ПРИЛОЖЕНИЕ

к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

РУКОВОДСТВО
по проведению клинических исследований в педиатрической популяции

I. Общие положения

1. В настоящее время количество лекарственных препаратов, предназначенных для применения в педиатрии, ограничено. Целью настоящего Руководства является обеспечение своевременной разработки педиатрических лекарственных препаратов. В настоящем Руководстве приводится краткое описание критических вопросов в области разработки педиатрических лекарственных препаратов и основных подходов к безопасному, эффективному и соответствующему этическим нормам клиническому исследованию лекарственных препаратов в педиатрической популяции.

Назначение клинических исследований в педиатрический популяции следует проводить в соответствии с правилами и порядком, установленными законодательством государств – членов Евразийского экономического союза и актами органов Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств.

2. В сферу применения настоящего Руководства входят следующие вопросы планирования и проведения клинических исследований в педиатрической популяции:

а) определение стратегии педиатрической программы разработки лекарственного препарата;

б) определение срока начала исследований в педиатрической популяции в ходе разработки лекарственного препарата;

в) определение типа исследований (фармакокинетические, фармакокинетическо-фармакодинамические (ФК/ФД), исследования эффективности и безопасности);

г) определение возрастных категорий;

д) определение этических аспектов проведения клинического исследования в педиатрической популяции.

3. Педиатрическим пациентам следует назначать лекарственные препараты, которые прошли надлежащую оценку перед их применением. Безопасное и эффективное медикаментозное лечение в педиатрии требует получения актуальной информации о правильном применении лекарственных препаратов в разном возрасте, а также с учетом разных разрабатываемых педиатрических лекарственных форм. Достижения в области медицинской и фармацевтический химии, разработка дизайна исследований с участим педиатрической популяции будут способствовать разработке лекарственных препаратов для использования в педиатрии. Программы для разработки лекарственных препаратов, как правило, включают в себя педиатрическую популяцию пациентов, если препарат разрабатывается для лечения заболеваний или состояний у взрослых, и предполагается, что препарат в последующем будет применяться в педиатрической популяции. Получение знаний о воздействии лекарственных препаратов в педиатрической практике

является важной задачей. Однако это следует сделать без ущерба для благополучия детей, участвующих в клинических исследованиях. Эта ответственность распределяется между фармацевтическими компаниями, уполномоченными органами, работниками здравоохранения и обществом в целом.

II. Особенности планирования педиатрической программы разработки лекарственного препарата

4. Следует получить данные о соответствующем применении лекарственных препаратов в педиатрической популяции, за исключением случаев, когда применение лекарственного препарата у детей однозначно недопустимо. Вопрос о сроке начала клинических исследований в педиатрической популяции по отношению к исследованиям, проводимых с участием взрослых (которые могут зависеть от потребностей в области общественного здравоохранения и медицины), рассматривается в разделе IV настоящего Руководства.

5. Обоснование сроков проведения клинических исследований и подхода к программе клинической разработки рекомендуется обсудить с уполномоченными органами на ранней стадии, а затем повторять обсуждение периодически в процессе разработки лекарственного препарата. Педиатрическая программа разработки лекарственного препарата не должна задерживать завершение исследований с участием взрослых и доступность лекарственного препарата для взрослых.

6. Решение о проведении педиатрической программы разработки лекарственного препарата и характер этой программы включают в себя анализ ряда факторов, в том числе:

а) распространенность заболевания, подлежащего лечению в педиатрической популяции;

б) серьезность заболевания, подлежащего лечению в педиатрической популяции;

в) доступность и пригодность альтернативных методов лечения данного заболевания в педиатрической популяции, включая их эффективность и профиль неблагоприятных событий (включая любые специфические вопросы педиатрической безопасности);

г) степень новизны метода лечения или лекарственного препарата (является ли лекарственный препарат новым или относится к известному фармакотерапевтическому классу соединений);

д) наличие у лекарственного препарата исключительно педиатрических показаний к применению;

е) необходимость установления конкретных педиатрических конечных точек клинического исследования в педиатрической популяции (далее – конечные точки);

ж) возрастные категории детей, которые с наибольшей вероятностью подвергнутся лечению лекарственным препаратом;

з) ожидаемые риски, связанные с безопасностью лекарственного препарата, присущие исключительно детям (онтогенетические), включая любые вопросы доклинической безопасности;

и) потенциальная необходимость разработки производственной рецептуры для детей.

7. Из факторов, указанных в пункте 6 настоящего Руководства, наиболее важным является наличие серьезного или угрожающего жизни заболевания, для лечения которого лекарственный препарат представляет собой потенциально важный прогресс в терапии. Такая ситуация предполагает относительно неотложное и раннее начало исследований в педиатрической популяции.

8. Информация о безопасности полученная из доклинических исследований для поддержки педиатрической клинической программы приводится в Руководстве по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утвержденном Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202. Следует отметить, что наиболее актуальные данные по безопасности лекарственного препарата для исследований в педиатрической популяции обычно получены от имеющихся данных его воздействия на организм взрослого человека. Данные исследований токсичности лекарственного препарата при повторном (многократном) введении, его токсического воздействия на фертильность и генотоксичностьи как правило, доступны. Необходимость проведения исследований на неполовозрелых животных следует рассматривать в каждом конкретном случае исходя из токсикологических данных.

III. Производственная рецептура для детей

9. Существует потребность в производственных рецептурах для детей, которые позволяют обеспечить точное дозирование лекарственных препаратов и повысить приверженность пациентов лечению. Для перорального приема приемлемость разных производственных рецептур лекарственного препарата, а также вкусов и цветов лекарственных форм может различаться в зависимости от историко-культурного региона. Некоторые лекарственные формы, такие как жидкости, суспензия и жевательные таблетки, могут быть необходимы или предпочтительны в разном детском возрасте. Также могут потребоваться различные концентрации действующего вещества в различных производственных рецептурах. Следует рассмотреть

возможность разработки альтернативных систем доставки лекарственного препарата в организм ребенка.

10. Для инъекционных лекарственных препаратов следует разработать соответствующие концентрации действующего вещества, чтобы обеспечить точное и безопасное введение дозы. Для лекарственных препаратов, выпускаемых во флаконах для однократного применения, целесообразно предусмотреть однодозовую упаковку.

11. Токсичность некоторых вспомогательных веществ может различаться в зависимости от возраста детей, а также между педиатрической и взрослой популяциями (например, бензиловый спирт токсичен для недоношенных новорожденных). В зависимости от действующего вещества и вспомогательных веществ для надлежащего применения лекарственного препарата у новорожденных может потребоваться новая лекарственная форма или соответствующая информация о разведении существующей лекарственной формы.

IV. Сроки проведения исследований

12. Сроки проведения педиатрических исследований будут зависеть от лекарственного препарата, вида заболевания, вопросов безопасности, а также эффективности и безопасности альтернативных методов лечения. Поскольку разработка производственных рецептур для детей может быть сложной и трудоемкой, важно рассмотреть вопрос о разработке таких производственных рецептур на ранних этапах разработки лекарственного препарата.

1. Лекарственные препараты, предназначенные для лечения преимущественно или исключительно пациентов детского возраста

13. Вся программа разработки лекарственных препаратов, предназначенных для лечения преимущественно или исключительно пациентов детского возраста будет проводиться в педиатрической популяции, за исключением первоначальных данных по безопасности и переносимости, которые обычно получают у взрослых. Некоторые лекарственные препараты могут обоснованно исследоваться только в педиатрической популяции даже на начальных этапах, например, когда исследования с участием взрослых дают мало полезной информации или подвергают ребенка неоправданному риску (например, поверхностно-активное вещество для лечения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей или препараты для лечения метаболических и генетических заболеваний, присущих исключительно детям).

2. Лекарственные препараты, предназначенные для лечения серьезных или угрожающих жизни заболеваний, встречающиеся как у взрослых пациентов, так и у детей, для которых терапия отсутствует или ограничена

14. Наличие серьезного или угрожающего жизни заболевания, для которого лекарственный препарат представляет собой потенциально важный прогресс в терапии, предполагает необходимость относительно срочного и раннего начала проведения исследований в педиатрической популяции. В этом случае разработку лекарственного препарата изначально следует начинать в педиатрической популяции, после оценки первоначальных данных по безопасности и обоснованного доказательства потенциальной пользы. Результаты исследований с участием детей должны быть частью базы данных, которая используется для обоснования регистрации лекарственного препарата. В тех случаях,

когда эти результаты не включаются в регистрационную базу данных, их отсутствие следует детально обосновать.

3. Лекарственные препараты, предназначенные для лечения других заболеваний и состояний

15. В отношении группы лекарственных препаратов, предназначенных для лечения других заболеваний и состояний, применение которых предусмотрено также в педиатрической популяции, отсутствует необходимость в срочном проведении клинических исследований. Исследования, как правило, начинаются на более поздних фазах клинической разработки или (при наличии опасений относительно безопасности) после получения значительного пострегистрационного опыта применения лекарственного препарата у взрослых. Производителям или держателям регистрационных удостоверений лекарственного препарата следует иметь четкий план и научное обоснование сроков проведения таких исследований. Проведение исследований в педиатрической популяции целесообразно начинать на более поздних этапах клинической разработки (не ранее фазы II или фазы III).

16. В большинстве случаев на момент подачи заявления о регистрации лекарственного препарата имеются лишь ограниченные данные о его применении у детей, но предполагается увеличение их объема после регистрации. Разработка многих новых химических соединений прекращается во время или после фазы I или после фазы II исследований с участием взрослых в связи с отсутствием эффективности или неприемлемым профилем нежелательных реакций. Следовательно, очень раннее начало исследований в педиатрической популяции может подвергнуть таких пациентов необоснованному воздействию

соединения, не обладающего пользой. Даже в случае несерьезного заболевания, если лекарственный препарат представляет значительный прогресс в лечении в детской популяции, исследования следует начинать на раннем этапе разработки препарата, а в регистрационном досье следует представить данные о применении лекарственного препарата у детей. Отсутствие данных следует подробно обосновать. При принятии решения о проведении клинических исследований в педиатрической популяции следует тщательно оценить соотношение «польза – риск» и терапевтическую потребность в данном лекарственном препарате.

V. Типы исследований

17. Положения Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 (далее – Правила клинической практики), Руководства по подбору дозы лекарственных препаратов (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 12 марта 2019 г. № 8), руководства по оценке этических факторов приемлемости данных зарубежных клинических исследований и руководства по выбору контрольной группы в клинических исследованиях, принимаемых Евразийской экономической комиссией (далее – Комиссия), применяются к клиническим исследованиям в педиатрической популяции. Вместе с тем следует учитывать ряд специфичных для педиатрической популяции вопросов. При проведении клинических исследований лекарственного препарата в педиатрической популяции в одном географическом регионе целесообразно принимать во внимание внутренние (например, фармакогенетические) и внешние (например, пищевые) факторы, способные повлиять на возможность экстраполяции

полученных результатов на другие географические регионы. Факторы, которые могут привести к различной реакции на препарат в различных популяциях относятся как к категории внутренних этнических факторов, так и внешних этнических факторов. В связи с этим рекомендуется обеспечить доступность, фармакокинетических данных полученных у взрослых, для планирования исследований в педиатрической популяции.

18. В случае, если лекарственный препарат планируется к применению в педиатрической популяции по тем же показаниям, по которым он был изучен и одобрен у взрослых, допускается экстраполяция данных о его эффективности полученных во взрослых исследованиях, при условии сопоставимости патогенеза заболевания и прогнозируемой клинической эффективности терапии.

При таком подходе для обоснования применения лекарственного препарата у детей, как правило, достаточно проведения фармакокинетических исследований во всех соответствующих педиатрических возрастных группах в сочетании с изучением профиля безопасности. Это позволяет подобрать режим дозирования для пациентов детского возраста, обеспечивающий достижение концентраций действующего вещества в крови, аналогичных концентрациям у взрослых, при которых подтверждена терапевтическая эффективность.

19. В случае если лекарственный препарат планируется применять у детей младших возрастных групп по тем же показаниям, по которым он изучался у педиатрических пациентов старшего возраста, экстраполяция данных об эффективности может быть признана допустимой. Это возможно при условии, что патогенез заболевания у детей младшего возраста аналогичен патогенезу заболевания у детей старшего возраста, а ожидаемый клинический исход терапии является сопоставимым.

В таких случаях для обеспечения необходимых сведений о применении лекарственного препарата в педиатрии может быть достаточно проведения фармакокинетических исследований в соответствующих возрастных подгруппах вместе с оценкой профиля безопасности.

20. Фармакокинетический подход вероятно, будет недостаточным для лекарственных препаратов, в отношении которых известно или ожидается, что их концентрация в крови не соотносится с эффективностью, или в случае опасений, что характер зависимости «концентрация – ответ» различается во взрослой и в детской популяциях. В таких случаях рекомендуется провести исследование клинического или фармакологического эффекта лекарственного препарата.

21. В случае если ожидается, что течение заболевания и результаты терапии у детей сопоставимыми со взрослыми, но целевые концентрации препарата в крови не известны, допускается использование оценки фармакодинамического эффекта, связанного с клинической эффективностью. Это позволяет подтвердить действенность препарата, а также определить дозу и концентрацию, необходимые для достижения целевого фармакодинамического ответа.

22. Проведение исследований фармакодинамического эффекта, связанного с клинической эффективностью лекарственного препарата может обеспечить достаточную обоснованность вывода о том, что достижение заданного уровня воздействия лекарственного препарата у пациентов детского возраста приведет к желаемому терапевтическому результату. Таким образом, фармакокинетический/ фармакодинамический подход в сочетании с исследованиями безопасности и другими соответствующими исследованиями может позволить исключить необходимость проведения клинических исследований эффективности в педиатрической популяции.

23. В случае если фармакокинетический подход не применим, (например, в отношении лекарственных препаратов для местного применения), экстраполяция данных об эффективности лекарственного препарата с одной популяции пациентов на другую может основываться на исследованиях, которые включают в себя фармакодинамические конечные точки и (или) соответствующие альтернативные оценки. Может потребоваться проведение исследования местной переносимости. Для оценки безопасности может потребоваться определение концентрации действующего вещества в крови и его системных эффектов. При разработке новых показаний для применения лекарственного препарата в педиатрической популяции или, когда течение заболевания и исход терапии могут быть разными у взрослых и детей, необходимо провести клинические исследования эффективности в педиатрической популяции.

1. Фармакокинетика

24. Фармакокинетические исследования, как правило, проводятся для обоснования разработки промышленной рецептуры лекарственного препарата и определения ее фармакокинетических параметров в разных возрастных группах для подготовки рекомендаций по дозированию лекарственной формы. Сравнение относительной биодоступности педиатрических лекарственных препаратов с пероральными лекарственными препаратами для взрослых как правило проводят в исследованиях с участием взрослых. При этом опорные фармакокинетические исследования для обоснования режима дозирования в педиатрических возрастных группах, в которых будет применяться лекарственный препарат, проводятся в педиатрической популяции.

25. Фармакокинетические исследования в педиатрической популяции, как правило, проводятся у пациентов с заболеванием. Это может привести к большей межиндивидуальной вариабельности, чем в исследованиях с участием здоровых добровольцев, но эти данные лучше отражают клиническое применение лекарственных препаратов. Для лекарственных препаратов, которые имеют линейную фармакокинетику у взрослых, однодозовые фармакокинетические исследования в педиатрической популяции могут предоставить достаточную информацию для выбора педиатрической дозы. Это может быть подтверждено в многодозовых клинических исследованиях. Любая нелинейность в абсорбции, распределении и выведении действующих веществ лекарственных препаратов у взрослых и разница в продолжительности эффекта между однократным и повторным (многократным) дозированием у взрослых будут указывать на необходимость проведения исследований в стационарном состоянии в педиатрической популяции. Реализация всех перечисленных подходов существенно упрощается при наличии данных о фармакокинетических параметрах у взрослых.

26. Понимание путей элиминации (почечный и метаболический) лекарственного препарата и возрастных изменений почечной и печеночной элиминации в организме человека является ключевым фактором при планировании дизайна педиатрических исследований.

27. Рекомендации по дозированию для большинства лекарственных препаратов, применяемых в педиатрической популяции, как правило, выражаются в виде миллиграмм (мг) на килограмм (кг) массы тела до максимальной дозы для взрослых. Хотя дозирование на основе миллиграмм на квадратный метр площади поверхности тела может быть предпочтительнее, клинический опыт показывает, что ошибки

в измерении роста или длины (особенно у маленьких детей и младенцев) и ошибки расчета площади поверхности тела в зависимости от веса и роста являются распространенными. Для некоторых лекарственных препаратов (например, препаратов с узким терапевтическим индексом, таких как применяемые в онкологии) дозирование, основанное на площади поверхности тела, является более предпочтительным, но следует принять дополнительные меры предосторожности для обеспечения правильного расчета дозы.

Практические аспекты оптимизации исследования фармакокинетики

28. Объем забираемой крови целесообразно свести к минимуму в педиатрических исследованиях. Объемы крови следует обосновать в протоколе исследования. Экспертный совет организации или независимый этический комитет рассматривает и может определить максимальное количество крови (как правило в миллилитрах на килограмм (мл/кг) или в процентах от общего объема циркулирующей крови), которое может быть принято за основу при проведении клинических исследований в педиатрической популяции. Для минимизации объема забираемой крови и (или) количества венепункций могут использоваться следующие подходы:

а) использование чувствительных методов анализов для исходных соединений и их метаболитов, для уменьшения объема крови, необходимого для одной пробы;

б) использование небольших объемов крови для фармакокинетических анализов и для лабораторных исследований безопасности (анализы крови, биохимия);

в) одновременный (по возможности) забор рутинных (клинических) образцов крови с образцами для фармакокинетического анализа;

г) использование постоянных катетеров и других аналогичных приспособлений, чтобы свести к минимуму дистресс (страдания) у пациента в соответствии с подразделом 5 раздела VII настоящего Руководства;

д) использование данных популяционной фармакокинетики и снижение частоты взятия проб на основе теории оптимизации отбора проб для минимизации количества проб, получаемых от каждого пациента. Такой подход включает в себя:

подход выборки с редким взятием проб, когда от каждого пациента получают всего 2 – 4 пробы в заданные моменты времени для построения общей «площади под кривой в популяции»;

популяционный фармакокинетический анализ с использованием наиболее полезных временных точек взятия проб, определенных на основе моделирования с использованием данных, полученных у взрослых.

2. Эффективность

29. Принципы выбора дизайна исследования, статистические принципы и выбор контрольных групп подробно изложены в Правилах клинической практики, Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2020 г. № 19), руководстве по выбору контрольной группы в клинических исследованиях, принятом Комиссией, как правило, применяются для исследований эффективности в

педиатрической популяции. Однако существуют некоторые особенности, уникальные для исследований в педиатрической популяции. Потенциальная возможность экстраполяции данных об эффективности в исследованиях у взрослых на педиатрических пациентов или экстраполяции от старших детей к младшим рассматривается в разделе V настоящего Руководства. При необходимости исследования эффективности, рекомендуется разработать, утвердить и использовать различные конечные точки для определенного возраста и подгрупп развития. Измерение субъективных симптомов, таких как боль, требует различных инструментов оценки для пациентов разных возрастов. У пациентов педиатрической популяции с хроническими заболеваниями реакция на лекарственный препарат может варьироваться не только из-за длительности заболевания и его хронических последствий, но и из-за стадии развития пациента.

3. Безопасность

30. Положения Правил клинической практики в отношении репортирования неблагоприятный событий (нежелательных явлений) применяются к клиническим исследованиям в педиатрической популяции. При репортировании неблагоприятных событий (нежелательных явлений) указываются соответствующий возраст пациента, нормальные лабораторные значения и результаты изменений клинических данных. Непреднамеренное воздействие лекарственного препарата (случайное проглатывание и др.) позволяет получить информацию о его безопасности и фармакокинетике, что способствует более точному определению соотношения «доза – нежелательная реакция».

31. Лекарственные препараты могут влиять на физическое развитие и рост, а также на психическое развитие, поэтому профиль нежелательных реакций может отличаться у педиатрических пациентов. Поскольку развивающиеся системы организма могут реагировать иначе, чем функционально зрелые системы взрослого организма, некоторые неблагоприятные события и лекарственные взаимодействия, возникающие у педиатрических пациентов, не могут быть идентифицированы у взрослых.

32. Кроме того, некоторые неблагоприятные события у педиатрических пациентов не проявляются сразу в острой форме, а проявляются на более поздней стадии роста и развития. Для определения возможного влияния на формирование и развитие скелета, поведение, когнитивные способности, половую и иммунную системы могут потребоваться долгосрочные исследования или данные наблюдения как во время хронической терапии, так и в посттерапевтический период.

4. Пострегистрационные данные

33. Как правило база данных педиатрической популяции ограничена на момент регистрации лекарственного препарата. Поэтому пострегистрационное наблюдение имеет особое значение. В некоторых случаях долгосрочные последующие исследования имеют важное значение для определения воздействия некоторых лекарственных препаратов на рост и развитие педиатрических пациентов. Пострегистрационное наблюдение и (или) долгосрочные последующие исследования могут предоставить информацию о безопасности и (или) эффективности лекарственных препаратов для подгрупп в составе педиатрической популяции или дополнительную информацию для всей педиатрической популяции.

VI. Возрастная классификация педиатрических пациентов

34. Любая классификация педиатрической популяции по возрастным категориям в определенной степени произвольна, но классификация, описанная ниже, помогает определить подходы к дизайну исследования в педиатрической популяции. Для распределения по возрасту учитывается биология развития и фармакология. Необходим гибкий подход для того, чтобы обеспечить учет в исследованиях современных знаний в области педиатрической фармакологии. Определение того, какие возрастные группы следует изучать, должно быть специфичным, конкретным и обоснованным для каждого лекарственного препарата.

35. Если пути введения лекарственного препарата хорошо изучены и понятен онтогенез (развитие), возрастные категории для фармакокинетических оценок могут быть выбраны на основе любой конечной точки, даже если вероятно значительное изменение клиренса лекарственного препарата. Иногда может быть более целесообразно собирать данные в широких возрастных диапазонах и исследовать влияние возраста как непрерывную ковариванту. Для оценки эффективности допускается установление разных конечных точек в разных возрастных группах педиатрических пациентов, при этом сами возрастные группы могут не соответствовать возрастным рамкам, представленным ниже. Разделение педиатрической популяции на большое количество возрастных групп может привести к неоправданному увеличению количества пациентов в исследовании. В долгосрочных исследованиях педиатрические пациенты могут переходить из одной возрастной категории в другую. В дизайне исследования и статистических планах в этом случае целесообразно

проспективно учитывать изменение количества пациентов в данных возрастных категориях. Ниже приведен один из возможных вариантов категоризации педиатрической популяции по возрастам. Однако следует учитывать, что в разных возрастных категориях педиатрической популяции может наблюдаться значительное пересечение показателей развития (например, физического, когнитивного и психосоциального).

Возраст следует определять через количество полных дней, или месяцев, или лет:

недоношенные новорожденные;

доношенные новорожденные (от 0 до 27 дней);

младенцы (дети грудного возраста) и маленькие дети (от 28 дней до 23 месяцев);

дети (от 2 до 11 лет);

подростки (от 12 до 16 – 18 лет (в зависимости от политико-географического региона)).

1. Недоношенные новорожденные

36. Изучение лекарственных препаратов у недоношенных новорожденных представляет особые трудности из-за уникальной патофизиологии и реакций на терапию в этой группе пациентов. Сложность проведения исследований с участием недоношенных новорожденных, а также связанные с этим этические аспекты указывают на необходимость тщательной разработки протокола исследования с участием экспертов в области неонатологии и неонатальной фармакологии. Обобщать (экстраполировать) данные об эффективности лекарственных препаратов, полученные в исследованиях с участием взрослых или с участием более старших педиатрических пациентов, для недоношенных новорожденных будет возможно лишь в редких случаях.

37. Категория недоношенных новорожденных не является однородной группой пациентов. Новорожденный на сроке 25 недель беременности с массой тела 500 граммов существенно отличается от новорожденного на сроке 30 недель беременности с массой тела 1500 г. Также необходимо проводить различие между недоношенными новорожденными с низкой массой тела в зависимости от того, является ли их организм незрелым или они имеют только задержку внутриутробного развития.

38. Важные особенности, которые следует учитывать для недоношенных новорожденных, включают в себя:

а) гестационный возраст при рождении и возраст после рождения (скорректированный возраст);

б) незрелость механизмов почечного и печеночного клиренса;

в) связывание с белком действующих веществ лекарственного препарата и процессы вытеснения из связи с белком эндогенных соединений (в частности, билирубина);

г) возможность проникновения лекарственных препаратов в центральную нервную систему;

д) уникальные неонатальные патологические состояния (например, респираторный дистресс-синдром новорожденного, открытый артериальный проток, первичная легочная гипертензия);

е) специфическая восприимчивость недоношенных новорожденных к действующим веществам лекарственных препаратов (например, некротизирующий энтероколит, внутрижелудочковое кровоизлияние, ретинопатия недоношенных);

ж) интенсивная и гетерогенная динамика созревания физиологических процессов и фармакологических параметров, обусловливающая необходимость индивидуального титрования доз;

з) трансдермальная абсорбция действующих веществ лекарственных препаратов и других химических веществ.

39. При выборе дизайна исследования необходимо проанализировать следующие аспекты:

а) наличие необходимости стратификации по массе тела и возрасту (гестационному и постнатальному);

б) малый объем циркулирующей крови (у ребенка с массой тела 500 г объем крови составляет 40 мл);

в) небольшое количество пациентов, которые могут быть включены в исследования в одном исследовательском центре, и различия в уходе за новорожденными в разных исследовательских центрах;

г) трудности в оценке конечных точек и исходов лечения.

2. Доношенные новорожденные (от 0 до 27 дней)

40. Несмотря на то что доношенные новорожденные являются более зрелыми с точки зрения развития, чем недоношенные, на них распространяются многие положения подраздела 1 настоящего раздела в связи с подобием физиологических и фармакологических параметров у этих групп новорожденных. Объемы распределения лекарственных препаратов у доношенных новорожденных могут отличаться от их объемов распределения у пациентов более старшего возраста из-за разного содержания воды и жировой ткани в организме, а также высокого соотношения площади поверхности тела к массе.

41. Гематоэнцефалический барьер доношенных новорожденных еще не полностью сформирован, поэтому лекарственные препараты и эндогенные вещества (например, билирубин) могут оказать токсическое влияние на центральную нервную систему. Всасывание лекарственных препаратов при пероральном приеме у доношенных новорожденных

может быть менее предсказуемым, чем у детей старшего возраста. Печеночные и почечные механизмы клиренса являются незрелыми и быстро меняются, в связи с этим может потребоваться коррекция дозы в течение первых недель жизни. Многие примеры повышенной восприимчивости к токсическому действию лекарственных препаратов связаны с ограниченным клиренсом у этих пациентов (например, «серый» синдром у новорожденных при применении хлорамфеникола). С другой стороны, доношенные новорожденные могут быть менее восприимчивы к некоторым видам побочных эффектов (например, нефротоксичность при приеме аминогликозидов), чем пациенты в старших возрастных группах.

3. Младенцы (дети грудного возраста) и маленькие дети (от 28 дней до 23 месяцев)

42. Для возрастной категории «младенцы и маленькие дети» период от 28 дней до 23 месяцев характеризуется быстрым созреванием центральной нервной системы, развитием иммунной системы и общим ростом организма. Всасывание при пероральном приеме лекарственных препаратов становится более предсказуемым. Пути печеночного и почечного клиренса продолжают быстро созревать. В возрасте от 1 года до 2 лет назначение многих препаратов проводится из расчета мг/кг массы тела и назначенная доза может превышать аналогичную дозу для взрослых. Динамика созревания фармакокинетических процессов определяется конкретными путями клиренса. Для созревания фармакокинетических процессов часто характерна значительная межиндивидуальная вариабельность.

4. Дети (от 2 до 11 лет)

43. Большинство путей выведения (печеночные и почечные) лекарственных препаратов у детей в возрасте от 2 до 11 лет зрелые, при этом клиренс часто превышает значения у взрослых. Изменения клиренса лекарственного препарата могут зависеть от созревания конкретных метаболических путей.

44. В протокол исследования включаются специальные стратегии для выявления любого влияния лекарственного препарата на рост и развитие. Дети проходят нескольких важных этапов психомоторного развития, которые могут быть неблагоприятно затронуты лекарственными препаратами, действующими на центральную нервную систему. Поступление в школу и развитие когнитивных и моторных навыков могут повлиять на способность ребенка участвовать в некоторых видах исследований эффективности лекарственных препаратов. К факторам, используемым при оценке влияния лекарственного препарата на детей, относятся:

а) рост костей скелета,

б) прибавка в массе тела,

в) посещаемость школы и успеваемость в школе.

45. При наборе пациентов следует обеспечивать достаточное количество детей в каждом возрастном диапазоне от 2 до 11 лет, поскольку важно обеспечить достаточное количество детей младшего возраста для репрезентативной оценки.

46. Стратификация по возрасту внутри категории детей от 2 до 11 лет часто не требуется, однако может быть целесообразно проводить стратификацию пациентов с учетом фармакокинетических показателей и (или) параметров эффективности.

47. Наступление половой зрелости сильно варьируется и наступает раньше у девочек, у которых нормальное начало полового созревания может произойти уже в 9 лет. Половое созревание может повлиять на кажущуюся активность ферментов, которые метаболизируют действующее вещество лекарственных препаратов, и дозы для некоторых лекарственных препаратов исходя из расчета мг/кг массы тела можно значительно уменьшить (например, теофиллин). В некоторых случаях целесообразно отдельно оценить влияние полового созревания на лекарственный препарат в допубертатном и постпубертатном периодах. В других случаях целесообразно оценивать каждую стадию пубертатного развития по Таннеру или определять биологические маркеры полового созревания и исследовать данные любого потенциального влияния, ведущего к пубертатным изменениям в этих биологических маркерах.

5. Подростки (от 12 до 16 – 18 лет (в зависимости от политико-географического региона))

48. В период полового созревания лекарственные препараты могут вмешиваться в действие половых гормонов и препятствовать развитию подростка. В некоторых исследованиях может быть целесообразным проведение теста на беременность, оценки сексуальной активности и оценки использования противозачаточных средств. Это также период быстрого роста и продолжающегося нейрокогнитивного развития. Лекарственные препараты и заболевания, которые задерживают или ускоряют наступление половой зрелости, могут оказать выраженное воздействие на пубертатный скачок роста и путем изменения модели роста могут повлиять на окончательный рост подростка. Развивающиеся когнитивные и эмоциональные изменения могут потенциально влиять на результаты клинических исследований.

49. Многие заболевания также могут осложняться под влиянием гормональных изменений в период полового созревания (например, повышение резистентности к инсулину при сахарном диабете, рецидив судорог при менструации, изменение частоты и тяжести приступов мигрени и обострений астмы). Таким образом, гормональные изменения могут влиять на результаты клинических исследований. В возрастной группе от 12 до 16 – 18 лет подростки берут на себя ответственность за свое собственное здоровье и прием лекарственных препаратов. Несоблюдение режима лечения является отдельной проблемой, особенно когда лекарственные препараты (например, стероиды) влияют на внешность подростка.

50. В клинических исследованиях следует тщательно контролировать соблюдение подростками режима лечения. Кроме того, следует проводить оценку употребления лекарственных препаратов, не назначенных врачом, употребления алкоголя и табачной продукции.

51. Верхний возрастной предел подросткового возраста варьируется в зависимости от политико-географического региона. Допускается включение подростков старшего возраста в исследования с участием взрослых, хотя проблемы с соблюдением подростками режима лечения могут создавать трудности. Учитывая некоторые специфические проблемы подросткового возраста, целесообразно рассматривать изучение пациентов-подростков (независимо от того, включаются ли они во взрослые или отдельные протоколы) в центрах, обладающих знаниями и опытом в лечении этой особой популяции.

VII. Этические проблемы в исследованиях в педиатрической популяции

52. Педиатрическая популяция представляет собой уязвимую подгруппу. Следует принимать особые меры для защиты прав детей – участников исследования и ограждения их от неоправданного риска. В настоящем разделе описывается концепция, предусматривающая этичное проведение исследований в педиатрической популяции.

53. Для того чтобы клинические исследования были полезными как для тех, кто участвует в клиническом исследовании, так и для остальной части педиатрической популяции, следует надлежащим образом разработать протокол исследования, чтобы обеспечить надлежащее качество исследования и интерпретируемость полученных данных. Кроме того, при планировании клинического исследования в педиатрической популяции всегда исходят из предположения, что участники клинических исследований должны получить пользу от исследования, за исключением особых случаев и обстоятельств, описанных в пункте 4.8.14 Правил клинической практики.

1. Независимый этический комитет (экспертный совет организации)

54. Независимый этический комитет (экспертный совет организации) играет решающее значение для защиты интересов участников исследования. Протоколы клинических исследований в педиатрической популяции рассматриваются членами и экспертами независимого этического комитета (экспертного совета организации), которые обладают знаниями в области педиатрической этики, клинической педиатрии и педиатрической психологии.

2. Набор участников

55. Набор участников исследования следует проводить способом, исключающим применение ненадлежащих стимулов (принуждение) как для родителей (законных представителей), так и для самого участника исследования. В рамках клинического исследования в педиатрической популяции участникам могут быть возмещены расходы, связанные с участием в исследовании. Независимый этический комитет (экспертный совет организации) рассматривает размер и порядок возмещения расходов.

56. При проведении клинических исследований в педиатрической популяции следует предпринять попытку включения лиц, соответствующих демографическим характеристикам региона и изучаемому заболеванию, если для ограничения набора участников нет веских оснований.

3. Информированное согласие

57. Как правило, ребенок (педиатрический пациент) юридически не способен дать информированное согласие. Поэтому участие ребенка в исследовании зависит от его родителей (законного представителя), которые берут на себя ответственность за его участие в клинических исследованиях. Информированное согласие должно быть получено от законного опекуна в соответствии с законодательством государства, в котором проводится исследование. Всех участников следует проинформировать в максимально возможной степени об условиях исследования на языке и в выражениях, которые они способны понять. В случае необходимости участники сами могут дать согласие на включение в исследование (возраст, в котором требуется получение такого согласия, определяется в соответствии с законодательством государства, в котором проводится исследование, или устанавливается независимым этическим

комитетом (экспертным советом организации) при отсутствии указания такого возраста в законодательстве соответствующего государства.

58. Участники, обладающие соответствующей интеллектуальной зрелостью, лично подписывают и датируют отдельно разработанную форму письменного информированного согласия или стандартную форму письменного информированного согласия. Во всех случаях участников следует информировать об их праве отказаться от участия или выйти из исследования в любое время.

59. Следует обратить внимание на признаки неоправданного дистресса у пациентов, которые не могут четко сформулировать свое состояние. Несмотря на то что решение пациента выйти из исследования является основополагающим, в рамках терапевтических исследований при жизнеугрожающих или тяжелых заболеваниях могут возникнуть ситуации, когда, по заключению исследователя и с согласия родителей (законного представителя) отказ от продолжения участия не принимается, поскольку это создает прямую угрозу здоровью или жизни педиатрического пациента. В таком случае наличия согласия родителей (законного представителя) о продолжении участия в исследовании должно быть достаточно для того, чтобы сохранить участие пациента в исследовании.

60. Несовершеннолетние, признанные эмансипированными или обладающие необходимой интеллектуальной зрелостью (в соответствии с законодательством государства в котором проводится исследование), могут иметь юридическую возможность лично давать согласие на включение в исследование.

61. Информированное согласие, которое можно получить от пациента в менее уязвимой популяции, не следует получать от пациента

в более уязвимой популяции или в той, в которой пациенты не могут дать индивидуальное согласие.

62. Исследования в группах детей с ограниченными возможностями (инвалидностью) или детей, постоянно проживающих в учреждениях круглосуточного содержания, воспитания и оказания медицинской помощи, а также воспитательных учреждениях, следует ограничить заболеваниями или состояниями, которые встречаются в основном или исключительно в этих группах детей, или ситуациями, при которых заболевание или состояние у этих групп детей (как ожидается) имеет иные эпидемиологические характеристики, а лекарственный препарат – иные фармакодинамические эффекты.

4. Минимизация риска

63. Насколько бы важным ни было исследование для того, чтобы доказать или опровергнуть ценность метода лечения, его участники могут пострадать в результате включения в это исследование, даже если общество в целом получит от этого пользу. В связи с этим целесообразно принять все меры для того, чтобы предвидеть и уменьшить известные опасности.

64. До начала клинического исследования исследователи должны быть полностью осведомлены о доклинических и клинических данных токсичности лекарственного препарата. Чтобы свести к минимуму риск в клинических исследованиях в педиатрической популяции, лица, проводящие исследования, должны пройти надлежащую подготовку и иметь опыт в проведении исследований в педиатрической популяции, включая оценку и управление потенциальными неблагоприятных событиями у педиатрических пациентов.

65. При планировании исследований следует приложить все усилия, чтобы свести к минимуму количество участников и процедур, не нарушая при этом качество дизайна исследования. Целесообразно предусмотреть механизмы, обеспечивающие возможность незамедлительного прекращения исследования в случае выявления непредвиденной опасности.

5. Минимизация дистресса

66. Повторные инвазивные процедуры могут быть болезненными или пугающими для педиатрических пациентов. Дискомфорт участников исследования необходимо свести к минимуму путем привлечения к разработке и проведению исследования специалистов, имеющих опыт лечения педиатрических пациентов.

67. Протоколы клинического исследования разрабатываются специально для педиатрической популяции (а не просто адаптируются протоколы исследований с участием взрослых) и утверждаются (одобряются) независимым этическим комитетом (экспертным советом организации) с учетом положений подраздела 1 настоящего раздела.

68. В целях обеспечения максимально возможной пользы и минимального дистресса для участников клинического исследования рекомендуется предусмотреть следующее:

а) наличие персонала, обладающего знаниями и опытом работы с педиатрической популяцией исходя из возрастных потребностей, включая навыки выполнения педиатрических процедур;

б) наличие помещения, с мебелью, физиологичной для детей и игровым оборудованием, в котором возможно обеспечить физическую активность и питание детей в соответствии с возрастом;

в) проведение исследований (например, в стационаре или клинике, где участники обычно получают медицинскую помощь и уход) организуется в привычной и доброжелательной атмосфере;

г) применение следующих подходов минимизации дискомфорта от медицинских процедур:

использование местной анестезии при постановке катетера;

использование постоянных катетеров вместо повторных венепункций;

совмещение забора определенных предусмотренных протоколом исследования образцов крови с забором образцов для рутинных обследований.

Независимому этическому комитету (экспертному совету организации) следует определить какое количество венепункций является допустимым при попытке получить образцы крови в рамках протокола исследования, и убедиться, что обеспечено четкое понимание персоналом выполнения необходимых процедур на случай, если постоянный катетер со временем перестанет функционировать.

Право участника отказаться от дальнейших процедур исследования должно соблюдаться, за исключением случаев, указанных в подразделе 3 настоящего раздела.