

## SMJERNICA ICH: E 11

### KLINIČKO ISPITIVANJE LJEKOVA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

#### 1. UVOD

##### 1.1. Ciljevi smjernice

Izbor lijekova za liječenje djece za sada je ograničen. Cilj ove smjernice je da se podstakne i olakša razvoj lijekova namijenjenih za liječenje djece. Ova smjernica daje kratak pregled ključnih pitanja u vezi s razvojem lijekova za djecu i osnovnih pristupa za odobravanje primjene lijekova u liječenju djece na osnovu bezbjednih, efikasnih i etički opravdanih ispitivanja sprovedenih u pedijatrijskoj populaciji.

##### 1.2. Osnov

Smjernice "Internacionalne konferencije za harmonizaciju" (ICH) koje sadrže značajne informacije u vezi s kliničkim ispitivanjem lijekova na djeci su:

E2: Upravljanje kliničkim podacima o bezbjednosti;

E3: Struktura i sadržaj izvještaja o kliničkom ispitivanju;

E4: Podaci o doznoj zavisnosti koji podržavaju registraciju lijeka;

E5: Etnički faktori za prihvatanje kliničkih podataka iz drugih zemalja;

E6: Dobra klinička praksa: objedinjene smjernice;

E8: Opšta razmatranja vezana za klinička ispitivanja;

E9: Statistička načela u kliničkim ispitivanjima;

E10: Izbor kontrolne grupe u kliničkom ispitivanju;

M3: Pretklinička ispitivanja bezbjednosti lijekova za sprovođenje kliničkih ispitivanja lijekova na ljudima;

Q1: Ispitivanje stabilnosti;

Q2: Validacija analitičkih postupaka;

Q3: Ispitivanje nečistoća.

### **1.3. Predmet smjernice**

Ova smjernica obuhvata sljedeća pitanja u vezi s kliničkim ispitivanjem lijeka na djeci:

- 1) razmatranja vezana za pokretanje programa kliničkog ispitivanja lijeka na djeci;
- 2) planiranje početka kliničkog ispitivanja lijeka na djeci u fazi razvoja lijeka;
- 3) vrste ispitivanja (farmakokinetičko, farmakokinetičko – farmakodinamsko (PK/PD), ispitivanje efikasnosti i ispitivanje bezbjednosti);
- 4) starosne grupe pedijatrijske populacije;
- 5) etičku opravdanost sprovođenja kliničkih ispitivanja na djeci.

Ovom smjernicom ne pruža se detaljan pregled svih navedenih pitanja; ta pitanja su detaljnije razrađena u smjernicama ICH i dokumentima nadležnih organa i pedijatrijskih udruženja pojedinih zemalja.

### **1.4. Opšti principi**

Djeci treba davati samo one lijekove čija je upotreba u liječenju djece na odgovarajući način ispitana. Za bezbjednu i efikasnu farmakoterapiju za djecu, potrebna su pravovremena saznanja o pravilnoj primjeni lijeka u dječijoj populaciji različitog uzrasta, a često je potreban i razvoj prikladnih pedijatrijskih formulacija. Unapređenje formulacija supstanci, kao i dizajna kliničkog ispitivanja lijeka na djeci olakšava razvoj lijekova za pedijatrijsku upotrebu. Kada se radi o lijekovima za liječenje oboljenja i stanja odraslih za koje se očekuje da će biti u upotrebi i za liječenje djece, programi njihovog razvoja obično obuhvataju i dječiju populaciju. Sticanje dodatnih saznanja o efikasnosti lijeka u liječenju djece svakako je značajan cilj. Međutim, do tog cilja treba doći ne dovodeći u pitanje dobrobit djece koja učestvuju u kliničkom ispitivanju. Odgovornost za to dijele farmaceutske kompanije, nadležni organi, zdravstveni radnici i društvo u cjelini.

## **2. SMJERNICE**

### **2.1. Pitanja koja treba razmotriti pri pokretanju programa razvoja lijeka za liječenje djece**

Neophodno je sakupiti podatke o odgovarajućoj primjeni lijeka na djeci, izuzev za lijek čija primjena kod djece uopšte nije prikladna.

U odjeljku 2.3. raspravlja se o planiranju početka kliničkog ispitivanja na djeci u odnosu na ispitivanje na odraslim pacijentima, na šta mogu uticati medicinske potrebe i potrebe zdravstvenog sistema pojedinih zemalja. Već na samom početku razvoja lijeka i potom periodično tokom razvoja lijeka, potrebno je sa regulatornim organima jasno utvrditi kada je opravdan početak kliničkog ispitivanja i pristup tom programu. Program pedijatrijskog razvoja lijeka ne smije odložiti završetak ispitivanja lijeka na odraslim, kao ni dostupnost lijeka odraslim pacijentima.

Odluka o pedijatrijskom razvoju lijeka, kao i sam program obuhvataju brojne faktore, uključujući:

- prevalencu oboljenja i stanja koje treba liječiti kod djece;
- ozbiljnost oboljenja, odnosno stanja koje treba liječiti kod djece;
- postojanje i prikladnost lijekova za liječenje oboljenja, odnosno stanja kod djece, uključujući njihovu efikasnost, kao i bezbjednosni profil (što obuhvata i sva specifična razmatranja o pedijatrijskoj bezbjednosti) te terapije;
- činjenicu da li je lijek nov ili pripada grupi lijekova s poznatim osobinama;
- činjenicu da li su u pitanju specifične pedijatrijske indikacije za primjenu lijeka;
- potrebu da se utvrde specifični pedijatrijski parametri praćenja efikasnosti lijeka;
- raspon uzrasta djece kojima je lijek namijenjen;
- specifične probleme u vezi sa pedijatrijskom bezbjednošću lijeka tokom njegovog razvoja, uključujući sve uočene pretkliničke bezbjednosne probleme;
- eventualnu potrebu razvoja nove pedijatrijske formulacije lijeka.

Najznačajniji faktor, pri tome, je postojanje ozbiljnog ili po život opasnog oboljenja, odnosno stanja za koje primjena ispitivanog lijeka može da znači važan napredak u liječenju. U takvim slučajevima, treba što prije započeti ispitivanje primjene lijeka na djeci.

Razmatranje podataka o bezbjednosti lijeka iz pretkliničkih ispitivanja, koja su važna za sprovođenje kliničkih ispitivanja lijeka na djeci, opisana su u smjernici ICH: M3, odjeljak 11.

Važno je napomenuti da su za sprovođenje kliničkih ispitivanja lijeka na djeci najznačajniji podaci iz kliničkih ispitivanja na odraslima. Načelno bi trebalo da budu dostupna i pretklinička ispitivanja toksičnosti ponovljene doze lijeka, ispitivanja reproduktivne toksičnosti i genotoksičnosti. Potreba da se sprovedu posebna ispitivanja toksičnosti lijeka na juvenilnim životinjama razmatra se od slučaja do slučaja.

## **2.2. Pedijatrijske formulacije**

Postoji potreba da se izradi posebna formulacija lijeka za djecu radi tačnijeg doziranja i veće komplikacije (boljeg pridržavanja terapije) kod djece. Određene formulacije, ukusi i boje mogu se pri oralnoj primjeni pokazati prihvatljivijim u nekoj zemlji ili regionu, u odnosu na druge regione. Za djecu različitog uzrasta mogu biti poželjne ili potrebne različite formulacije kao što su tečnosti, suspenzije i tablete za žvakanje. Takođe, mogu biti potrebne i različite koncentracije lijeka u tim formulacijama. Potrebno je razmotriti i razvoj alternativnih sistema za oslobađanje lijeka.

Kod injekcija treba utvrditi odgovarajuće koncentracije lijeka koje omogućavaju tačnu i bezbjednu primjenu doze. Kada se radi o lijekovima u bočicama za jednokratnu upotrebu, treba razmotriti prikladno pojedinačno pakovanje jednokratnih doza.

Moguća je razlika u toksičnosti nekih pomoćnih supstanci (ekscipijenasa) kod djece različite starosne dobi, kao i između djece i odraslih; npr. benzil alkohol je toksičan za nedonošćad. Zavisno od aktivnog sastojka i pomoćnih supstanci, prikladna primjena lijeka kod novorođenčadi može zahtijevati novu formulaciju, odnosno odgovarajuće podatke o razblaženju postojeće formulacije. Internacionalno usklađivanje prihvatljivosti pomoćnih supstanci u formulaciji i

postupaka validacije omogućit će dostupnost odgovarajućih pedijatrijskih formulacija u svim djelovima svijeta.

### **2.3. Planiranje ispitivanja**

U kliničkoj fazi razvoja lijeka, planiranje pedijatrijskog ispitivanja zavisit će od samog lijeka, vrste bolesti koju treba liječiti i bezbjednosti ispitivanog lijeka, kao i od bezbjednosti i efikasnosti drugih postojećih lijekova. Budući da razvoj formulacija za djecu može biti zahtijevan i dugotrajan, važno je da se pedijatrijski razvoj lijeka planira još u ranoj fazi kliničkog razvoja lijeka kod odraslih.

#### **2.3.1. Ljekovi za liječenje bolesti od kojih su najviše ili isključivo pogođena djeca**

Za liječenje bolesti od kojih su najviše ili isključivo pogođena djeca cjelokupan razvojni program lijeka sprovodit će se na djeci, izuzev kada se radi o ispitivanju bezbjednosti i podnošljivosti lijeka koje se obično sprovodi na odraslima. Za neke lijekove, čak i u tim ranim fazama razvoja lijeka, ispitivanje ima smisla sprovoditi jedino na djeci (npr. tamo gdje ispitivanja na odraslima ne bi pružila nikakva nova saznanja ili bi ih ispitivanje izložilo nepotrebnom riziku). Jedan od takvih primjera je surfaktant za respiratorni distres sindrom kod nedonoščadi, kao i lijekovi za liječenje metaboličkih ili genetičkih poremećaja specifičnih za dječiju populaciju.

#### **2.3.2. Ljekovi za terapiju ozbiljnih i po život opasnih bolesti, koje se javljaju i kod odraslih i kod djece, ali za koje drugih mogućnosti liječenja nema ili su ograničene**

Postojanje ozbiljne ili po život opasne bolesti, za koju primjena ispitivanog lijeka može značiti važan napredak u liječenju, zahtijeva da se što prije započne ispitivanje lijeka na djeci. U tom slučaju, pedijatrijski razvoj lijeka treba započeti rano, odmah nakon početnog uvida u bezbjednost i efikasnost lijeka za odrasle. Rezultati ispitivanja lijeka na djeci treba da budu uključeni u dokumentaciju uz zahtjev za stavljanje lijeka u promet. Tamo gdje to nije moguće, treba detaljno obrazložiti zašto nema tih podataka.

#### **2.3.3. Ljekovi za liječenje drugih oboljenja i stanja**

U slučaju lijekova za liječenje drugih oboljenja i stanja, bez obzira što će lijekovi biti korišćeni i za liječenje djece, ispitivanje može započeti u kasnijim fazama kliničkog razvoja lijeka, kao i u slučaju bezbjednosnih problema pri primjeni lijeka i pored dovoljnog postmarketinškog iskustva primjene u liječenju odraslih.

Farmaceutske kompanije moraju imati jasan plan pedijatrijskih ispitivanja i opravdane razloge za vremenski raspored. Ispitivanje lijekova za liječenje drugih oboljenja i stanja kod djece ne treba započeti prije druge ili treće faze ispitivanja. U većini slučajeva, u vrijeme podnošenja zahtjeva za stavljanje lijeka u promet dostupni su ograničeni podaci u vezi sa ispitivanjem lijeka na djeci, ali se više saznanja očekuje nakon puštanja lijeka u promet.

Naime, nakon prve i druge faze ispitivanja, za većinu novih hemijskih supstanci, ispitivanje na odraslima prekida se zbog slabe efikasnosti ili neprihvatljive bezbjednosti lijeka. Stoga, rano

uključivanje pedijatrijske populacije u ispitivanje može tu populaciju nepotrebno izložiti supstanci koja će se pokazati beskorisnom. Međutim, ako lijek predstavlja važan napredak u liječenju djece, ispitivanje na djeci treba započeti u ranoj fazi razvoja lijeka čak i kada se ne radi o ozbiljnoj bolesti, a dokumentacija uz zahtjev za stavljanje lijeka u promet treba da obuhvati i podatke o ispitivanjima lijeka na djeci. Razlog zbog kojeg nema tih podataka mora biti detaljno obrazložen. Stoga je prije početka ispitivanja lijeka na djeci važno dobro procijeniti moguću korist od liječenja i potencijalne rizike za djecu, kao i potrebu da se taj lijek uvede u kliničku praksu.

## **2.4. Vrste ispitivanja**

Principi opisani u smjernicama ICH: E4, E5, E6 i E10 odnose se i na ispitivanja lijeka na djeci. Treba izdvojiti nekoliko problema specifičnih za ispitivanje lijeka na djeci. Prilikom ispitivanja lijeka na djeci u jednom regionu, treba imati u vidu unutrašnje (npr. farmakogenetičke) i spoljne faktore (npr. ishranu) koji mogu uticati na mogućnost ekstrapolacije rezultata sa tog regiona na drugi.

Kada će se lijek primjenjivati za liječenje djece u istim indikacijama koje su proučavane i odobrene za odrasle, a razvoj bolesti kod odraslih i djece je sličan i ishod terapije komparabilan, prikladna je ekstrapolacija rezultata efikasnosti lijeka sa odraslih na dječiju populaciju. U takvim slučajevima, farmakokinetičke studije u svim starosnim grupama bolesne djece (koja će primati ispitivani lijek u kliničkoj praksi) zajedno sa studijama bezbjednosti, mogu obezbijediti adekvatne i dovoljne informacije o primjeni lijeka u pedijatrijskoj populaciji, dozvoljavajući izbor pedijatrijskih doza koje će obezbijediti da koncentracije lijeka u krvi budu slične kao kod odraslih. Ako se takav pristup primijeni, farmakokinetički podaci dobijeni za odraslu populaciju moraju biti dostupni, da bi se planirala pedijatrijska farmakokinetička studija.

Kada će se ispitivani lijek primjenjivati na mlađoj pedijatrijskoj populaciji u istim terapijskim indikacijama koje su proučavane kod starije pedijatrijske populacije, a razvoj bolesti je sličan i ishod terapije komparabilan, moguća je ekstrapolacija rezultata efikasnosti lijeka sa starije na mlađu pedijatrijsku populaciju. U takvim slučajevima, farmakokinetičke studije u relevantnim starosnim grupama bolesne djece (koja će primati ispitivani lijek u kliničkoj praksi) zajedno sa studijama bezbjednosti, može biti dovoljna da obezbijedi adekvatne informacije o primjeni lijeka kod mlađe pedijatrijske populacije.

Pristup koji se zasniva na farmakokinetici nije dovoljan za lijekove za koje se zna ili za koje se očekuje da njihov nivo u krvi ne odgovara njihovim efektima, odnosno za koje se pretpostavlja da se između odraslih i djece značajno razlikuje odnos primijenjene doze lijeka (nivo u krvi) i postignutog odgovora. U takvim slučajevima, obično se očekuje kliničko ispitivanje na djeci ili ispitivanje farmakoloških efekata lijeka.

U slučajevima gdje se očekuje sličan razvoj ili ishod bolesti između djece i odraslih, ali odgovarajući nivoi lijeka u krvi nisu poznati, radi potvrde efikasnosti lijeka i utvrđivanja potrebne doze i koncentracije lijeka za postizanje farmakodinamskih efekata, moguće je

primijeniti samo mjerenje farmakodinamskih efekata lijeka koji su povezani s njegovom kliničkom efikasnošću. Takva ispitivanja mogu potvrditi pretpostavku da će postizanje određene izloženosti ispitivanom lijeku na djeci dovesti do željenog terapijskog ishoda. Takav PK/PD pristup, u kombinaciji sa studijama bezbjednosti i drugim relevantnim studijama, omogućava da se izbjegne potreba za sprovođenjem kliničkih ispitivanja efikasnosti lijeka u pedijatrijskoj populaciji.

U drugim slučajevima gdje se farmakokinetički pristup ne može primijeniti (npr. kod lijekova za lokalnu primjenu na koži - topikalni preparati), ekstrapolacija dobijenih rezultata efikasnosti sa jedne na drugu grupu pacijenata može biti zasnovana na ispitivanjima koja uključuju farmakodinamske parametre praćenja, odnosno druge odgovarajuće procjene efikasnosti lijeka (parametre praćenja). Takođe, mogu biti potrebna i ispitivanja lokalne podnošljivosti lijeka. Za procjenu bezbjednosti lijeka, može biti značajno i određivanje nivoa lijeka u krvi, kao i određivanje sistemskih efekata.

Ako se radi o novim indikacijama za primjenu lijeka na djeci, odnosno, ako se očekuje različit tok bolesti i ishod liječenja između odraslih i djece, potrebno je sprovesti klinička ispitivanja efikasnosti lijeka na pedijatrijskoj populaciji.

#### **2.4.1. Farmakokinetika**

Farmakokinetičke studije uglavnom se moraju sprovesti da bi podržale razvoj formulacije lijeka i da bi se odredili farmakokinetički parametri za različite uzraste djece, koje podržavaju preporučeno doziranje. Poređenja relativne bioraspodjelivosti između formulacija lijeka za djecu i oralnih formulacija lijeka za odrasle treba sprovoditi na odraslima. Na djeci treba sprovoditi konačna ispitivanja farmakokinetike, da bi se utvrdile optimalne doze kod svih starosnih grupa djece kojima je lijek namijenjen.

Pedijatrijske farmakokinetičke studije sprovode se na bolesnoj djeci. Zbog toga je moguća veća varijabilnost između ispitanika kod bolesne djece, nego kod zdravih dobrovoljaca ali tako dobijeni podaci bolje odražavaju buduću kliničku primjenu lijeka kod djece.

Ako se radi o lijekovima koji pokazuju linearnu farmakokinetiku kod odraslih, ispitivanja farmakokinetike pojedinačne doze na djeci mogu pružiti dovoljno informacija za izbor optimalne doze. Ako treba, taj se izbor može potvrditi povremenim uzimanjem uzoraka u kliničkim ispitivanjima različitih doza lijeka. Bilo kakva nelinearnost u resorpciji, distribuciji i eliminaciji lijeka, kao i bilo kakve razlike u dužini trajanja efekta između pojedinačne doze i ponovljenih doza lijeka kod odraslih, upućuju na potrebu za farmakokinetičkim ispitivanjem lijeka u ravnotežnom stanju (*steady state*) na djeci. Svi ti pristupi omogućeni su poznavanjem farmakokinetičkih parametara kod odraslih. U planiranju farmakokinetičkih ispitivanja na djeci, često se može pokazati korisnim i poznavanje puteva eliminacije lijeka (renalni ili metabolički), kao i promjene tih procesa zavisno od uzrasta.

Za većinu lijekova preporučene doze za djecu izražavaju se u miligramima po kilogramu tjelesne mase (mg/kg) i kreću se sve do maksimalne doze za odrasle. Mada je doziranje izraženo u mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine poželjnije, klinička iskustva ukazuju na to da su česte greške u mjerenju visine ili dužine (posebno male djece i odojčadi), kao i u izračunavanju površine tijela koje polazi od tih mjerenja. Neke lijekove je važno dozirati na osnovu tjelesne površine (npr. lijekove s malom terapijskom širinom, kao što su onkološki lijekovi), ali treba preduzeti dodatne mjere opreza da bi se doze ispravno izračunale.

#### Praktična razmatranja koja omogućavaju ispitivanja farmakokinetike

Volumen krvi, koji se može uzeti od ispitanika u pedijatrijskoj studiji, treba da bude što manji. On se mora opravdati Protokolom. Etički komitet razmatra i određuje najveću količinu krvi (obično u mililitrima po kilogramu - ml/kg, odnosno procentualno u odnosu na ukupan volumen krvi) koja se može uzeti radi ispitivanja. Postoji nekoliko načina da se uzimanje krvi i broj uboda u venu svedu na najmanju moguću mjeru.

- Primjena osjetljivih metoda za određivanje sadržaja lijeka i njegovih metabolita, kojima je potreban manji volumen krvi u uzorku;
- Uključivanje laboratorija sa iskustvom u obradu uzoraka malog volumena krvi za farmakokinetičke analize i laboratorijska ispitivanja bezbjednosti lijeka (krvna slika, klinička biohemija);
- Istovremeno sakupljanje uzoraka krvi za rutinska klinička ispitivanja i za farmakokinetičku analizu, kad god je to moguće;
- Primjena stalnog katetera i tome slično, da bi se osjećaj neugodnosti smanjio na najmanju moguću mjeru, o čemu se govori u odjeljku 2.6.5;
- Primjena populacione farmakokinetike i povremenog uzorkovanja, zasnovanog na teoriji optimalnog uzorkovanja, da bi se broj uzoraka uzetih od svakog bolesnika sveo na najmanji mogući. Tehnike uzorkovanja obuhvataju:
  - Pristup povremenog uzorkovanja u kome svaki bolesnik prema unaprijed utvrđenom rasporedu učestvuje sa dva do četiri određivanja, do ukupne površine ispod krive (PIK) koja je populaciono određena;
  - Analizu populacione farmakokinetike, primjenom optimalnog rasporeda uzorkovanja prema modelu podataka za odrasle.

#### **2.4.2. Efikasnost**

Principi za dizajn kliničkog ispitivanja, statističku obradu i izbor kontrolnih grupa, koje su opisane u smjernicama ICH: E6, E9 i E10, generalno se primjenjuju i za klinička ispitivanja efikasnosti lijeka na djeci. Neke su pojedinosti međutim specifične samo za pedijatrijska ispitivanja. U odjeljku 2.4. govori se o ekstrapolaciji rezultata ispitivanja efikasnosti sa odraslih na djecu ili ekstrapolaciji rezultata ispitivanja efikasnosti sa starije djece na mlađu. Gdje su potrebna ispitivanja efikasnosti lijeka na djeci, treba razviti, validirati i primijeniti različite parametre mjerenja za pojedine starosne i razvojne grupe djece. Za subjektivne simptome kao što je bol, potrebni su drugačiji parametri mjerenja, koji su u skladu sa starosnom grupom

pedijatrijskih pacijenata. Odgovor na lijek djece oboljele od hroničnih bolesti može biti različit, ne samo zbog trajanja bolesti i njenih hroničnih efekata nego i zbog stepena razvoja bolesnika. Mnoge bolesti nedonoščadi i novorođenčadi specifične su za te grupe mlađe djece ili imaju specifične manifestacije, što onemogućava ekstrapolaciju rezultata efikasnosti sa starije djece na mlađu i zahtijeva nove metode procjene terapijskog ishoda.

### **2.4.3. Bezbjednost lijeka**

Smjernice ICH: E2 i E6 koje opisuju izvještavanje o neželjenim događajima, primjenjuju se i za ispitivanja na djeci. Za izvještavanje o neželjenim događajima treba koristiti normalne laboratorijske vrijednosti i klinička mjerenja koja su prilagođena dječijem uzrastu. Nenamjerno izlaganje djece lijeku (slučajno progutan lijek i sl.) pruža priliku za dobijanje dodatnih podataka o bezbjednosti i farmakokinetici lijeka i bolji uvid u povezanost neželjenog dejstva sa primijenjenom dozom.

Ljekovi mogu uticati na tjelesni i mentalni razvoj, a djeca se međusobno mogu razlikovati u ispoljavanju neželjenih događaja. Budući da organizmi u razvoju mogu drugačije odgovoriti na primijenjene lijekove od zrelih organizama, neki neželjeni događaji i interakcije s drugim lijekovima uočeni kod djece ne moraju se javljati i kod odraslih. Dodatno, zbog brzine rasta i razvoja neki neželjeni događaji ne moraju se javiti akutno, već u kasnijem stepenu razvoja i sazrijevanja. Radi utvrđivanja eventualnih efekata lijeka na sazrijevanje i razvoj skeleta, ponašanje, kognitivne funkcije, polne organe i imunološki sistem, mogu biti potrebna dugotrajna ispitivanja pedijatrijskih pacijenata tokom tretmana ili njihovo dugotrajno praćenje nakon završetka tretmana.

### **2.4.4. Postmarketinške informacije**

Prilikom dobijanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, saznanja o lijeku obično su ograničena. Stoga je posebno važno pratiti primjenu lijeka kod pedijatrijske populacije, nakon stavljanja lijeka u promet. U nekim slučajevima je važno sprovesti dugotrajne *follow-up* studije da bi se utvrdili efekti određenih lijekova na rast i razvoj djece. Postmarketinško praćenje nakon stavljanja lijeka u promet, odnosno dugotrajne studije praćenja, mogu pružiti informacije o bezbjednosti, odnosno efikasnosti lijeka kod pojedinih starosnih grupa djece, odnosno dodatna saznanja u vezi s primjenom lijeka na cjelokupnoj dječijoj populaciji.

## **2.5. Podjela djece prema uzrastu**

Svaka podjela djece prema uzrastu donekle je proizvoljna, ali niže navedena klasifikacija može biti osnov za razmišljanje o planu ispitivanja na djeci. Za odluku kako izvršiti podjelu djece prema uzrastu u ispitivanju, treba uzeti u obzir i razvojnu biologiju i farmakologiju. Stoga je potreban fleksibilan pristup, koji će obezbijediti da ispitivanje bude odraz postojećih saznanja iz oblasti pedijatrijske farmakologije. Izbor starosne grupe djece koja će biti uključena u ispitivanje zavisi od lijeka koji se ispituje i mora biti potpuno opravdan.

Ako su putevi eliminacije lijeka dobro utvrđeni i ontogeneza tih puteva poznata, starosna grupa djece za farmakokinetička ispitivanja može biti izabrana na osnovu graničnog uzrasta (*break point*) iznad koga postoje značajne promjene eliminacije lijeka. Ponekad je prikladnije prikupiti podatke za širi raspon uzrasta djece i proučiti uticaj uzrasta na farmakokinetiku lijeka, kao kontinuirane kovarijante. Različiti parametri efikasnosti lijeka mogu se definisati za različite starosne grupe, a ta podjela ne mora da odgovara sljedećoj klasifikaciji. Raspodjela populacije u više starosnih grupa može nepotrebno da poveća broj djece koju treba uključiti u ispitivanje. Ako se radi o dugotrajnim ispitivanjima, djeca mogu prelaziti iz jedne starosne dobi u drugu, a dizajn ispitivanja i plan statističke analize moraju predvidjeti promjene u broju pedijatrijskih pacijenata u određenoj starosnoj grupi.

Predložena je jedna od mogućih podjela na starosne grupe. Međutim, u svim grupama postoji značajno preklapanje u razvoju (npr. fizičkom, kognitivnom, psihosocijalnom). Uzrast je utvrđen na osnovu navršenih dana, mjeseci ili godina.

- Novorođenčad rođena prije termina (nedonoščad);
- Novorođenčad rođena u terminu (0 - 27 dana, novorođenčad);
- Djeca uzrasta od 28 dana do 23 mjeseca (dojenčad i mala djeca);
- Djeca uzrasta od 2 do 11 godina;
- Adolescenti (od 12 do 16 - 18 godina, što zavisi od zemlje).

### **2.5.1. Nedonoščad**

Ispitivanje lijekova na nedonoščadi otvara posebna pitanja budući da su i patofiziologija i odgovori na liječenje jedinstveni za tu grupu. Složenost ispitivanja na nedonoščadi i s tim u vezi etička pitanja upućuju na potrebu da se pažljivo izradi Protokol ispitivanja u saradnji sa neonatolozima i neonatalnim farmakolozima. Samo je u rijetkim slučajevima moguća ekstrapolacija rezultata efikasnosti sa odraslih (pa čak i sa starije djece) na nedonoščad.

Nedonoščad nijesu homogena starosna grupa. Velika je razlika između nedonoščeta teškog 500 g i rođenog u 25. nedjelji trudnoće i nedonoščeta teškog 1.500 g i rođenog u 30. nedjelji trudnoće. Takođe, razlikuju se djeca sa malom porođajnom tjelesnom težinom, nezrela ili sa zastojem u rastu. Za te bolesnike važno je razmotriti sljedeće: (1) gestacijski i postnatalni uzrast (prilagođen uzrast); (2) nezrelost renalnog i hepatičkog mehanizama eliminacije; (3) vezivanje za proteine plazme i otpuštanje iz te veze (posebno bilirubina); (4) penetraciju lijeka u centralni nervni sistem (CNS); (5) stanja bolesti specifična za novorođenčad (npr. respiratorni distress sindrom, *patent ductus arteriosus*, primarna plućna hipertenzija); (6) podložnosti svojstvene nedonoščadima (npr. sklonost ka nekrotizirajućem enterokolitisu, intraventrikularnom krvarenju, retinopatiji nedonoščadi); (7) brzo i neujednačeno sazrijevanje svih fizioloških i farmakoloških procesa, što zahtijeva promjene u doziranju pri hroničnoj izloženosti lijeku i (8) transdermalnu resorpciju lijeka i drugih supstanci. Pitanja koja treba razmotriti u vezi dizajna ispitivanja su: (1) razvrstavanje djece prema tjelesnoj težini i uzrastu (gestacijskom i postnatalnom); (2) uzimanje

malog volumena krvi (nedonošče teško 500 g ima samo 40 ml krvi); (3) mali broj pedijatrijskih pacijenata u jednom mjestu kliničkog ispitivanja i razlike u zbrinjavanju djece između pojedinih mjesta kliničkog ispitivanja i (4) poteškoće u procjeni ishoda.

### **2.5.2. Novorođenčad (od 0 do 27 dana)**

Iako su novorođenčad rođena u terminu zrelija u razvoju od nedonoščadi, i na njih se primjenjuju prethodno razmatrani fiziološki i farmakološki principi. Kod njih, volumen raspodjele lijeka može biti drugačiji od onoga kod starije djece zbog različitog odnosa tjelesne tečnosti i masnoća, kao i zbog visokog odnosa površine kože i tjelesne mase. Krvno-moždana barijera još nije potpuno zrela, pa lijekovi i endogene supstance (npr. bilirubin) mogu penetrirati u CNS i djelovati toksično. Resorpcija lijeka nakon oralne primjene manje je predvidljiva nego kod starije djece. Mehanizmi eliminacije lijeka putem jetre i bubrega još nijesu zreli i prolaze kroz brze promjene; stoga u prvim nedjeljama života novorođenčeta treba prilagođavati doziranje lijeka. Mnogo je primjera povećane podložnosti novorođenčeta toksičnim efektima lijekova, koja proizlazi iz ograničene eliminacije (npr. aplastična anemija uzrokovana hloramfenikolom – sindrom sive bebe). S druge strane, novorođenčad rođena u terminu manje su osjetljiva na neka neželjena dejstva (npr. na nefrotoksičnost aminoglikozida) od bolesnika starijeg uzrasta.

### **2.5.3. Dojenčad i mala djeca (od 28 dana do 23 mjeseca)**

Djeci uzrasta od 28 dana do 23 mjeseca CNS sazrijeva brzo, razvija se imunološki sistem i cijelo tijelo raste. Resorpcija lijeka nakon oralne primjene tada je pouzdanija. Nastavlja se i brzo sazrijevanje mehanizama eliminacije lijeka putem jetre i bubrega. Računajući u mg/kg, mnogi se lijekovi kod djece uzrasta jedne do dvije godine eliminišu brže nego kod odraslih. Razvojni put sazrijevanja zavisi od specifičnosti puteva eliminacije lijeka. Razlike u sazrijevanju između djece u toj starosnoj grupi često su značajne.

### **2.5.4. Djeca (od 2 do 11 godina)**

Većina puteva eliminacije lijeka (renalni i hepatski) u tom uzrastu je zrela, uz eliminaciju lijeka koja je često veća nego kod odraslih. Promjene u eliminaciji lijeka mogu zavisiti od sazrijevanja specifičnih metaboličkih puteva.

U Protokolu treba navesti specifične strategije kojima se mogu utvrditi svi efekti lijeka na rast i razvoj djece tog uzrasta. U tom uzrastu postoji nekoliko prekretnica u psihomotornom razvoju djece, na koje mogu negativno uticati lijekovi koji djeluju na CNS. Polazak u školu i veće kognitivne i motoričke vještine mogu uticati na sposobnost djeteta da učestvuje u nekim vrstama ispitivanja efikasnosti lijeka. Faktori korisni za mjerenje efikasnosti lijeka kod djece obuhvataju rast skeleta, povećanje tjelesne težine, pohađanje škole i uspjeh u školi. Uključivanje tih ispitanika u studiju treba da obezbijedi odgovarajuću reprezentativnost za cjelokupnu starosnu grupu budući da je važno uključiti dovoljan broj mlađih pacijenata za procjenu lijeka. Rijetko je u toj starosnoj grupi potrebno dodatno podijeliti djecu prema godinama starosti, ali se podjela može

pokazati svrsishodnom na osnovu razmatranja farmakokinetičkih parametara, odnosno parametara efikasnosti lijeka (*efficacy endpoint*).

Ulazak u pubertet vrlo je neujednačen među djecom i javlja se ranije kod djevojčica, kod kojih je normalan već od njihove 9. godine. Pubertet može uticati na djelovanje enzima koji razgrađuju lijekove, pa računajući u mg/kg, ponekad su potrebna značajna sniženja doze kod nekih lijekova (npr. teofilina). U nekim slučajevima, bolje je posebno ispitati uticaj puberteta na ponašanje lijeka upoređivanjem rezultata prije ulaska djeteta u pubertet i poslije ulaska u pubertet. U drugim slučajevima, prikladnije je pratiti razvoj puberteta prema Tanner-ovoj skali ili pratiti biološke pokazatelje puberteta i proučiti njihov eventualni uticaj na pubertetske promene.

### **2.5.5. Adolescenti (od 12 do 16-18 godina (zavisno od zemlje))**

Adolescencija je period polnog sazrijevanja, a lijekovi mogu uticati na djelovanje polnih hormona i spriječiti razvoj djeteta. U nekim ispitivanjima, kod ispitanika tog uzrasta opravdano je provjeriti trudnoću i ispitati seksualne aktivnosti i primjenu oralnih kontraceptiva.

To je i period ubrzanog tjelesnog rasta i nastavka neurokognitivnog razvoja. Lijekovi i bolesti koje usporavaju ili ubrzavaju ulazak u pubertet, mogu snažno uticati na pubertetski rast, a time i na konačnu visinu bolesnika. Postepene kognitivne i emocionalne promjene mogu uticati na ishod kliničkih ispitivanja.

Na mnoge bolesti takođe utiču hormonske promjene u pubertetu (npr. veća otpornost na insulin kod dijabetes melitusa, učestalo javljanje epileptičkih napada u periodu menarhe, promjene u učestalosti i intenzitetu napada migrene i astme). Hormonske promjene mogu isto tako uticati i na rezultate kliničkih ispitivanja.

Ušavši u ovu starosnu grupu, adolescenti na sebe preuzimaju odgovornost za vlastito zdravlje i liječenje. Nepridržavanje režima liječenja je specifičan problem, posebno ako lijekovi (npr. steroidi) utiču na izgled. Veoma je važno provjeravati komplijansu ovih ispitanika u kliničkim ispitivanjima. Posebnu pažnju treba obratiti na upotrebu nepropisanih lijekova, alkohola i duvana. Gornja granica te starosne grupe razlikuje se od zemlje do zemlje. Stariji adolescenti (od 16 do 20 godina) mogu se uključiti u ispitivanja odraslih, iako može biti poteškoća sa komplijansom tih ispitanika. Zbog problema specifičnih za period adolescencije može biti prikladno ispitivanje na adolescentima (bez obzira na to da li su uključeni u Protokol za odrasle ili u zaseban Protokol) u mjestima kliničkog ispitivanja koja raspolažu potrebnim znanjima i iskustvom u zbrinjavanju ove posebne populacije.

### **2.6. Etička pitanja vezana za ispitivanja na djeci**

Djeca su veoma osjetljiva grupa ispitanika. Stoga je potrebno uvesti posebne mjere zaštite njihovih prava u kliničkom ispitivanju lijeka i spriječiti njihovo izlaganje nepotrebnom riziku. Svrha ovog odjeljka je da pruži etičke okvire za sprovođenje ispitivanja na djeci.

Da bi kliničko ispitivanje lijeka bilo korisno za ispitanike kao i za drugu djecu, mora biti dobro dizajnirano da bi se obezbijedio kvalitet i omogućila interpretacija dobijenih rezultata. Dodatno, očekuje se i da ispitanici imaju koristi od kliničkog ispitivanja, izuzev u posebnim okolnostima koje su opisane u smjernici ICH: E6, odjeljak 4.8.14.

### **2.6.1. Etički komitet**

Uloga i nadležnost Etičkog komiteta, koja je opisana u smjernici ICH: E6, ključna je u zaštiti ispitanika. Pri razmatranju Protokola koji obuhvata dječiju populaciju, Etički komitet mora imati članove ili eksperte koji raspolažu znanjem iz etičkih, kliničkih i psihosocijalnih pitanja u vezi s djecom.

### **2.6.2. Uključivanje ispitanika u kliničko ispitivanje lijeka**

Ispitanici, odnosno njihovi roditelji ili rođaci ne smiju ni na koji način biti neprimjereno navođeni na učestvovanje u ispitivanju. Naknade i životni troškovi mogu biti obezbijeđeni u okviru troškova pedijatrijskog kliničkog ispitivanja. Naknade treba da odobri Etički komitet.

Pri sprovođenju ispitivanja lijeka na djeci treba obuhvatiti demografske predstavnike zemlje ili regiona i bolest koja se ispituje (uzorak mora biti reprezentativan), osim tamo gdje postoje opravdani razlozi za njihovo ograničeno učestvovanje u ispitivanju.

### **2.6.3. Saglasnost i pristanak**

Po pravilu, djeca zakonski nijesu sposobna da daju svojevoljni pristanak za učestvovanje u ispitivanju. Stoga njihovo učestvovanje zavisi od odluke njihovih roditelja, odnosno staratelja koji preuzimaju odgovornost za učestvovanje djeteta u kliničkom ispitivanju. Roditelj, odnosno staratelj mora biti potpuno upoznat sa ispitivanjem i dobijanje njegovog pristanka mora da bude u skladu sa zakonom. Sve učesnike treba što bolje upoznati sa ispitivanjem, koristeći jezik i pojmove koji su njima razumljivi. Gdje je to izvodljivo, učesnici treba da daju svoju saglasnost za učestvovanje u ispitivanju (starost u kojoj se daje saglasnost treba da odredi Etički komitet u skladu sa zakonom). Učesnici koji su mentalno zreli treba da potpišu i datiraju poseban obrazac o saglasnosti ili obrazac izjave o pristanku. U oba slučaja, učesnici moraju biti upoznati sa svojim pravom da odbiju da učestvuju, odnosno da se povuku iz ispitivanja u bilo kom trenutku. Treba obratiti pažnju na znakove prekomjerne patnje kod bolesnika koji nijesu u stanju da jasno izraze svoju patnju. Iako treba poštovati ispitanikovu odluku da se povuče iz ispitivanja, u terapijskim ispitivanjima ozbiljnih i po život opasnih bolesti moguće su takve okolnosti koje, prema mišljenju istraživača i roditelja, odnosno staratelja, mogu ugroziti dobrobit djeteta ako se ono povuče iz ispitivanja. U takvim okolnostima, dalji pristanak roditelja, odnosno staratelja dovoljan je da dijete nastavi učestvovanje u ispitivanju. Samostalni, odnosno stariji maloljetnici (uzrast je utvrđen zakonom) mogu sami dati pristanak.

Podatke koji se mogu prikupiti u manje ranjivoj populaciji koja je dala pristanak za učestvovanje u ispitivanju lijeka, ne treba prikupljati u osjetljivim populacijama, odnosno od bolesnika koji

nijesu u stanju da daju i svojevolumni pristanak. Ispitivanja na hendikepiranoj ili djeci iz socijalnih ustanova treba ograničiti na one bolesti i zdravstvena stanja koja su uglavnom ili isključivo povezana sa tom populacijom, odnosno na okolnosti u kojima se očekuje da će njihova bolest ili zdravstveno stanje promijeniti farmakokinetičke ili farmakodinamske karakteristike lijeka.

#### **2.6.4. Smanjenje rizika na najmanju moguću mjeru**

Kakva god bila važnost ispitivanja lijeka u dokazivanju ili opovrgavanju njegove vrijednosti, ono može povrijediti ispitanika čak i kada od ispitivanja cijela društvena zajednica ima koristi. Treba preduzeti sve napore da se to spriječi. Prije početka kliničkog ispitivanja, istraživači moraju imati potpuni uvid u sve pretkliničke i kliničke podatke o toksičnosti lijeka (navedene u Brošuri za istraživača). Da bi se rizik u pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima sveo na minimum, potrebno je da osoblje koje ih sprovodi bude dobro obučeno i iskusno u ispitivanjima lijeka na djeci, što uključuje i prepoznavanje i obradu eventualnih neželjenih događaja za tu populaciju.

Pri dizajniranju pedijatrijskog ispitivanja treba učiniti svaki napor da bi se broj učesnika i postupaka sveo na najmanji, u skladu sa dobrim dizajnom za konkretno ispitivanje. Treba utvrditi mehanizme za brzo prekidanje ispitivanja, u slučaju neočekivanih opasnosti.

#### **2.6.5. Smanjenje patnje ispitanika na najmanju moguću mjeru**

Učestali invazivni postupci mogu boljeti i plašiti djecu. Osjećaj neugodnosti može se svesti na najmanju moguću mjeru ako ispitivanje dizajniraju i sprovode istraživači iskusni u liječenju djece.

Protokoli i ispitivanja moraju biti osmišljeni i dizajnirani specifično za dječiju populaciju (a ne samo prilagođeni iz Protokola za odrasle) i mora da ih odobri Etički komitet, kao što je opisano u odjeljku 2.6.1.

Praktična razmatranja koja mogu obezbijediti pozitivno iskustvo ispitanika u kliničkom ispitivanju lijeka i što manji osjećaj neugodnosti uključuju:

- Osoblje sa znanjem i iskustvom u radu s djecom i potrebama djece, uključujući vještine u izvođenju pedijatrijskih postupaka;
- Fizički prostor s namještajem, igračkama, dnevnim aktivnostima i hranom, koji su prilagođeni uzrastu;
- Sprovođenje ispitivanja u poznatom okruženju, kao što je bolnica ili klinika u kojoj ispitanici i inače primaju zdravstvenu zaštitu;
- Načine za smanjenje neugodnosti povezane sa izvođenjem postupaka kao što su:
  - lokalna anestezija prije uvođenja intravenskoga katetera,
  - primjena stalnih katetera, umjesto učestalih uboda u venu radi uzimanja uzoraka krvi,
  - istovremeno prikupljanje posebnih uzoraka krvi (predviđenih Protokolom) i rutinskih kliničkih uzoraka.

Etički komitet treba da razmotri koliko je uboda u venu prihvatljivo za dobijanje uzoraka krvi predviđenih Protokolom i da se pobrine da je osoblje koje sprovodi ispitivanje jasno razumjelo postupak u slučaju da stalni kateter tokom vremena postane neupotrebljiv. Mora se poštovati pravo ispitanika da odbije dalje učestvovanje u procedurama ispitivanja, izuzev u slučaju opisanom u odjeljku 2.6.3.