии с 2007 года функционирует сеть TREAT-NMD [4] с центром в Ньюкасле, Университет Ньюкасла, Великобритания (Newcastle University, UK), посвященная решению вопросов, связанных с редкими нервномышечными заболеваниями, ускорению развития новых терапий, улучшению диагностики. По инициативе TREAT-NMD был учрежден международный реестр пациентов со СМА и МДД (другие редкие патологии стоят на повестке дня для регистрации). Тесное сотрудничество Фонда с этой организацией позволило придать украинскому национальному Реестру пациентов со СМА и МДД согласованную структуру, став частью Международного реестра. Система европейской регистрации гармонично дополнена взаимосвязанной базой данных Центров клинических испытаний, которая разработана командой из Фрайбурга (University of Freiburg, Germany). Благодаря международному сотрудничеству Украина получила доступ к этому регистру, зафиксировав ГУ «Институт неврологии, психиатрии наркологии» в этой базе данных как потенциальный центр для клинических испытаний с богатым опытом.

Роль Организации пациентов. Что это означает на практике? В первую очередь это:

1. **Сбор, систематизация и хранение информации** о пациентах на условиях полной конфиденциальности. Инструменты сбора информации – заполнение онлайн-формы, анкетирование, информирование через медицинских работников [5].

2. **Разъяснение Родителям (опекунам) вопросов о клинических испытаниях с участием детей.** Главная проблема, которая возникает при обсуждении этого вопроса – это ошибочная концепция клинического испытания. Участие пациентов с редкими болезнями в клинических испытаниях абсолютно необходимо и должно быть основано на добровольном и

ответственном согласии на основе получения полной информации. Это очевидный принцип для любого клинического испытания. Однако родители, которые должны дать это согласие от имени своих детей, могут быть неспособны различить исследование и лечение. Так называемое «терапевтически неправильное представление» может существовать, когда участники клинического испытания полагают, что его основная цель состоит в том, чтобы обеспечить терапевтическую выгоду. Однако, клинические испытания - только один шаг в научном процессе на пути к эффективной терапии. Клиническое испытание - только научное исследование, которое не гарантирует положительных результатов, и, несмотря на тщательно выполненные доклинические эксперименты, сделанные перед началом испытания, оно может все еще содержать неизвестные риски. Это особенно верно в ранней фазе-I и фазе-II испытаний, которые разработаны для проверки безопасности новой процедуры. Таким образом, в этих ранних стадиях, не может ожидаться явной терапевтической выгоды.

Рассмотрим этический аспект участия в клиническом испытании со стороны родителей и исследователей. Ученые и клиницисты, выполняющие клиническое испытание должны приложить все усилия, чтобы сообщить родителям ребенка обо всех деталях испытания. Но, если после этих объяснений родители все еще неспособны понять различие научного исследования и лечения, и говорят, что их согласие на участие основано на надежде на терапевтическую выгоду, тогда это неправильное представление может поставить под сомнение их способность дать истинно добровольное согласие. Со стороны абсолютных этических принципов родители, которые выражают такую надежду, не должны соглашаться на участие их детей в клиническом испытании.

Опасно услышать фразу "Мы надеемся, что результаты исследования подтвердят перспективный потенциал препарата в лечении редкого заболевания и смогут предложить новый вариант лечения, дать надежду для пациентов и их семей". Если такое говорит организатор, то это нормально, иначе ему нечего и организовывать клиническое испытание, но врач, участвующий в получении информированного согласия, должен избегать подобных формулировок. Название препарата и заболевания сознательно не упоминается в связи со стартовавшим в настоящее время клиническим испытанием. В ситуации не вполне образованных родителей, есть риск неосознанных обязательств и эмоционального подчинения со стороны родителей объяснениям исследователей. Исследователь не должен принимать участие в принятии решения, хотя должен гарантировать, что информация была понята [6].

В случае, когда специалисты, сопровождающие клиническое испытание принадлежат организации пациентов, семьи будут доверять этим представителям больше чем кому бы то

ни было, зная то, что они всегда будут действовать в интересах пациента. При этих условиях, семьи с одной стороны могут принять форму информированного согласия на доверии без длинных объяснений, но с риском, что они полностью не понимают суть исследования и связанные риски.

Однако, нельзя доходить до абсурда, оценивая научную объективность и родительские надежды через призму этики. Очевидно, что родителей, которые не выражают надежду на терапевтическую выгоду от клинического испытания, очень трудно найти. Особенно это касается редких заболеваний. Объективно, пациенты с редким заболеванием не могут ждать много лет, поэтому многие из них расценивают участие в испытании как последнюю надежду. Есть другая причина для надежды: если в конце испытания предварительные результаты исследователи посчитают положительными, планируется открытое продолжение испытания, в течение которого все участники, даже те, кто получал плацебо, могут получить лекарство перед официальным одобрением. Это также могло бы быть достаточной причиной для надежды на терапевтическую выгоду. Однако, надежда на терапевтическую выгоду - не всегда единственная причина для того, чтобы принимать решение об участии в клиническом испытании. Даже те, кто признает, что есть небольшой шанс для личной выгоды, могут не оставлять свое желание участвовать в исследовании из желания помочь тем, кто будет участвовать в последующем.

Перейдем к обобщению. Таким образом, видно, что исследователи должны работать в тесном контакте с родителями и пациентами. Надежда - важная и необходимая часть решения проблемы заболевания, но надежда не должна ослепить родителей и пациентов по отношению к реальным рискам участия в клиническом исследовании. Необходима большая работа, чтобы объединить научный подход и сотрудничество с высокими стандартами практики в исследовании, чтобы получить надежную, качественную информацию, и в то же время гарантировать этически обусловленное и безопасное участие в исследовании. И, несмотря на то, что Этические комитеты имеют высокий уровень профессионализма и в состоянии уравновесить риски и выгоды, очень важно наличие представителей организаций пациентов в этих комитетах для тесного сотрудничества и права их голоса при принятии решений. Подчеркнем, что в некоторых приложениях изложенные этические аспекты не претендуют на абсолютную истину и каждый отдельный случай подлежит рассмотрению этическим комитетом соответствующего уровня.

Участие в международных проектах. Действительность такова, что клинические испытания, особенно для редких заболеваний, выходят за границы одного государства. Организациям пациентов со всей Европы благодаря проекту Евросоюза, в рамках программы

«Framework Programme 7» [7] была предоставлена возможность обсудить проблемы участия в формировании и влиянии на решения организаторов клинических испытаний. В частности, вопросы, к которым обращается эта программа:

- Какова роль организации пациентов в клинических испытаниях?
- Какими знаниями должны обладать организации пациентов, чтобы выполнять новую для них роль?
- Что организаторы клинических испытаний и организации пациентов должны знать друг о друге, чтобы быть в состоянии сотрудничать в клинических испытаниях?
- Какие действия необходимо планировать, чтобы облегчить сотрудничество в клинических испытаниях?

Несмотря на то, что результаты реализации этой программы, в первую очередь, окажут влияние на пациентов объединенной Европы, во внимание будут также приняты опыт и голос организаций пациентов из Восточной Европы. Закрытость границ, отсутствие прозрачных схем для международного взаимодействия и финансирования в настоящее время препятствуют эффективной работе в направлении тесного сотрудничества между странами, не входящими в Евросоюз, в то время как Европа движется в законодательном поле в сторону облегчения взаимодействия редких пациентов с исследователями за пределами родной страны [8].

Взаимодействие с медицинскими и научно-исследовательскими учреждениями
это

1. Анализ и систематизация собранных данных в пределах организации пациентов, и как результат -
2. сокращение времени набора пациентов для планируемых клинических испытаний.
3. Информация в случае качественного реестра пригодна для новых исследований - реестры не только база для набора пациентов, а глобальный инструмент исследования по данным, которые заносятся в реестр.

Будучи вовлеченной в клинические испытания организация пациентов получает возможность влияния на формирование протоколов клинических испытаний. В свою очередь, дает выгоду для организаторов клинических испытаний. Организации пациентов могут оказать содействие в проведении испытания, используя неформальные отношения с членами организации, могут способствовать набору целевой группы больных в кратчайшие сроки. А для редких заболеваний при значительной разнородности фенотипа патологии, такой подбор участников имеет высокое значение. Кроме того, непосредственный личный контакт с участниками (опекунами) может предотвратить преждевременный выход из испытания

вследствие отчаяния, нарушения инструкций. В этом случае, очевидно, что роль организации пациентов может предотвратить закрытие испытания, имеющего исключительную важность для продвижения вперед в поиске необходимого метода лечения редкого заболевания.

Почему мы до сих пор не вовлечены в практические исследования? Препятствуют немедленному их началу очень много факторов:

□ политический - мы изолированы от возможностей ЕС, хотя Украина и находится на его границе, нам недоступен ни один из ресурсов ЕС;

□ финансовый – для редких препаратов нужен спонсор, в пределах Украины его нет;

□ внутренний – политика здравоохранения из-за финансирования не имеет целей и перспектив для редких заболеваний как в разработке лечения, так и в учете таких пациентов.

Перспектива сотрудничества организаторов клинических испытаний с организациями пациентов. Финансирование и информация, информация и финансирование – зеркальные факторы, которые должны использоваться в привлечении организаций пациентов и в их поддержке.

Ссылки

1. Communication from the commission to the European parliament, the council, the European economic and social committee and the committee of the regions on Rare Diseases: Europe's challenges. Brussels, 11.11.2008 COM (2008) 679 final.
2. Incidence of Spinal Muscular Atrophy in Poland – More Frequent than Predicted? Maria Jedrzejowska, Michal Milewskib, Janusz Zimowskic, Pawel Zagozdond, Anna Kostera-Pruszczyke, Janina Borkowskaa, Danuta Sielskab, Marta Jurekb, Irena Hausmanowa-Petrusewicza. Vol. 34, No. 3, 2010, Karger AG, Basel.
3. ХБФ «Дети со СМА». ул. Гоголя, 7, Харьков, Украина, 61057. Тел. +380503640673, WEB www.csma.org.ua E-mail info@csma.org.ua
4. TREAT-NMD Network www.treat-nmd.eu
5. Інформаційний лист «Про нововведення в системі охорони здоров'я». Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи на підставі рішення проблемної комісії МОЗ України «Неврологія» № 9 від 14.09.10. Мартинюк В.Ю., Матюшенко В.М., Сухоносова О.Ю.
6. ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS WITH THE PAEDIATRIC POPULATION Recommendations of the Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use p.10.

7. «Framework Programme 7» www.patientpartner-europe.eu
8. European Parliament legislative resolution of 19 January 2011 on the Council position at first reading with a view to the adoption of a directive of the European Parliament and of the Council on the application of patients' rights in cross-border healthcare (11038/2/2010 – C7-0266/2010 – 2008/0142(COD))