Sposób prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich.

Dz.U.2004.104.1108 z dnia 2004.05.01

Status: Akt obowiązujący

Wersja od: 1 maja 2004 r.

**ROZPORZĄDZENIE**

**MINISTRA ZDROWIA1)**

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 kwestie 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) przezskórne 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;

 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 stwierdzane 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 małoletniej do badania;

 4) niekorzystny wpływ niektórych produktów leczniczych na rozwój układu nerwowego i czynności poznawczych, opóźnienie lub przyśpieszenie pojawienie się okresu dojrzewania, przyśpieszenie 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 nasilenia 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 małoletnich 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 małoletnich 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 małoletnich, 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 małoletnich, 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 małoletnich można rozpocząć wcześniej niż w terminie określonym w ust. 1, w przypadku gdy produkty lecznicze mają być stosowane zarówno u dorosłych, jak i u małoletnich 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 małoletnich powinny się rozpocząć zaraz po otrzymaniu wstępnych danych dotyczących bezpieczeństwa nowego produktu i określeniu potencjalnych korzyści z jego stosowania u małoletnich.

**§  11.** W przypadku konieczności przeprowadzenia badań dotyczących skuteczności produktu leczniczego u małoletnich 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 małoletnich.

**§  13.**

1. Wykorzystanie danych z badań klinicznych u dorosłych jest dopuszczalne w przypadku gdy produkt leczniczy będzie stosowany u małoletnich 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 małoletnich w celu uzyskania tych samych terapeutycznych stężeń produktu we krwi co u dorosłych.

**§  14.** Badania skuteczności produktu leczniczego u małoletnich 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 małoletnich, należy wykonać badania farmakologiczne z udziałem małoletnich.

**§  16.**

1. Jeżeli z danym produktem leczniczym prowadzone są badania kliniczne z udziałem małoletnich w różnych grupach wiekowych, wyniki badań przeprowadzonych z udziałem małoletnich starszych należy wykorzystać, jeżeli to możliwe, przy przeprowadzaniu badań klinicznych z udziałem małoletnich 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 małoletnich, ze względu na konieczność użycia nowych metod oceny wyników terapii w tej grupie wiekowej.

**§  17.** Ze względu na odmienność reagowania młodego 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 małoletnich należy w różnych grupach wiekowych użyć odpowiednich skal oceny, w szczególności rysunkowej lub liczbowej.

**§  19.** U pacjentów małoletnich 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 małoletnich należy uwzględnić prawidłowe dla poszczególnych kategorii wiekowych wartości wyników laboratoryjnych i klinicznych.

**§  21.**

1. W badaniach klinicznych z udziałem małoletnich stosuje się specjalną, pediatryczną postać produktu leczniczego, umożliwiającą dokładne dawkowanie produktu i gwarantującą akceptację przez małoletniego 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 małoletnich, dla których produkt ma być przeznaczony;

 3) dostępność produktu leczniczego w różnych dawkach i stężeniach;

 4) konieczność dostosowania produktów leczniczych do stosowania u małoletnich, w przypadku gdy substancje pomocnicze dopuszczone do stosowania u dorosłych mogą być toksyczne dla małoletnich.

**§  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 małoletnich.

2. Zalecenia dotyczące dawkowania u małoletnich powinny być wyrażone w mg/kg masy ciała lub w przypadku preparatów z wąskim indeksem terapeutycznym (stosowanych np. w onkologii) w mg/m2 powierzchni ciała.

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

 1) zapewnić w badaniu klinicznym udział personelu posiadającego wiedzę i umiejętności w zakresie postępowania z małoletnimi;

 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.

\_\_\_\_\_\_\_\_

1) 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).