

СМЕРНИЦА ICH: E 11 (фаза 5)

КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ ЛЕКОВА НА ДЕЦИ

1. УВОД

1.1. Циљеви смернице

Избор регистрованих лекова за лечење деце за сада је ограничен. Циљ ове смернице је да се, на међународном нивоу, подстакне и олакша развој лекова намењених за лечење деце.

Ова смерница даје кратак преглед кључних питања у вези с развојем лекова за децу и основних приступа за одобравање примене лекова у лечењу деце на основу безбедних, ефикасних и етички оправданих испитивања спроведених у педијатријској популацији.

1.2. Основ

Смернице "Интернационалне конференције за хармонизацију" (смернице ICH) које садрже значајне информације у вези с клиничким испитивањем лекова на деци су:

- E2: Управљање клиничким подацима о безбедности;
- E3: Структура и садржај извештаја о клиничком испитивању;
- E4: Подаци о дозној зависности који подржавају регистрацију лека;
- E5: Етнички фактори за прихватање клиничких података из других земаља;
- E6: Добра клиничка пракса: обједињене смернице;
- E8: Општа разматрања везана за клиничка испитивања;
- E9: Статистичка начела у клиничким испитивањима;
- E10: Избор контролне групе у клиничком испитивању;
- M3: Претклиничка испитивања безбедности лекова за спровођење клиничких испитивања лекова на људима;
- Q1: Испитивање стабилности;
- Q2: Валидација аналитичких поступака;
- Q3: Испитивање нечистоћа.

1.3. Предмет смернице

Ова смерница обухвата следећа питања у вези с клиничким испитивањем лека на деци:

- 1) разматрања везана за покретање програма клиничког испитивања лека на деци;
- 2) планирање почетка клиничког испитивања лека на деци у фази развоја лека;
- 3) врсте испитивања (фармакокинетичко, фармакокинетичко-фармакодинамско (PK/PD), испитивање ефикасности и испитивање безбедности);
- 4) старосне групе педијатријске популације;
- 5) етичку оправданост спровођења клиничких испитивања на деци.

Овом смерницом не пружа се детаљан преглед свих наведених питања; та питања су детаљније разрађена у смерницама ICH и документима надлежних органа и педијатријских удружења појединих земаља.

1.4. Општи принципи

Деци треба давати само оне лекове чија је употреба у лечењу деце на одговарајући начин испитана. За безбедну и ефикасну фармакотерапију за децу, потребна су правовремена сазнања о правилној примени лека у дечијој популацији различитог узраста, а често је потребан и развој прикладних педијатријских формулација. Унапређење формулација супстанци, као и дизајна клиничког испитивања лека на деци олакшава развој лекова за педијатријску употребу.

Када се ради о лековима за лечење обољења и стања одраслих за које се очекује да ће бити у употреби и за лечење деце, програми њиховог развоја обично обухватају и дечију популацију. Стицање додатних сазнања о ефикасности лека у лечењу деце, свакако је значајан циљ. Међутим, до тог циља треба доћи не доводећи у питање добробит деце која учествују у клиничком испитивању. Одговорност за то деле фармацеутске компаније, надлежни органи, здравствени радници и друштво у целини.

2. СМЕРНИЦЕ

2.1. Питања која треба размотрити при покретању програма развоја лека за лечење деце

Неопходно је сакупити податке о одговарајућој примени лека на деци, изузев за лек чија примена код деце уопште није прикладна.

У одељку 2.3. расправља се о планирању почетка клиничког испитивања на деци у односу на испитивање на одраслим пацијентима, на шта могу утицати медицинске потребе и потребе здравственог система појединих земаља. Већ на самом почетку развоја лека и потом периодично током развоја лека, потребно је са регулаторним органима јасно утврдити када је оправдан почетак клиничког испитивања и приступ том програму. Програм педијатријског развоја лека не сме одложити завршетак испитивања лека на одраслим, као ни доступност лека одраслим пацијентима.

Одлука о педијатријском развоју лека, као и сам програм обухватају бројне факторе, укључујући:

- преваленцу обољења и стања које треба лечити код деце;
- озбиљност обољења, односно стања које треба лечити код деце;
- постојање и прикладност лекова за лечење обољења, односно стања код деце, укључујући њихову ефикасност, као и безбедносни профил (што обухвата и сва специфична разматрања о педијатријској безбедности) те терапије;
- чињеницу да ли је лек нов или припада групи лекова с познатим особинама;
- чињеницу да ли су у питању специфичне педијатријске индикације за примену лека;
- потребу да се утврде специфични педијатријски параметри праћења ефикасности лека;
- распон узраста деце којима је лек намењен;
- специфичне проблеме у вези са педијатријском безбедности лека током његовог развоја, укључујући све уочене претклиничке безбедносне проблеме;
- евентуалну потребу развоја нове педијатријске формулације лека.

Најзначајнији фактор, при томе, је постојање озбиљног или по живот опасног обољења, односно стања за које примена испитиваног лека може да значи важан напредак у лечењу. У таквим случајевима, треба што пре започети испитивање примене лека на деци.

Разматрање података о безбедности лека из претклиничких испитивања, која су важна за спровођење клиничких испитивања лека на деци, описана су у смерници ICH: M3, одељак 11.

Важно је напоменути да су за спровођење клиничких испитивања лека на деци, најзначајнији подаци из клиничких испитивања лека на одраслима. Начелно би требало да буду доступна и претклиничка испитивања токсичности поновљене дозе лека, испитивања репродуктивне токсичности и генотоксичности. Потребно да се спроведу посебна испитивања токсичности лека на јувенилним животињама разматра се од случаја до случаја.

2.2. Педијатријске формулације

Постоји потреба да се изради посебна формулација лека за децу ради тачнијег дозирања и веће комплијансе (бољег придржавања терапије) код деце. Одређене формулације, укуси и боје могу се при оралној примени показати прихватљивијим у некој земљи или региону, у односу на друге регионе. За децу различитог узраста могу бити пожељне или потребне различите формулације као што су течности, суспензије и таблете за жвакање. Такође, могу бити потребне и различите концентрације лека у тим формулацијама. Потребно је размотрити и развој алтернативних система за ослобађање лека.

Код ињекција треба утврдити одговарајуће концентрације лека које омогућавају тачну и безбедну примену дозе. Када се ради о лековима у бочицама за једнократну употребу, треба размотрити прикладно појединачно паковање једнократних доза.

Могућа је разлика у токсичности неких помоћних супстанци (ексципијенаса) код деце различите старосне доби, као и између деце и одраслих; нпр. бензил алкохол је токсичан за недоношчад. Зависно од активног састојка и помоћних супстанци, прикладна примена лека на новорођенчади може захтевати нову формулацију, односно одговарајуће податке о разблажењу постојеће формулације. Интернационално усклађивање прихватљивости помоћних супстанци у формулацији и поступака валидације омогућиће доступност одговарајућих педијатријских формулација у свим деловима света.

2.3. Планирање испитивања

У клиничкој фази развоја лека, планирање педијатријског испитивања зависиће од самог лека, врсте болести коју треба лечити и безбедности испитиваног лека, као и од безбедности и ефикасности других постојећих лекова. Будући да развој формулација за децу може бити захтеван и дуготрајан, важно је да се педијатријски развој лека планира још у раној фази клиничког развоја лека код одраслих.

2.3.1. Лекови за лечење болести од којих су највише или искључиво погођена деца

За лечење болести од којих су највише или искључиво погођена деца целокупан развојни програм лека спроводиће се на деци, изузев када се ради о испитивању безбедности лека које се обично спроводи на одраслима. За неке лекове, чак и у тим раним фазама развоја лека, испитивање има смисла спроводити једино на деци (нпр. тамо где испитивања на одраслима не би пружила никаква нова сазнања или би их испитивање изложило непотребном ризику). Један од таквих примера је сурфактант за респираторни дистрес синдром код

недоношчади, као и лекови за лечење метаболичких или генетичких поремећаја специфичних за дечију популацију.

2.3.2. Лекови за терапију озбиљних и по живот опасних болести, које се јављају и код одраслих и код деце, али за које других могућности лечења нема или су ограничене

Постојање озбиљне или по живот опасне болести, за коју примена испитиваног лека може значити важан напредак у лечењу, захтева да се што пре започне испитивање лека на деци. У том случају, педијатријски развој лека треба започети рано, одмах након почетног увида у безбедност и ефикасност лека за одрасле. Резултати испитивања лека на деци треба да буду укључени у документацију уз захтев за стављање лека у промет. Тамо где то није могуће, треба детаљно образложити зашто нема тих података.

2.3.3. Лекови за лечење других обољења и стања

У случају лекова за лечење других обољења и стања, без обзира што ће лекови бити коришћени и за лечење деце, испитивање може започети у каснијим фазама клиничког развоја лека, као и у случају безбедносних проблема при примени лека и поред довољног постмаркетиншког искуства примене у лечењу одраслих. Фармацеутске компаније морају имати јасан план педијатријских испитивања и оправдане разлоге за временски распоред. Испитивање лекова за лечење других обољења и стања код деце не треба започети пре друге или треће фазе испитивања. У већини случајева, у време подношења захтева за стављање лека у промет доступни су ограничени подаци у вези са испитивањем лека на деци, али се више сазнања очекује након пуштања лека у промет.

Наиме, након прве и друге фазе испитивања, за већину нових хемијских супстанци испитивање на одраслима прекида се због слабе ефикасности или неприхватљиве безбедности лека. Стога, рано укључивање педијатријске популације у испитивање може ту популацију непотребно изложити супстанци која ће се показати бескорисном. Међутим, ако лек представља важан напредак у лечењу деце, испитивање на деци треба започети у раној фази развоја лека чак и када се не ради о озбиљној болести, а документација уз захтев за стављање лека у промет треба да обухвати и податке о испитивањима лека на деци. Разлог због којег нема тих података мора бити детаљно образложен. Стога је пре почетка испитивања лека на деци, важно добро проценити могућу корист од лечења и потенцијалне ризике за децу, као и потребу да се тај лек уведе у клиничку праксу.

2.4. Врсте испитивања

Принципи описани у смерницама ICH: E4, E5, E6 и E10 односе се и на испитивања лека на деци. Треба издвојити неколико проблема специфичних за испитивање лека на деци. Приликом испитивања лека на деци у једном региону, треба имати у виду унутрашње (нпр. фармакогенетичке) и спољне факторе (нпр. исхрану) који могу утицати на могућност екстраполације резултата са тог региона на други.

Када ће се лек примењивати за лечење деце у истим индикацијама које су проучаване и одобрене за одрасле, а развој болести код одраслих и деце је сличан и исход терапије компарабилан, прикладна је екстраполација резултата ефикасности лека са одраслих на дечију популацију. У таквим случајевима, фармакокинетичке студије у свим старосним групама болесне деце (која ће примати испитивани лек у клиничкој пракси) заједно са студијама безбедности, могу обезбедити адекватне и довољне информације о примени лека у

педијатријској популацији, дозвољавајући избор педијатријских доза које ће обезбедити да концентрације лека у крви буду сличне као код одраслих. Ако се такав приступ примени, фармакокинетички подаци добијени за одраслу популацију морају бити доступни, да би се планирала педијатријска фармакокинетичка студија.

Када ће се испитивани лек примењивати на млађој педијатријској популацији у истим терапијским индикацијама које су проучаване код старије педијатријске популације, а развој болести је сличан и исход терапије компарабилан, могућа је екстраполација резултата ефикасности лека са старије на млађу педијатријску популацију. У таквим случајевима, фармакокинетичке студије у релевантним старосним групама болесне деце (која ће примати испитивани лек у клиничкој пракси) заједно са студијама безбедности, може бити довољна да обезбеди адекватне информације о примени лека на млађој педијатријској популацији.

Приступ који се заснива на фармакокинетици није довољан за лекове за које се зна или за које се очекује да њихов ниво у крви не одговара њиховим ефектима, односно за које се претпоставља да се између одраслих и деце значајно разликује однос примењене дозе лека (ниво у крви) и постигнутог одговора. У таквим случајевима, обично се очекује клиничко испитивање на деци или испитивање фармаколошких ефеката лека.

У случајевима где се очекује сличан развој или исход болести између деце и одраслих, али одговарајући нивои лека у крви нису познати, ради потврде ефикасности лека и утврђивања потребне дозе и концентрације лека за постизање фармакодинамских ефеката, могуће је применити само мерење фармакодинамских ефеката лека који су повезани с његовом клиничком ефикасношћу. Таква испитивања могу потврдити претпоставку да ће постизање одређене изложености испитиваном леку на деци довести до жељеног терапијског исхода. Такав PK/PD приступ, у комбинацији са студијама безбедности и другим релевантним студијама, омогућава да се избегне потреба за спровођењем клиничких испитивања ефикасности лека у педијатријској популацији.

У другим случајевима где се фармакокинетички приступ не може применити (нпр. код лекова за локалну примену на кожи - топикални препарати), екстраполација добијених резултата ефикасности са једне на другу групу пацијената може бити заснована на испитивањима која укључују фармакодинамске параметре праћења, односно друге одговарајуће процене ефикасности лека (параметре праћења). Такође, могу бити потребна и испитивања локалне подношљивости лека. За процену безбедности лека, може бити значајно и одређивање нивоа лека у крви, као и одређивање системских ефеката.

Ако се ради о новим индикацијама за примену лека на деци, односно, ако се очекује различит ток болести и исход лечења између одраслих и деце, потребно је спровести клиничка испитивања ефикасности лека на педијатријској популацији.

2.4.1. Фармакокинетика

Фармакокинетичке студије углавном се морају спровести да би подржале развој формулације лека и одредили фармакокинетички параметри за различите узрасте деце, које подржавају препоручено дозирање. Поређења релативне биорасположивости између формулација лека за децу и оралних формулација лека за одрасле треба спроводити на одраслима. На деци треба спроводити коначна испитивања фармакокинетике, да би се утврдиле оптималне дозе код свих старосних група деце којима је лек намењен.

Педијатријске фармакокинетичке студије спровode се на болесној деци. Због тога је могућа већа варијабилност између испитаника код болесне деце, него код здравих волонтера али тако добијени подаци боље одражавају будућу клиничку примену лека код деце.

Ако се ради о лековима који показују линеарну фармакокинетичку код одраслих, испитивања фармакокинетике појединачне дозе на деци могу пружити довољно информација за избор оптималне дозе. Ако треба, тај се избор може потврдити повременим узимањем узорак у клиничким испитивањима различитих доза лека. Било каква нелинеарност у ресорпцији, дистрибуцији и елиминацији лека, као и било какве разлике у дужини трајања ефекта између појединачне дозе и поновљених доза лека код одраслих, упућују на потребу за фармакокинетичким испитивањем лека у равнотежном стању (steady state) на деци. Сви ти приступи омогућени су познавањем фармакокинетичких параметра код одраслих. У планирању фармакокинетичких испитивања на деци, често се може показати корисним и познавање путева елиминације лека (ренални или метаболички), као и промене тих процеса зависно од узраста.

За већину лекова препоручене дозе за децу изражавају се у милиграмима по килограму телесне масе (mg/kg) и крећу се све до максималне дозе за одрасле. Мада је дозирање изражено у mg/m² телесне површине далеко повољније, клиничка искуства указују на то да су честе грешке у мерењу висине или дужине (посебно мале деце и одојчади), као и у израчунавању површине тела које полази од тих мерења. Неке лекове је важно дозирати на основу телесне површине (нпр. лекове с малом терапијском ширином, као што су онколошки лекови), али треба предузети додатне мере опреза да би се дозе исправно израчунале.

2.4.1.1. Практична разматрања која омогућавају испитивања фармакокинетике

Волумен крви, који се може узети од испитаника у педијатријској студији, треба да буде што мањи. Он се мора оправдати Протоколом. Институционални одбор за клиничка испитивања (Независни етички одбор), разматра и одређује највећу количину крви (обично у милилитрима по килограму - ml/kg, односно процентуално у односу на укупан волумен крви) која се може узети ради испитивања. Постоји неколико начина да се узимање крви и број убода у вену сведу на најмању могућу меру:

- Примена осетљивих метода за одређивање садржаја лека и његових метаболита, којима је потребан мањи волумен крви у узорку;
- Укључивање лабораторија са искуством у обради узорак малог волумена крви за фармакокинетичке анализе и лабораторијска испитивања безбедности лека (крвна слика, клиничка биохемија);
- Истовремено сакупљање узорак крви за рутинска клиничка испитивања и за фармакокинетичку анализу, кад год је то могуће;
- Примена сталног катетера и томе слично, да би се осећај неугодности смањено на најмању могућу меру, о чему се говори у одељку 2.6.5;
- Примена популационе фармакокинетике и повременог узорковања, заснованог на теорији оптималног узорковања, да би се број узорак узетих од сваког болесника свео на најмањи могући.

Технике узорковања обухватају:

- Приступ повременог узорковања у коме сваки болесник према унапред утврђеном распореду учествује са два до четири одређивања, до укупне површине испод криве (ПИК) која је популационо одређена;

- Анализу популационе фармакокинетики, применом најоптималнијег распореда узорковања према моделу података за одрасле.

2.4.2. Ефикасност

Принципи за дизајн клиничког испитивања, статистичку обраду и избор контролних група, које су описане у смерницама ICH: E6, E9 и E10, генерално се примењују и за клиничка испитивања ефикасности лека на деци. Неке су појединости међутим специфичне само за педијатријска испитивања. У одељку 2.4. говори се о екстраполацији резултата испитивања ефикасности са одраслих на децу или екстраполацији резултата испитивања ефикасности са старије деце на млађу. Где су потребна испитивања ефикасности лека на деци, треба развити, валидирати и применити различите параметре мерења за поједине старосне и развојне групе деце. За субјективне симптоме као што је бол, потребни су другачији параметри мерења, који су у складу са старосном групом педијатријских пацијената. Одговор на лек деце оболеле од хроничних болести може бити различит, не само због трајања болести и њених хроничних ефеката него и због степена развоја болесника. Многе болести недоношчади и новорођенчади специфичне су за те групе млађе деце или имају специфичне манифестације, што онемогућава екстраполацију резултата ефикасности са старије деце на млађу и захтева нове методе процене терапијског исхода.

2.4.3. Безбедност лека

Смернице ICH: E2 и E6 које описују извештавање о нежељеним догађајима, примењују се и за испитивања на деци. За извештавање о нежељеним догађајима треба користити нормалне лабораторијске вредности и клиничка мерења која су прилагођена дечијем узрасту. Ненамерно излагање деце леку (случајно прогутан лек и сл.) пружа прилику за добијање додатних података о безбедности и фармакокинетици лека и бољи увид у повезаност нежељеног догађаја са примењеном дозом.

Лекови могу утицати на телесни и ментални развој, а деца се међусобно могу разликовати у испољавању нежељених догађаја. Будући да организми у развоју могу другачије одговорити на примењене лекове од зрелих организама, неки нежељени догађаји и интеракције с другим лековима уочени код деце не морају се јављати и код одраслих. Додатно, због брзине раста и развоја неки нежељени догађаји не морају се јавити акутно, већ у каснијем степену развоја и сазревања. Ради утврђивања евентуалних ефеката лека на сазревање и развој скелета, понашање, когнитивне функције, полне органе и имунолошки систем, могу бити потребна дуготрајна испитивања педијатријских пацијената током третмана или њихово дуготрајно праћење након завршетка третмана.

2.4.4. Постмаркетиншке информације

Приликом добијања дозволе за стављање лека у промет, сазнања о леку обично су ограничена. Стога је посебно важно пратити примену лека на педијатријској популацији, након стављања лека у промет. У неким случајевима је важно спровести дуготрајне follow-up студије да би се утврдили ефекти одређених лекова на раст и развој деце. Постмаркетиншко праћење након стављања лека у промет, односно дуготрајне студије праћења, могу пружити информације о безбедности, односно ефикасности лека код појединих старосних група деце, односно додатна сазнања у вези с применом лека на целокупној дечијој популацији.

2.5. Подела деце према узрасту

Свака подела деце према узрасту донекле је произвољна, али ниже наведена класификација може бити основ за размишљање о плану испитивања на деци. За одлуку како извршити поделу деце према узрасту у испитивању, треба узети у обзир и развојну биологију и фармакологију. Стога је потребан флексибилан приступ, који ће обезбедити да испитивање буде одраз постојећих сазнања из области педијатријске фармакологије. Избор старосне групе деце која ће бити укључена у испитивање зависи од лека који се испитује и мора бити потпуно оправдан.

Ако су путеви елиминације лека добро утврђени и онтогенеза тих путева позната, старосна група деце за фармакокинетичка испитивања може бити изабрана на основу граничног узраста (break point) изнад кога постоје значајне промене елиминације лека. Понекад је прикладније прикупити податке за шири распон узраста деце и проучити утицај узраста на фармакокинетику лека, као континуиране коваријате. Различити параметри ефикасности лека могу се дефинисати за различите старосне групе, а та подела не мора да одговара следећој класификацији. Расподела популације у више старосних група може непотребно да повећа број деце коју треба укључити у испитивање. Ако се ради о дуготрајним испитивањима, деца могу прелазити из једне старосне доби у другу, а дизајн испитивања и план статистичке анализе морају предвидети промене у броју педијатријских пацијената у одређеној старосној групи.

Предложена је једна од могућих подела на старосне групе. Међутим, у свим групама постоји значајно преклапање у развоју (нпр. физичком, когнитивном, психосоцијалном). Узраст је утврђен на основу навршених дана, месеци или година:

- Новорођенчад рођена пре термина (недоношчад);
- Новорођенчад рођена у термину (0 - 27 дана, новорођенчад);
- Деца узраста од 28 дана до 23 месеца (дојенчад и мала деца);
- Деца узраста од две до 11 година (предшколска деца: од две до шест година и деца узраста од седам до 11 година);
- Адолесценти (од 12 до 16 - 18 година, што зависи од земље, нпр. млађи адолесценти: од 12 до 15 година и старији адолесценти: од 16 до 20 година).

2.5.1. Недоношчад

Испитивање лекова на недоношчади отвара посебна питања будући да су и патофизиологија и одговори на лечење јединствени за ту групу. Сложеност испитивања на недоношчади и с тим у вези етичка питања упућују на потребу да се пажљиво изради Протокол испитивања у сарадњи са неонатолозима и неонаталним фармаколозима. Само је у ретким случајевима могућа екстраполација резултата ефикасности са одраслих (па чак и са старије деце) на недоношчад.

Недоношчад нису уједначена старосна група. Велика је разлика између недоношчета тешког 500 g и рођеног у 25. недељи трудноће и недоношчета тешког 1.500 g и рођеног у 30. недељи трудноће. Такође, разликују се деца са малом порођајном телесном тежином незрела или са застојем у расту. За те болеснике важно је размотрити следеће: (1) гестацијски и постнатални узраст (прилагођен узраст); (2) незрелост реналног и хепатичког механизма елиминације; (3) везивање за протеине плазме и отпуштање из те везе (посебно билирубина); (4) пенетрацију лека у централни нервни систем (ЦНС); (5) стања болести специфична за новорођенчад (нпр. респираторни дистрес синдром, ductus arteriosus, примарна плућна

хипертензија); (6) подложности својствене недоношчадима (нпр. склоност ка некротизирајућем ентероколитису, интравентрикуларном крварењу, ретинопатији недоношчади); (7) брзо и неуједначено сазревање свих физиолошких и фармаколошких процеса, што захтева промене у дозирању при хроничној изложености леку и (8) трансдермалну ресорпцију лека и других супстанци. Питања која треба размотрити у вези дизајна испитивања су: (1) разврставање деце према телесној тежини и узрасту (гестацијском и постнаталном); (2) узимање малог волумена крви (недоношче тешко 500 g има само 40 ml крви); (3) мали број педијатријских пацијената у једном месту клиничког испитивања и разлике у збрињавању деце између појединих места клиничког испитивања и (4) потешкоће у процени исхода.

2.5.2. Новорођенчад

Иако су новорођенчад рођена у термину зрелија у развоју од недоношчади, и на њих се примењују претходно разматрани физиолошки и фармаколошки принципи. Код њих, волумен расподеле лека може бити другачији од онога код старије деце због различитог односа телесне течности и масноћа као и због високог односа површине коже и телесне масе. Крвно-мождана баријера још није потпуно зрела, па лекови и ендogene супстанце (нпр. билирубин) могу пенетрирати у ЦНС и деловати токсично. Ресорпција лека након оралне примене мање је предвидљива него код старије деце. Механизми елиминације лека путем јетре и бубрега још нису зрели и пролазе кроз брзе промене; стога у првим недељама живота новорођенчета, треба прилагођавати дозирање лека. Много је примера повећане подложности новорођенчета ка токсичним ефектима лекова, која произилази из ограничене елиминације (нпр. апластична анемија узрокована хлорамфениколом - grey baby syndrome). С друге стране, новорођенчад рођена у термину мање су осетљива на неке нежељене догађаје (нпр. на нефротоксичност аминогликозида) од болесника старијег узраста.

2.5.3. Дојенчад и мала деца

Деци узраста од 28 дана до 23 месеца ЦНС сазрева брзо, развија се имунолошки систем и цело тело расте. Ресорпција лека након оралне примене тада је поузданија. Наставља се и брзо сазревање механизма елиминације лека путем јетре и бубрега. Рачунајући у mg/kg, многи се лекови код деце узраста једне до две године елиминишу брже него код одраслих. Развојни пут сазревања зависи од специфичности путева елиминације лека. Разлике у сазревању између деце из те старосне групе, често су значајне.

2.5.4. Деца узраста две до 11 година

Већина путева елиминације лека (ренални и хепатички) у том узрасту је зрела, уз елиминацију лека која је често већа него код одраслих. Промене у елиминацији лека могу зависити од сазревања специфичних метаболичких путева.

У Протоколу треба навести специфичне стратегије којима се могу утврдити сви ефекти лека на раст и развој деце тог узраста. У том узрасту постоји неколико прекретница у психомоторном развоју деце, на које могу негативно утицати лекови који делују на ЦНС. Полазак у школу и веће когнитивне и моторичке вештине могу утицати на способност детета да учествује у неким врстама испитивања ефикасности лека. Фактори корисни за мерење ефикасности лека код деце обухватају раст скелета, повећање телесне тежине, похађање школе и успех у школи. Укључивање тих испитаника у студију треба да обезбеди одговарајућу репрезентативност за целокупну старосну групу будући да је важно укључити довољан број

млађих пацијената за процену лека. Ретко је у тој старосној групи потребно додатно поделити децу према годинама старости, али се подела може показати сврсисходном на основу разматрања фармакокинетичких параметара, односно параметара ефикасности лека (efficacy endpoint).

Улазак у пубертет врло је неуједначен међу децом и јавља се раније код девојчица, код којих је нормалан већ од њихове 9. године. Пубертет може утицати на деловање ензима који разграђују лекове, па рачунајући у mg/kg, понекад су потребна значајна снижења дозе код неких лекова (нпр. теофилина). У неким случајевима, боље је посебно испитати утицај пубертета на понашање лека упоређивањем резултата пре уласка детета у пубертет и после уласка у пубертет. У другим случајевима, прикладније је пратити развој пубертета према Tanner-овој скали или пратити биолошке показатеље пубертета и проучити њихов евентуални утицај на пубертетске промене.

2.5.5. Адолесценти (од 12 до 18 година)

Адолесценција је период полног сазревања, а лекови могу утицати на деловање полних хормона и спречити развој детета. У неким испитивањима, код испитаника тог узраста оправдано је проверити трудноћу и испитати сексуалне активности и примену оралних контрацептива.

То је и период убрзаног телесног раста и наставка неурокогнитивног развоја. Лекови и болести које успоравају или убрзавају улазак у пубертет, могу снажно утицати на пубертетски раст, а тиме и на коначну висину болесника. Постепене когнитивне и емоционалне промене могу утицати на исход клиничких испитивања.

На многе болести такође утичу хормонске промене у пубертету (нпр. већа отпорност на инсулин код дијабетес мелитуса, учестало јављање епилептичких напада у периоду менархе, промене у учесталости и интензитету напада мигрене и астме). Хормонске промене могу исто тако утицати и на резултате клиничких испитивања.

Ушавши у ову старосну групу, адолесценти на себе преузимају одговорност за властито здравље и лечење. Непридржавање режима лечења је специфичан проблем, посебно ако лекови (нпр. стероиди) утичу на изглед. Веома је важно проверавати комплијансу ових испитаника у клиничким испитивањима. Посебну пажњу треба обратити на употребу непрописаних лекова, алкохола и дувана.

Горња граница те старосне групе разликује се од земље до земље. Старији адолесценти (од 16 до 20 година) могу се укључити у испитивања одраслих, премда може бити потешкоћа са комплијансом тих испитаника. Због проблема специфичних за период адолесценције може бити прикладно испитивање на адолесцентима (без обзира на то да ли су укључени у Протокол за одрасле или у засебан Протокол) у местима клиничког испитивања која располажу потребним знањима и искуством у збрињавању ове посебне популације.

2.6. Етичка питања везана за испитивања на деци

Деца су веома осетљива група испитаника. Стога је потребно увести посебне мере заштите њихових права у клиничком испитивању лека и спречити њихово излагање непотребном ризику. Сврха овог одељка је да пружи етичке оквире за спровођење испитивања на деци.

Да би клиничко испитивање лека било корисно за испитанике као и за другу децу, мора бити добро дизајнирано да би се обезбедио квалитет и омогућила интерпретација добијених резултата. Додатно, очекује се и да испитаници имају користи од клиничког испитивања, изузев у посебним околностима које су описане у смерници ИСН: Е6, одељак 4.8.14.

2.6.1. Етички одбор установе - независни етички одбор

Улога и надлежност етичког одбора, која је описана у смерници ИСН: Е6, кључна је у заштити испитаника. При разматрању Протокола који обухвата дечију популацију, етички одбор мора имати чланове или експерте који располажу знањем из етичких, клиничких и психосоцијалних питања у вези са децом.

2.6.2. Укључивање испитаника у клиничко испитивање лека

Испитаници, односно њихови родитељи или рођаци не смеју ни на који начин бити непримерено навођени на учествовање у испитивању. Накнаде и животни трошкови могу бити у оквиру трошкова педијатријског клиничког испитивања. Накнаде треба да одобри етички одбор.

При спровођењу испитивања лека на деци, треба обухватити демографске представнике земље или региона и болест која се испитује (узорак мора бити репрезентативан), осим тамо где постоје оправдани разлози за њихово ограничено учествовање у испитивању.

2.6.3. Пристанак и сагласност

По правилу, деца законски нису способна да дају својевољни пристанак за учествовање у испитивању. Стога њихово учествовање зависи од одлуке њихових родитеља, односно старатеља који преузимају одговорност за учествовање детета у клиничком испитивању. Родитељ, односно старатељ мора бити потпуно упознат са испитивањем и добијање његовог пристанка мора да буде у складу са законом. Све учеснике треба што боље упознати са испитивањем, користећи језик и појмове који су њима разумљиви. Где је то изводљиво, учесници треба да дају своју сагласност за учествовање у испитивању (старост у којој се даје сагласност треба да одреди етички одбор у складу са законом). Учесници који су ментално зрели треба да потпишу и датирају посебан образац о сагласности или образац изјаве о пристанку. У оба случаја, учесници морају бити упознати са својим правом да одбију да учествују, односно да се повуку из испитивања у било ком тренутку. Треба обратити пажњу на знакове прекомерне патње код болесника који нису у стању да јасно изразе своју патњу. Иако треба поштовати испитаникову одлуку да се повуче из испитивања, у терапијским испитивањима озбиљних и по живот опасних болести могуће су такве околности које, према мишљењу истраживача и родитеља, односно старатеља, могу угрозити добробит детета ако се оно повуче из испитивања. У таквим околностима, даљи пристанак родитеља, односно старатеља довољан је да дете настави учествовање у испитивању. Самостални, односно старији малолетници (узраст је утврђен законом) могу сами дати пристанак.

Податке који се могу прикупити у мање рањивој популацији која је дала пристанак за учествовање у испитивању лека, не треба прикупљати у осетљивим популацијама, односно од болесника који нису у стању да дају и својевољни пристанак. Испитивања на хендикепираној или деци из социјалних установа треба ограничити на оне болести и здравствена стања која су углавном или искључиво повезана са том популацијом, односно на околности у којима се

очекује да ће њихова болест или здравствено стање променити фармакокинетичке или фармакодинамске карактеристике лека.

2.6.4. Смањење ризика на најмању могућу меру

Каква год била важност испитивања лека у доказивању или оповргавању његове вредности, оно може повредити испитаника чак и када од испитивања цела друштвена заједница има користи. Треба предузети све напоре да се то спречи. Пре почетка клиничког испитивања, истраживачи морају имати потпуни увид у све претклиничке и клиничке податке о токсичности лека (наведене у Брошури за истраживача). Да би се ризик у педијатријским клиничким испитивањима свео на минимум, потребно је да особље које их спроводи буде добро обучено и искусно у испитивањима лека на деци, што укључује и препознавање и обраду евентуалних нежељених догађаја за ту популацију.

При дизајнирању педијатријског испитивања треба учинити сваки напор да би се број учесника и поступака свео на најмањи, у складу са добрим дизајном за конкретно испитивање. Треба утврдити механизме за брзо прекидање испитивања, у случају неочекиваних опасности.

2.6.5. Смањење патње испитаника на најмању могућу меру

Учестали инвазивни поступци могу болети и плашити децу. Осећај неугодности може се свести на најмању могућу меру ако испитивање дизајнирају и спроводе истраживачи искусни у лечењу деце.

Протоколи и испитивања морају бити осмишљени и дизајнирани специфично за дечију популацију (а не само прилагођени из Протокола за одрасле) и мора да их одобри етички одбор, као што је описано у одељку 2.6.1.

Практична разматрања која могу обезбедити позитивно искуство испитаника у клиничком испитивању лека и што мањи осећај неугодности укључују:

- Особље са знањем и искуством у раду с децом и потребама деце, укључујући вештине у извођењу педијатријских поступака;
- Физички простор с намештајем, играчкама, дневним активностима и храном, који су прилагођени узрасту;
- Спровођење испитивања у познатом окружењу, као што је болница или клиника у којој испитаници и иначе примају здравствену заштиту;
- Начине за смањење неугодности повезане са извођењем поступака као што су:
 - локална анестезија пре увођења интравенског катетера,
 - примена сталних катетера, уместо учесталих убода у вену ради узимања узорак крви,
 - истовремено прикупљање посебних узорак крви (предвиђених Протоколом) и рутинских клиничких узорак.

Етички одбор треба да размотри колико је убода у вену прихватљиво за добијање узорак крви предвиђених Протоколом и да се побрине да је особље које спроводи испитивање јасно разумело поступак у случају да стални катетер током времена постане неупотребљив. Мора се поштовати право испитаника да одбије даље учествовање у процедурама испитивања, изузев у случају описаном у одељку 2.6.3.