

**1108****ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA<sup>1)</sup>**

z dnia 30 kwietnia 2004 r.

**w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich**

Na podstawie art. 37h ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882 i Nr 93, poz. 896) zarządza się, co następuje:

§ 1. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu badań klinicznych z udziałem małoletnich należy przeprowadzić analizę konieczności przeprowadzania takich badań, w której bierze się pod uwagę w szczególności:

- 1) częstość występowania choroby, w leczeniu której ma być stosowany produkt leczniczy;
- 2) stopień nasilenia (ciężkości) leczonej choroby;
- 3) dostępność i dogodność istniejących, alternatywnych sposobów leczenia, rozpatrzenie ich skuteczności, profilu działań niepożądanych, w tym specyficzne problemy bezpieczeństwa związane ze stosowaniem produktu leczniczego u małoletnich;
- 4) oryginalność produktu leczniczego;
- 5) zakres wskazań;
- 6) konieczność ustanowienia specjalnych punktów końcowych, innych niż wyznaczone w badaniach klinicznych u dorosłych;
- 7) konieczność wyodrębnienia grup wiekowych, w których produkt leczniczy ma być stosowany;
- 8) istnienie specjalnych zagadnień związanych z bezpieczeństwem leków przeznaczonych dla małoletnich z uwzględnieniem wszystkich problemów bezpieczeństwa wykazanych w badaniach przedklinicznych;
- 9) potrzebę stworzenia specjalnej pediatrycznej postaci produktu leczniczego;
- 10) istnienie prawdopodobieństwa znaczącej przewagi nowej metody leczenia z zastosowaniem nowego produktu leczniczego nad znanymi dotychczas metodami leczenia ciężkich zagrażających życiu chorób.

§ 2. Przy tworzeniu harmonogramu badań klinicznych z udziałem małoletnich uwzględnia się w szczególności:

- 1) rodzaj produktu leczniczego;
- 2) rodzaj leczonej jednostki chorobowej;
- 3) zagadnienia związane z bezpieczeństwem;
- 4) skuteczność i bezpieczeństwo dotychczasowego sposobu leczenia;
- 5) wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dorosłych.

§ 3. W badaniach klinicznych z udziałem małoletnich należy uwzględnić poniższe grupy wiekowe:

- 1) noworodki urodzone przedwcześnie;
- 2) noworodki urodzone o czasie (od 0 do 27 dnia życia);
- 3) niemowlęta i małe dzieci (od 28 dnia życia do 23 miesiąca życia);
- 4) dzieci (od 24 miesiąca życia do 11 roku życia);
- 5) młodzież (od 12 roku życia do 18 roku życia).

§ 4. 1. W trakcie przygotowania protokołu badań klinicznych z udziałem noworodków urodzonych przedwcześnie należy wziąć pod uwagę:

- 1) wiek ciążowy;
- 2) masę urodzeniową;
- 3) niedojrzałość mechanizmów klirensu nerkowego i wątrobowego;
- 4) wiązanie się różnych substancji z białkami i kwęstie związane z wypieraniem z takich wiązań (w szczególności bilirubiny);
- 5) penetrację produktów leczniczych w ośrodkowym układzie nerwowym;
- 6) specyficzne dla tej grupy wiekowej stany chorobowe, w szczególności zespół zaburzeń oddechowych u noworodków, drożny przewód Botalla, pierwotne nadciśnienie płucne;
- 7) specyficzne stany wrażliwości u noworodków z porodu przedwczesnego, w szczególności martwicze zapalenie jelita cienkiego i jelita grubego, wylew do komory mózgowej, retinopatię wcześniaków;
- 8) szybkie i zmienne dojrzewanie wszystkich funkcji fizjologicznych i farmakologicznych, prowadzące do konieczności stosowania różnych, zmiennych schematów dawkowania;
- 9) przeskórne wchłanianie produktów leczniczych.

2. Ze względu na złożoność badań klinicznych prowadzonych u noworodków z porodów przedwczesnych w opracowaniu protokołu takiego badania muszą brać udział eksperci z dziedziny neonatologii i farmakologii.

§ 5. W trakcie przygotowania protokołu badań klinicznych z udziałem noworodków urodzonych o czasie należy wziąć pod uwagę:

- 1) odmienną objętość dystrybucji ze względu na zwiększoną zawartość wody i tłuszczów w organizmie oraz dużego stosunku powierzchni ciała do masy ciała;
- 2) nie w pełni dojrzałą barierę krew-mózg;

<sup>1)</sup> Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej — zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 28 czerwca 2002 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 93, poz. 833 oraz z 2003 r. Nr 199, poz. 1941).

- 3) obecność substancji endogennych, w szczególności bilirubiny, mogących przeniknąć do ośrodkowego układu nerwowego;
- 4) odmienności we wchłanianiu produktów leczniczych;
- 5) niedojrzałość i szybkie zmiany wątrobowe i nerkowe mechanizmów klirensu;
- 6) zwiększoną lub zmniejszoną wrażliwość na działania toksyczne produktów leczniczych.

§ 6. W trakcie przygotowania protokołu badań klinicznych z udziałem niemowląt i małych dzieci należy wziąć pod uwagę:

- 1) szybki okres dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego;
- 2) rozwój układu odpornościowego;
- 3) szybki wzrost całego organizmu;
- 4) bardziej stabilne wchłanianie produktów leczniczych po podaniu doustnym;
- 5) znaczną międzyosobniczą zmienność pod względem dojrzewania.

§ 7. W trakcie przygotowania protokołu badań klinicznych z udziałem dzieci należy wziąć pod uwagę:

- 1) dojrzałość większości dróg klirensu leków (wątrobowego i nerkowego), z uwzględnieniem tego, że klirens ten przekracza często wartości stwierdzone u dorosłych;
- 2) ścisłe monitorowanie wpływu produktów leczniczych na wzrost i rozwój dziecka;
- 3) możliwe zaburzenia rozwoju psychomotorycznego poprzez szkodliwy wpływ produktów leczniczych na ośrodkowy układ nerwowy;
- 4) zwiększone umiejętności poznawcze i motoryczne wpływające na zdolność dziecka do uczestniczenia w niektórych rodzajach badań dotyczących skuteczności;
- 5) rozpoczęcie okresu dojrzewania;
- 6) zmiany aktywności enzymów, które metabolizują produkty lecznicze.

§ 8. W trakcie przygotowania protokołu badań klinicznych z udziałem młodzieży należy wziąć pod uwagę:

- 1) okres dojrzewania płciowego;
- 2) niekorzystny wpływ niektórych produktów leczniczych na działanie hormonów płciowych;
- 3) ocenę aktywności seksualnej, stosowanej metody antykoncepcji i ewentualną konieczność wykonania próby ciążowej przed włączeniem małej pacjentki do badania;
- 4) niekorzystny wpływ niektórych produktów leczniczych na rozwój układu nerwowego i czynności poznawczych, opóźnienie lub przyspieszenie pojawienie się okresu dojrzewania, przyspieszenie lub opóźnienie wzrostu;
- 5) wpływ zmian hormonalnych występujących w okresie dojrzewania, w szczególności wzrostu oporności na działanie insuliny w cukrzycy, nawroty drgawek w okresie wystąpienia pierwszego miesiączkowania, zmiany częstotliwości i nasile-

nia ataków migreny oraz zaostrzenia przebiegu astmy, mogących wpływać na wyniki badań klinicznych;

- 6) możliwość samodzielnego zażywania innych, nieprzepisanych leków, używania alkoholu, narkotyków i tytoniu;
- 7) możliwość nieprzestrzegania zaleceń lekarza.

§ 9. Przed rozpoczęciem badań klinicznych z udziałem małych pacjentów należy uzyskać dane dotyczące toksyczności po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego, jego wpływu na rozrodczość i dane dotyczące genotoksyczności uzyskane z badań na młodych zwierzętach laboratoryjnych prowadzonych zgodnie z przepisami dotyczącymi doświadczeń na zwierzętach.

§ 10. 1. Badania kliniczne z udziałem małych pacjentów można przeprowadzić dopiero po ukończeniu fazy II lub III badań klinicznych z udziałem dorosłych.

2. W przypadku gdy nowe produkty lecznicze mają być stosowane wyłącznie lub przede wszystkim u małych pacjentów, badania kliniczne z ich udziałem mogą rozpocząć się bez poprzedzających je wstępnych badań bezpieczeństwa i skuteczności przeprowadzanych u dorosłych.

3. Wstępne badania mogą być wykonane jedynie z udziałem małych pacjentów, w przypadku gdy podanie leku dorosłym i tak nie dostarczyłoby istotnych danych i naraziłoby ich na niepotrzebne ryzyko, w szczególności gdy terapia dotyczy chorób metabolicznych lub genetycznych występujących wyłącznie w populacji pediatrycznej.

4. Badania kliniczne z udziałem małych pacjentów można rozpocząć wcześniej niż w terminie określonym w ust. 1, w przypadku gdy produkty lecznicze mają być stosowane zarówno u dorosłych, jak i u małych pacjentów w stanach zagrożenia życia, jeżeli nie istnieje alternatywna metoda leczenia lub jest ona bardzo ograniczona, a nowa metoda lub produkt leczniczy stanowią znaczący postęp w terapii.

5. W przypadkach określonych w ust. 4, badania kliniczne z udziałem małych pacjentów powinny się rozpocząć zaraz po otrzymaniu wstępnych danych dotyczących bezpieczeństwa nowego produktu i określeniu potencjalnych korzyści z jego stosowania u małych pacjentów.

§ 11. W przypadku konieczności przeprowadzenia badań dotyczących skuteczności produktu leczniczego u małych pacjentów należy dokładnie określić punkty końcowe badania dla poszczególnych grup wiekowych.

§ 12. Jeżeli z danym produktem leczniczym zostały przeprowadzone badania kliniczne z udziałem dorosłych ich wyniki należy wykorzystać, jeżeli to możliwe, przy przeprowadzaniu badań klinicznych z udziałem małych pacjentów.

§ 13. 1. Wykorzystanie danych z badań klinicznych u dorosłych jest dopuszczalne w przypadku gdy produkt leczniczy będzie stosowany u małych pacjentów w tych

samych wskazaniach co produkt zarejestrowany u dorosłych, przebieg choroby w obu grupach jest zbliżony, a efekt terapii jest porównywalny.

2. W przypadkach, o których mowa w ust. 1, należy jedynie przeprowadzić badania farmakokinetyki umożliwiające dostosowanie odpowiednich dawek produktu dla małych dzieci w celu uzyskania tych samych terapeutycznych stężeń produktu we krwi co u dorosłych.

§ 14. Badania skuteczności produktu leczniczego u małych dzieci są niezbędne w przypadkach gdy produkt ma być stosowany w innych wskazaniach niż u dorosłych oraz gdy przebieg choroby i wynik leczenia w obu tych grupach jest odmienny.

§ 15. W przypadku gdy wiadomo, że skuteczność produktu leczniczego nie jest uzależniona od jego stężenia we krwi lub gdy zależność pomiędzy stężeniem a skutecznością jest inna u dorosłych i u małych dzieci, należy wykonać badania farmakologiczne z udziałem małych dzieci.

§ 16. 1. Jeżeli z danym produktem leczniczym prowadzone są badania kliniczne z udziałem małych dzieci w różnych grupach wiekowych, wyniki badań przeprowadzonych z udziałem małych dzieci starszych należy wykorzystać, jeżeli to możliwe, przy przeprowadzaniu badań klinicznych z udziałem małych dzieci młodszych.

2. Przepisu ust. 1 nie stosuje się w przypadku:

- 1) badań farmakokinetyki, które należy przeprowadzić dla wszystkich grup wiekowych;
- 2) specyficznych chorób występujących tylko u noworodków urodzonych przedwcześnie lub o czasie, w zakresie wyników dotyczących skuteczności u starszych małych dzieci, ze względu na konieczność użycia nowych metod oceny wyników terapii w tej grupie wiekowej.

§ 17. Ze względu na odmienną reakcję organizmu na produkty lecznicze należy wnikliwie obserwować i analizować wszystkie działania niepożądane i interakcje, a w razie konieczności przeprowadzić długoterminowe badania obserwacyjne.

§ 18. W przypadku konieczności oceny nasilenia bólu w badaniach klinicznych z udziałem małych dzieci należy w różnych grupach wiekowych użyć odpowiednich skal oceny, w szczególności rysunkowej lub liczbowej.

§ 19. U pacjentów małych dzieci z przewlekłą chorobą, uczestniczących w badaniach klinicznych, przy ocenie wyników bierze się pod uwagę czas trwania choroby, wiek i stopień rozwoju pacjenta.

§ 20. Przy zgłaszaniu działań niepożądanych z badań klinicznych z udziałem małych dzieci należy uwzględnić prawidłowe dla poszczególnych kategorii wiekowych wartości wyników laboratoryjnych i klinicznych.

§ 21. 1. W badaniach klinicznych z udziałem małych dzieci stosuje się specjalną, pediatryczną postać produktu leczniczego, umożliwiającą dokładne dawkowa-

nie produktu i gwarantującą akceptację przez małe dzieci i rodziców.

2. Przy tworzeniu postaci produktu leczniczego, o której mowa w ust. 1, uwzględnia się w szczególności:

- 1) konieczność stworzenia różnych postaci preparatu, jak i też różnych smaków i kolorów danego preparatu — dla produktów przeznaczonych do podawania doustnego;
- 2) możliwość powstania różnych postaci farmaceutycznych preparatu, takich jak: roztwory, zawiesiny czy tabletki rozpuszczalne — w zależności od wieku małych dzieci, dla których produkt ma być przeznaczony;
- 3) dostępność produktu leczniczego w różnych dawkach i stężeniach;
- 4) konieczność dostosowania produktów leczniczych do stosowania u małych dzieci, w przypadku gdy substancje pomocnicze dopuszczone do stosowania u dorosłych mogą być toksyczne dla małych dzieci.

§ 22. 1. W celu wybrania odpowiedniej dawki dla poszczególnych kategorii wiekowych, w których ma być stosowany dany produkt leczniczy, wykonuje się badania farmakokinetyczne z udziałem małych dzieci.

2. Zalecenia dotyczące dawkowania u małych dzieci powinny być wyrażone w mg/kg masy ciała lub w przypadku preparatów z wąskim indeksem terapeutycznym (stosowanych np. w onkologii) w mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

§ 23. W celu zminimalizowania bólu i dyskomfortu w trakcie trwania badania klinicznego z udziałem małych dzieci należy:

- 1) zapewnić w badaniu klinicznym udział personelu posiadającego wiedzę i umiejętności w zakresie postępowania z małymi dziećmi;
- 2) stosować metody mające na celu minimalizację dyskomfortu związanego z wykonywanymi procedurami, w szczególności:
  - a) stosować miejscowe znieczulenie w celu założenia cewników dożylnych,
  - b) pobierać krew, jeżeli to możliwe, przy dokonaniu jednego nakłucia żyły w celu dokonania kilku badań,
  - c) używać w badaniach laboratoryjnych czułych testów laboratoryjnych,
  - d) przeprowadzać badania laboratoryjne w laboratoriach mających doświadczenie w pracy z próbkami krwi o małej objętości,
  - e) używać cewników zakładanych na stałe;
- 3) zamieszczać w protokole badania klinicznego uzasadnienie pobrania danych objętości krwi.

§ 24. Rozporządzenie wchodzi w życie z dniem ogłoszenia.