



le 17 décembre 2003

AVIS

Notre référence: 03-124939-507

L'adoption pour l'ICH¹ ligne directrice: *Recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique - ICH thème E11*

Santé Canada a le plaisir d'annoncer l'adoption de cette ligne directrice de l'ICH ***Recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique - ICH thème E11.***

Cette ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec cette d'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Santé Canada.

Santé Canada est conscient que la portée et l'objet de ses lignes directrices actuelles peuvent ne pas toujours correspondre en totalité à ceux des lignes directrices de l'ICH qui sont introduites dans le cadre de l'engagement du Santé Canada envers l'harmonisation à l'échelle internationale et le Processus de l'ICH. Dans de tels cas, les lignes directrices de l'ICH adoptées par le Santé Canada auront préséance.

Santé Canada a pris l'engagement d'éliminer ces incohérences par la mise en œuvre d'un plan de travail graduel qui examinera l'impact lié à l'adoption des lignes directrices de l'ICH. Ce processus aboutira à la modification ou, si les révisions à apporter sont trop nombreuses, au retrait de certaines lignes directrices du Santé Canada.

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site Internet de la **Direction des produits thérapeutiques / Direction des produits biologiques et thérapies génétiques / Direction des produits de santé commercialisés** (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/>). Pour accéder à la liste des "copies papier" des lignes directrices disponibles, veuillez consulter la liste qui apparaît sur les bons de commande des publications et des

¹

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use

directives (publiés sur le site Internet de la DPT/DPBTG/DPSC), ou veuillez communiquer avec le coordonnateur / coordonnatrice des publications².

Si vous avez des questions concernant cette ligne directrice, veuillez communiquer avec

Pour la DPBTG::

Division de la gestion des présentations
Centre des affaires réglementaires et des politiques
Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
Télécopieur : (613) 957-0364
DGP_présentation@hc-sc.gc.ca

Pour la DPT:

Bureau du conseiller médical principal
Direction des produits thérapeutiques
Télécopieur: (613) 954-4474
smab_enquiries@hc-sc.gc.ca

² Tel: (613) 954-6466; courrier électronique: publications_coordinator@hc-sc.gc.ca



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L' INDUSTRIE

Recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique

ICH thème E11

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2003/12/17
Date mis en vigueur	2003/12/17

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments; • et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez connaître quelles sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

le site web de la direction des produits thérapeutiques / direction des produits biologiques et des thérapies génétiques / direction des produits de santé commercialisés
à
<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/>
<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/bgtd-dpbtg/>

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2003

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A
Pré Tunney
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995
télécopieur : (613) 941-5366

also available in English under the following Title: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population

N° de catalogue H42-2/67-23-2003 F
ISBN 0662-86214-7

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION	<u>1</u>
1.1	Objectifs de la ligne directrice	<u>1</u>
1.2	Contexte	<u>1</u>
1.3	Portée de la ligne directrice	<u>2</u>
1.4	Principes généraux	<u>2</u>
2.	LIGNE DIRECTRICE	<u>2</u>
2.1	Questions à examiner lors de la mise en route d'un programme de mise au point de produits médicinaux à usage pédiatrique	<u>2</u>
2.2	Formulations pédiatriques	<u>4</u>
2.3	Choix du moment de l'étude	<u>4</u>
2.3.1	<i>Produits médicinaux conçus pour traiter des maladies affectant principalement ou exclusivement les enfants</i>	<u>5</u>
2.3.2	<i>Produits médicinaux destinés à traiter des maladies graves ou parfois mortelles que l'on rencontre tant chez les adultes que les enfants, et pour lesquelles les options thérapeutiques sont actuellement rares ou inexistantes</i>	<u>5</u>
2.3.3	<i>Produits médicinaux destinés à traiter d'autres maladies et affections ..</i>	<u>5</u>
2.4	Types d'études	<u>6</u>
2.4.1	<i>Pharmacocinétique</i>	<u>8</u>
2.4.2	<i>Efficacité</i>	<u>10</u>
2.4.3	<i>Innocuité</i>	<u>10</u>
2.4.4	<i>Information post-commercialisation</i>	<u>11</u>
2.5	Classification des patients pédiatriques par groupes d'âge	<u>11</u>
2.5.1	<i>Nouveau-nés prématurés</i>	<u>12</u>
2.5.2	<i>Nouveau-nés à terme (de 0 à 27 jours)</i>	<u>13</u>
2.5.3	<i>Nourrissons et tout-petits (de 28 jours à 23 mois)</i>	<u>14</u>
2.5.4	<i>Enfants (de 2 à 11 ans)</i>	<u>14</u>
2.5.5	<i>Adolescents (de 12 à 16-18 ans (selon la région))</i>	<u>15</u>
2.6	Questions d'ordre éthique dans les études pédiatriques	<u>16</u>
2.6.1	<i>Conseils d'examen des établissements/comités d'éthique indépendants (CEE/CEI)</i>	<u>16</u>
2.6.2	<i>Recrutement</i>	<u>16</u>
2.6.3	<i>Consentement et assentiment</i>	<u>16</u>
2.6.4	<i>Réduire au minimum le risque</i>	<u>17</u>
2.6.5	<i>Réduire au minimum la détresse</i>	<u>18</u>

1. INTRODUCTION

1.1 Objectifs de la ligne directrice

À l'heure actuelle, le nombre de produits médicinaux destinés à l'usage pédiatrique est limité. Cette ligne directrice vise à encourager et à faciliter la mise au point rapide de produits médicinaux d'usage pédiatrique au plan international. Elle présente un aperçu des éléments importants dans la mise au point de médicaments à usage pédiatrique et des approches à l'étude des produits médicinaux dans la population pédiatrique, de façon sûre et efficace, et dans le respect de l'éthique.

1.2 Contexte

Les autres lignes directrices de l'ICH comportant des informations pertinentes et qui ont des répercussions sur les études pédiatriques comprennent :

- E2 : Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments
- E3 : Structure et contenu des rapports d'études cliniques
- E4 : Données relatives à la relation dose-effet à l'appui de l'enregistrement des médicaments
- E5 : Facteurs ethnique influant sur l'acceptabilité des données cliniques d'origine étrangères
- E6 : Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées
- E8 : Considérations générales relatives aux études cliniques
- E9 : Principes statistiques relatifs aux études cliniques
- E10 : Choix du groupe témoin dans les essais cliniques
- M3 : Calendrier des études d'innocuité non cliniques pour la conduite d'essais cliniques de produits pharmaceutiques?
- Q1 : Essais de stabilité
- Q2 : Validation des méthodes d'analyse
- Q3 : Présence d'impuretés

1.3 Portée de la ligne directrice

Les questions précises abordées concernant les études cliniques comprennent : (1) les questions à examiner lors de la mise en route d'un programme pédiatrique pour un produit médicinal; (2) le choix du moment de la mise en route des études pédiatriques durant la mise au point de produits médicinaux; (3) les types d'études (pharmacocinétique, pharmacocinétique/pharmacodynamique (PC/PD), efficacité, innocuité); les groupes d'âge; et (5) l'aspect éthique de la recherche clinique pédiatrique. Cette ligne directrice ne se prétend pas exhaustive; d'autres lignes directrices de l'ICH, de même que des documents d'organismes de réglementation régionaux et de sociétés de pédiatrie, apportent d'autres précisions à ce sujet.

1.4 Principes généraux

Les médicaments offerts aux patients pédiatriques doivent subir une évaluation adaptée à leur usage. Pour garantir l'innocuité et l'efficacité d'une pharmacothérapie chez les patients pédiatriques, il faut obtenir en temps opportun de l'informations sur le bon usage des produits médicinaux chez les enfants de divers âges et, souvent, mettre au point des formulations pédiatriques de ces produits. Les progrès dans le domaine de la chimie des formulations et dans la conception des études pédiatriques favoriseront la mise au point de produits médicinaux destinés aux enfants. Les programmes de mise au point de médicaments pour une maladie ou une affection chez les adultes devraient généralement inclure la population des patients pédiatriques quand on prévoit utiliser ce produit chez les enfants. Il importe de connaître les effets des produits médicinaux chez les patients pédiatriques. Mais il ne faut pas, pour ce faire, compromettre le bien-être des patients pédiatriques qui participent aux études cliniques. Les entreprises, les organismes de réglementation, les professionnels de la santé et la société dans son ensemble partagent cette responsabilité.

2. LIGNE DIRECTRICE

2.1 Questions à examiner lors de la mise en route d'un programme de mise au point de produits médicinaux à usage pédiatrique

Il faut produire des données sur le bon usage des produits médicinaux dans la population pédiatrique à moins que l'usage d'un produit médicinal donné dans cette population ne soit clairement inopportun. La section 2.3 aborde la question du choix du moment de la mise en route des études cliniques, en regard des études menées chez des adultes; les besoins régionaux sur le plan médical et sur le plan de la santé publique peuvent influer sur cette décision. La

justification du choix du moment et de l'approche du programme clinique doivent être abordées clairement avec les organismes de réglementation dès le début du processus, puis, par la suite, de façon périodique. Le programme de mise au point dans la population pédiatrique ne doit pas retarder la réalisation des études chez les adultes ni la disponibilité d'un produit médicinal pour les adultes.

Pour déterminer s'il y a lieu de mettre en oeuvre un programme pédiatrique pour un produit médicinal donné ainsi que la nature de ce programme, il faut prendre en considération de nombreux facteurs, notamment :

- la prévalence de l'affection à traiter dans la population pédiatrique
- la gravité de l'affection à traiter
- la disponibilité et l'adéquation des autres traitements de l'affection dans la population pédiatrique, incluant l'efficacité et le profil des réactions indésirables (y compris toute question d'innocuité propre à la population pédiatrique) de ces traitements
- la nouveauté du produit médicinal ou son appartenance à une classe de composés dont les propriétés sont connues
- l'existence d'indications pédiatriques particulières pour le produit médicinal
- la nécessité d'élaborer des paramètres propres à la population pédiatrique
- les plages d'âge des patients pédiatriques susceptibles de recevoir le produit médicinal
- les problèmes d'innocuité propres à la population pédiatrique (liés au développement) associés au produit médicinal, y compris toutes les questions d'innocuité non cliniques
- la nécessité éventuelle de mettre au point une formulation pédiatrique

Parmi ces facteurs, le plus important s'avère la présence d'une maladie grave ou parfois mortelle pour laquelle le produit médicinal pourrait représenter un progrès thérapeutique important. Cette situation semble indiquer que les études pédiatriques sont relativement urgentes et doivent être entreprises tôt.

La section 11 de la ligne directrice M3 de l' ICH porte sur l'information fournie par les études d'innocuité non cliniques qui soutiennent un programme clinique pédiatrique. Il faut remarquer que, dans le cas des études pédiatriques, les données d'innocuité les plus pertinentes proviennent habituellement de l'exposition humaine chez l'adulte. Les études toxicologiques à doses répétées, les études de la toxicité sur la reproduction et les essais de génotoxicité doivent donc généralement être disponibles. Il faut examiner la nécessité de mener des études expérimentales sur de jeunes animaux en fonction de chaque cas et en fonction des considérations liées à la toxicologie du développement.

2.2 Formulations pédiatriques

Il faut mettre au point des formulations pédiatriques qui permettent un dosage exact et qui facilitent l'observance de la part des patients. Dans le cas de l'administration par voie orale, l'acceptabilité de différents types de formulations, de saveurs et de couleurs peut varier d'une région à l'autre. Plusieurs formulations, comme des liquides, des suspensions et des comprimés à croquer, peuvent être nécessaires ou souhaitables pour les patients pédiatriques de différents âges. Il peut également être nécessaire d'offrir ces diverses formulations à différentes concentrations. Il convient également d'envisager la mise au point d'autres modes d'administration des médicaments.

Quant aux formulations injectables, on doit trouver des concentrations appropriées de médicaments permettant une administration exacte et sûre de la dose. Dans le cas des produits médicinaux présentés en flacons à usage unique, il faut envisager la mise au point de flacons à dose unique adaptés à la dose.

La toxicité de certains excipients peut varier d'un groupe d'âge à l'autre chez les enfants ainsi qu'entre les populations pédiatrique et adulte; par exemple, l'alcool benzylique est toxique chez le nouveau-né prématuré. Selon la nature du principe actif et des excipients, l'utilisation appropriée du produit médicinal chez le nouveau-né pourra nécessiter une nouvelle formulation ou des renseignements appropriés concernant la dilution d'une formulation existante. L'harmonisation internationale relative à l'acceptabilité des excipients de la formulation et des méthodes d'évaluation permettrait d'obtenir partout des formulations adaptées à la population pédiatrique.

2.3 Choix du moment de l'étude

Durant le développement clinique, le choix du moment des études pédiatriques variera selon le produit médicinal, le type de maladie traitée, les questions d'innocuité, l'existence d'autres traitements sûrs et efficaces. Devant les difficultés de la mise au point des formulations pédiatriques et le temps qu'elle exige, il importe de prendre en compte leur développement dès le début.

2.3.1 Produits médicaux conçus pour traiter des maladies affectant principalement ou exclusivement les enfants

Dans ce cas, tout le programme de mise au point sera mis en oeuvre dans la population pédiatrique, à l'exception des données préliminaires sur l'innocuité et la tolérabilité qui seront habituellement obtenues chez l'adulte. Dans le cas de certains produits, l'étude, même préliminaire, pourra être effectuée exclusivement dans la population pédiatrique, par exemple, quand elle ne produirait que peu de renseignements utiles si elle était menée chez les adultes ou exposeraient ces derniers à des risques inacceptables. À titre d'exemples, citons le surfactant pour le syndrome de détresse respiratoire chez les nourrissons prématurés et les traitements visant des maladies métaboliques ou génétiques particulières à la population pédiatrique.

2.3.2 Produits médicaux destinés à traiter des maladies graves ou parfois mortelles que l'on rencontre tant chez les adultes que les enfants, et pour lesquelles les options thérapeutiques sont actuellement rares ou inexistantes

La présence d'une maladie grave ou parfois mortelle pour laquelle le produit pourrait représenter un progrès thérapeutique important rend nécessaire la réalisation d'études pédiatriques relativement urgentes et rapidement mises en oeuvre. Dans ce cas, il convient de démarrer rapidement la mise au point du produit médicinal dans la population pédiatrique, après avoir évalué les données préliminaires d'innocuité et obtenu une preuve raisonnable d'un bienfait potentiel. Les résultats de l'étude pédiatrique doivent faire partie de la base de données accompagnant la demande de mise en marché. Il convient de justifier en détail l'absence de données quand les circonstances rendent leur obtention impossible.

2.3.3 Produits médicaux destinés à traiter d'autres maladies et affections

Dans ce cas, bien que le produit médicinal soit destiné à des patients pédiatriques, l'urgence est moins pressante que dans les cas précédents, et les études pourraient généralement commencer à des stades ultérieurs du développement clinique ou, s'il existe des préoccupations relatives à l'innocuité, n'avoir lieu qu'après une expérience post-commercialisation importante chez les adultes. Les entreprises doivent avoir un plan bien défini relatif aux études pédiatriques et préciser les raisons de leur choix du moment. Les essais sur ces produits médicaux dans la population pédiatrique ne doivent généralement pas commencer avant la phase II ou III. Dans la majorité des

cas, seules des données pédiatriques limitées auront été obtenues au moment de la présentation d'une demande, mais on s'attend à plus après la mise en marché. Durant ou après les études de phases I et II chez les adultes, le développement de nombreuses substances chimiques nouvelles est interrompu en raison du manque d'efficacité ou d'un profil d'effets secondaires inacceptable. En conséquence, le début précoce des essais chez les patients pédiatriques pourrait exposer inutilement ces patients à un composé qui ne présentera aucun bienfait. Même dans le cas d'une maladie bénigne, si le produit médicinal représente un progrès thérapeutique majeur pour la population pédiatrique, les études devraient commencer tôt dans le développement, et les données pédiatriques devraient faire partie de la demande. L'absence de données devra être justifiée en détail. Il est donc important de peser soigneusement les avantages et les risques ainsi que le besoin thérapeutique avant de décider du moment où il convient de mettre en route les études pédiatriques.

2.4 Types d'études

Les principes exposés dans les lignes directrices E4, E5, E6 et E10 de l'ICH s'appliquent aux études pédiatriques. De nombreuses questions spécifiques touchant expressément la population pédiatrique méritent d'être mentionnées. Quand on étudie un produit médicinal chez des patients pédiatriques dans une région, il faut prendre en considération les facteurs³ intrinsèques (par exemple, la pharmacogénétique) et extrinsèques (l'alimentation) qui peuvent avoir des répercussions sur l'extrapolation des données à d'autres régions.

L'extrapolation à partir de données relatives à l'efficacité chez les adultes peut être acceptable lorsqu'un produit médicinal est destiné à une population pédiatrique pour les mêmes indications que celles étudiées et approuvées chez les adultes, que le processus morbide est semblable chez les adultes et chez les enfants et que l'issue du traitement est probablement comparable. Dans de tels cas, les études pharmacocinétiques dans tous les éventails d'âge des patients pédiatriques susceptibles de recevoir le produit médicinal, ainsi que les études d'innocuité peuvent apporter des renseignements adéquats en vue de l'utilisation en permettant de choisir des doses pédiatriques qui produiront des concentrations sanguines semblables à celles observées chez les adultes. Si cette approche est retenue, il faut obtenir les données pharmacocinétiques des adultes pour planifier les études pédiatriques.

³ Dans la ligne directrice E5 de l' ICH, portant sur les Facteurs ethnique influant sur l'acceptabilité des données cliniques d'origine étrangères, les facteurs qui peuvent provoquer différentes réactions à un médicament dans des populations différentes sont classés dans les catégories « facteurs ethniques intrinsèques » ou « facteurs ethniques extrinsèques ». Dans le présent document, ces catégories sont appelées « facteurs intrinsèques » et « facteurs extrinsèques », respectivement.

L’extrapolation de l’efficacité du produit chez des enfants plus jeunes à partir de données obtenues chez des patients pédiatriques plus âgés peut être possible lorsqu’un produit médicinal est destiné aux patients pédiatriques plus jeunes pour les mêmes indications que celles étudiées chez les plus âgés, que le processus morbide est semblable et que l’issue du traitement est probablement comparable. Dans de tels cas, les études pharmacocinétiques dans les groupes d’âge pertinents susceptibles de recevoir le produit médicinal, ainsi que les études sur l’innocuité, peuvent suffire à fournir des informations adéquates en vue de l’utilisation en pédiatrie.

Une approche fondée sur la pharmacocinétique est probablement insuffisante dans le cas des produits médicaux pour lesquels on sait ou on prévoit que les concentrations sanguines ne correspondent pas à l’efficacité ou pour lesquels on redoute que la relation concentration-réponse puisse différer selon qu’il s’agit de la population adulte ou pédiatrique. Dans de tels cas, on s’attend généralement à ce que des études sur l’effet clinique ou pharmacologique du produit médicinal soient effectuées.

Lorsqu’il y a tout lieu de croire que l’évolution de la maladie ou l’issue du traitement sont semblables chez les enfants et les adultes, mais que les concentrations sanguines appropriées ne sont pas claires, il peut alors être possible d’avoir recours aux mesures d’un effet pharmacodynamique lié à l’efficacité clinique pour confirmer les attentes relatives à l’efficacité et pour définir la dose et la concentration nécessaires à l’obtention de cet effet pharmacodynamique. De telles études pourraient augmenter la certitude qu’une exposition donnée à un produit médicinal chez des patients pédiatriques apporterait les résultats thérapeutiques désirés. Par conséquent, une approche PC/PD conjuguée à des études sur l’innocuité et à d’autres études pertinentes pourrait rendre inutiles les études cliniques sur l’efficacité.

Dans les autres situations où une approche pharmacocinétique ne s’applique pas, comme dans le cas des produits à action topique, l’extrapolation de l’efficacité d’une population de patients à une autre peut être fondée sur des études qui comportent des paramètres pharmacodynamiques et/ou d’autres évaluations appropriées. Des études sur la tolérabilité locale peuvent être nécessaires. Il peut être important de déterminer les concentrations sanguines et les effets systémiques pour évaluer l’innocuité.

Les études cliniques sur l’efficacité effectuées parmi la population pédiatrique sont nécessaires quand on recherche de nouvelles indications du produit médicinal chez les enfants, ou quand l’évolution de la maladie et l’issue du traitement sont probablement différents chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques.

2.4.1 Pharmacocinétique

Les études pharmacocinétiques doivent généralement être effectuées à l'appui du développement des formulations et afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques dans différents groupes d'âge de manière à étayer les recommandations posologiques. Les comparaisons de la biodisponibilité relative des formulations pédiatriques par rapport à la formulation orale destinée aux adultes doivent habituellement être effectuées chez les adultes. Les études pharmacocinétiques définitives pour le choix des doses dans tous les groupes d'âge des patients pédiatriques à qui le produit médicinal est susceptible d'être administré doivent se dérouler dans la population pédiatrique.

Les études pharmacocinétiques dans la population pédiatrique sont généralement menées auprès de patients atteints de la maladie, ce qui peut entraîner une variabilité intersujet plus élevée que dans les études chez des volontaires en bonne santé, mais les données reflètent mieux l'utilisation clinique.

Dans le cas des produits médicinaux qui présentent une pharmacocinétique linéaire chez les adultes, les études pharmacocinétiques à dose unique dans la population pédiatrique peuvent fournir des informations suffisantes pour la détermination de la posologie. Ces informations peuvent être corroborées, si nécessaire, au moyen d'un échantillonnage peu abondant dans des études cliniques à doses multiples. Toute absorption, distribution et élimination non linéaires chez les adultes et toute différence dans la durée de l'effet entre une dose simple et des doses répétées chez les adultes indique la nécessité d'études à l'état stationnaire dans la population pédiatrique. Toutes ces approches sont facilitées par la connaissance de paramètres pharmacocinétiques chez l'adulte. La connaissance des voies de clairance (rénale et métabolique) du produit médicinal et la compréhension des variations de ces processus en fonction de l'âge sont souvent utiles dans la planification des études pédiatriques.

Les recommandations posologiques pour la plupart des produits médicinaux utilisés en pédiatrie sont généralement établies en milligramme (mg)/kilogramme (kg) de poids corporel jusqu'à une dose adulte maximale. Bien que la posologie établie en mg/mètre carré de surface corporelle puisse être préférable, l'expérience clinique indique que les erreurs de mesure de la taille ou de la longueur (notamment chez les petits enfants et les nourrissons) et les erreurs de calcul de la surface corporelle à partir du poids et de la taille sont courantes. Pour certains médicaments (par exemple, les médicaments dont l'index thérapeutique est étroit, tels ceux utilisés en oncologie), il peut

être nécessaire de tenir compte de la surface pour déterminer la posologie, mais il faut prendre un soin particulier pour s'assurer que le calcul de la dose est exact.

Considérations pratiques visant à faciliter les études pharmacocinétiques

Dans les études pédiatriques, il faut réduire au minimum le volume sanguin prélevé. Les volumes sanguins doivent être justifiés dans les protocoles. Les conseils d'examen des établissements ou les comités d'éthique indépendants (CEE/CEI) examinent et peuvent définir la quantité maximale de sang (généralement exprimée en millilitres (ml)/kg ou en pourcentage du volume sanguin total) qui peut être prélevée pour les besoins des recherches. On peut utiliser plusieurs approches pour réduire au minimum la quantité de sang prélevé ou le nombre de ponctions veineuses.

- L'utilisation de dosages biologiques sensibles pour les médicaments et leurs métabolites de façon à diminuer le volume sanguin requis par échantillon.
- L'utilisation de laboratoires expérimentés dans la manipulation de petits volumes sanguins pour les analyses pharmacocinétiques et pour les études d'innocuité en laboratoire (numération globulaire, chimie clinique).
- La collecte systématique d'échantillons sanguins cliniques lorsque c'est possible en même temps que l'obtention des échantillons pour les analyses pharmacocinétiques.
- L'utilisation de cathéters à demeure, etc., pour réduire au minimum l'inconfort, tel qu'indiqué à la section 2.6.5.
- Le recours à la pharmacocinétique des populations et à un échantillonnage peu abondant fondé sur la théorie de l'échantillonnage optimal pour réduire au minimum le nombre d'échantillons obtenus de chaque patient. Les techniques comprennent :
 - Des approches d'échantillonnage peu abondant où chaque patient contribue pour aussi peu que 2 à 4 observations, à des moments déterminés au préalable, pour une « surface sous la courbe de la population » globale.

- L'analyse pharmacocinétique de populations utilisant les moments de prises d'échantillon les plus utiles dérivés de la modélisation des données chez l'adulte.

2.4.2 *Efficacité*

Les principes du plan expérimental, les considérations statistiques et le choix des groupes témoins présentés en détail dans les lignes directrices de l'ICH E6, E9 et E10 s'appliquent généralement aux études d'efficacité en pédiatrie. Il existe cependant certaines caractéristiques propres aux études pédiatriques. La section 2.4 analyse la possibilité d'extrapolation de l'efficacité à partir d'études chez les adultes à des patients pédiatriques et à partir d'enfants plus âgés à des plus jeunes. Si des études sur l'efficacité sont requises, il peut être nécessaire d'élaborer, de valider et d'employer différents paramètres pour des sous-groupes précis d'âge et de développement. La mesure de symptômes subjectifs, comme la douleur, exige des instruments d'évaluation différents pour des patients d'âges différents. Chez les patients pédiatriques souffrant de maladies chroniques, la réaction à un produit médicinal peut varier non seulement en raison de la durée de la maladie et de ses effets chroniques mais aussi du stade de développement du patient. De nombreuses maladies chez le nourrisson prématûr et à terme sont particulières ou présentent des manifestations uniques qui empêchent l'extrapolation de l'efficacité à partir de patients pédiatriques plus âgés et nécessitent de nouvelles méthodes d'évaluation de l'issue du traitement.

2.4.3 *Innocuité*

Les lignes directrices E2 et E6 de l' ICH, qui décrivent la déclaration des réactions indésirables, s'appliquent aux études pédiatriques. La déclaration des réactions indésirables doit comprendre les valeurs normales de laboratoire et les mesures cliniques correspondant à l'âge des patients. Les expositions non intentionnelles aux produits médicinaux (ingestions accidentelles, etc.) peuvent être l'occasion d'obtenir des informations sur l'innocuité et la pharmacocinétique, et d'accroître la compréhension des effets secondaires liés à la dose.

Les produits médicinaux peuvent affecter la croissance et le développement physiques et cognitifs, et le profil des réactions indésirables peut différer chez les patients pédiatriques. Puisque les systèmes en développement peuvent réagir différemment des organes adultes parvenus à maturité, certaines réactions indésirables et interactions médicamenteuses qui surviennent chez les patients pédiatriques peuvent ne pas être

signalées dans les études chez l'adulte. Il est en outre possible qu'une réaction indésirable ne se manifeste pas de façon aiguë au cours des processus dynamiques de croissance et de développement, mais à un stade ultérieur de la croissance et de la maturation. Des études de longue durée ou des données de surveillance, obtenues soit pendant que les patients suivent un traitement au long cours ou durant la période qui suit un traitement, sont peut-être nécessaires pour déterminer les effets possibles sur la maturation et le développement osseux, comportemental, cognitif, sexuel et immunitaire.

2.4.4 *Information post-commercialisation*

Normalement, la base de données pédiatriques est limitée au moment de l'approbation. C'est pourquoi la surveillance post-commercialisation est particulièrement cruciale. Dans certains cas, il peut être important de mener des études de suivi à long terme afin de déterminer les effets de certains médicaments sur la croissance et le développement des patients pédiatriques. La surveillance post-commercialisation et/ou les études de suivi à long terme peuvent fournir des données sur l'innocuité et/ou l'efficacité relatives à des sous-groupes de la population pédiatrique ou des données supplémentaires relativement à l'ensemble de la population pédiatrique.

2.5 Classification des patients pédiatriques par groupes d'âge

Toute classification de la population pédiatrique en groupes d'âge est jusqu'à un certain point arbitraire, mais celle présentée ci-dessous fournit un fondement pour réfléchir à la conception d'une étude chez des patients pédiatriques. Les décisions sur la façon de stratifier les études et les données par âge exigent de prendre en considération la biologie et la pharmacologie du développement. Il convient donc d'adopter une approche souple de façon que les études reflètent l'état des connaissances dans le domaine de la pharmacologie pédiatrique. La détermination des âges à étudier doit être spécifique au produit médicinal et justifiée.

Si les voies de clairance d'un produit médicinal sont bien établies et que l'ontogénie des voies est comprise, les catégories d'âges pour l'évaluation pharmacocinétique pourraient être choisies en se fondant sur tout « point de rupture » où la clairance est susceptible de subir des modifications importantes. Quelquefois, il peut être plus approprié de recueillir des données sur des fourchettes d'âge plus grandes et d'examiner l'effet de l'âge comme une covariante continue. En ce qui concerne l'efficacité, différents paramètres peuvent être établis pour les patients pédiatriques de différents âges, et les groupes d'âge pourraient ne pas correspondre aux catégories présentées ci-dessous. La division de la population pédiatrique en de nombreux

groupes d'âge pourrait augmenter inutilement le nombre de patients requis. Dans les études de plus longue durée, les patients pédiatriques peuvent passer d'une catégorie d'âge à une autre; la conception et les plans statistiques d'une étude doivent prendre en compte de manière prospective les nombres de patients qui varient à l'intérieur d'une catégorie d'âge donnée.

La catégorisation qui suit représente une possibilité parmi d'autres. Il y a, cependant, énormément de recouplement entre les aspects du développement (par exemple, physique, cognitif et psychosocial) dans tous les groupes d'âge. On définit les âges en jours, mois ou années révolus.

- Nouveau-nés prématurés
- Nouveau-nés à terme (de 0 à 27 jours)
- Nourrissons et tout-petits (de 28 jours à 23 mois)
- Enfants (de 2 à 11 ans)
- Adolescents (de 12 à 16-18 ans (selon la région))

2.5.1 *Nouveau-nés prématurés*

L'étude des produits médicaux chez les nouveau-nés prématurés présente des défis spéciaux en raison de la physiopathologie et des réactions aux traitements propres à cette population. La complexité de l'étude des nouveau-nés prématurés et ses considérations éthiques font ressortir la nécessité d'élaborer des protocoles avec soin en faisant appel aux experts en néonatalogie et en pharmacologie néonatale. Il ne sera que très rarement possible d'extrapoler l'efficacité à des nouveau-nés prématurés à partir d'études chez les adultes ou même chez des patients pédiatriques plus âgés.

La catégorie des nouveau-nés prématurés ne se présente pas comme un groupe homogène de patients. Un nouveau-né de 500 grammes après une grossesse de 25 semaines est très différent d'un autre pesant 1 500 g après une grossesse de 30 semaines. Il faut également établir une distinction entre les bébés présentant une insuffisance pondérale à la naissance, soit parce qu'ils sont immatures, soit parce qu'ils présentent un retard de croissance. Parmi les caractéristiques importantes à prendre en considération chez ces patients, mentionnons : (1) l'âge gestationnel à la naissance et l'âge après la naissance (âge corrigé); (2) l'immaturité des mécanismes de clairance

rénale et hépatique; (3) les problèmes de liaison et de déplacement des protéines (notamment la bilirubine); (4) la pénétration des produits médicinaux dans le système nerveux central (SNC); (5) les états morbides propres aux nouveau-nés (par exemple, le syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né, la persistance du canal artériel, l'hypertension artérielle pulmonaire primitive); (6) les sensibilités particulières du nouveau-né prématuré (par exemple, l'entérocolite nécrosante néonatale, l'hémorragie intraventriculaire, la rétinopathie due à la prématurité); (7) la maturation rapide et variable de tous les processus physiologiques et pharmacologiques conduisant à différentes posologies avec exposition chronique; et (8) l'absorption transdermique des produits médicinaux et d'autres substances chimiques. Les aspects de la conception des études à prendre en considération sont notamment : (1) la stratification selon le poids et l'âge (gestationnel et postnatal); (2) les petits volumes sanguins (40 ml de sang chez un bébé de 500 g); (3) le nombre restreint de patients dans un centre donné et les différences de soins qui sont prodigués d'un centre à l'autre; et (4) les difficultés à évaluer l'issue d'un traitement.

2.5.2 *Nouveau-nés à terme (de 0 à 27 jours)*

Bien que le développement des nouveau-nés à terme soit plus complet que celui des prématurés, de nombreux principes physiologiques et pharmacologiques abordés ci-dessus s'appliquent également à eux. Les volumes de distribution des produits médicinaux peuvent être différents de ceux des patients pédiatriques plus âgés en raison de la teneur en eau et du taux d'adiposité différents du corps, ainsi que du ratio élevé entre la surface et le poids corporels. La barrière hémato-encéphalique n'est pas encore complètement à maturité et les produits médicinaux et les substances endogènes (par exemple, la bilirubine) peuvent atteindre le SNC et provoquer une intoxication. L'absorption par voie orale de produits médicinaux peut être moins prévisible que chez les patients pédiatriques plus âgés. Les mécanismes de clairance hépatique et rénale sont immatures et changent rapidement; il peut s'avérer nécessaire d'ajuster les doses au cours des premières semaines de la vie. Les exemples abondent de sensibilité accrue aux effets toxiques des produits médicinaux provoquée par une clairance limitée chez ces patients (par exemple, la pancytopenie provoquée par le chloramphénicol chez le nourrisson). D'autre part, les nouveau-nés à terme peuvent être moins sujets à certains types d'effets indésirables (par exemple, la néphrotoxicité due aux aminosides) que le sont les patients des groupes plus âgés.

2.5.3 Nourrissons et tout-petits (de 28 jours à 23 mois)

Cette période en est une de maturation du SNC, de développement du système immunitaire et de croissance corporelle totale rapides. L'absorption par voie orale devient plus fiable. Les voies de clairance hépatique et rénale continuent leur maturation rapide. Avant 1 à 2 ans, la clairance de nombreux médicaments exprimée en mg/kg peut excéder les valeurs chez l'adulte. Le schéma de développement de la maturation dépend de voies spécifiques de clairance. Il y a souvent une grande variabilité interindividuelle dans la maturation.

2.5.4 Enfants (de 2 à 11 ans)

La plupart des voies d'élimination des médicaments (hépatique et rénale) sont matures, la clairance excédant souvent les valeurs des adultes. Les modifications dans la clairance d'un médicament peuvent dépendre de la maturation de voies métaboliques spécifiques.

Les protocoles devraient aborder des stratégies spécifiques pour établir avec précision les effets d'un produit médicinal sur la croissance et le développement. Les enfants franchissent plusieurs étapes importantes dans le développement psychomoteur, que des médicaments agissant sur le SNC peuvent affecter. L'entrée à l'école et les habiletés cognitives et motrices accrues peuvent influer sur la capacité d'un enfant à participer à certains types d'études sur l'efficacité. Les facteurs utiles pour mesurer les effets d'un produit médicinal sur les enfants comprennent notamment la croissance osseuse, le gain pondéral, la fréquentation et la performance scolaires. Le recrutement des patients doit assurer une représentation adéquate dans toute la plage d'âge de cette catégorie, car il est important de garantir un nombre suffisant de jeunes patients pour l'évaluation. La stratification par âge à l'intérieur de ce groupe est souvent inutile, mais il peut être approprié de stratifier les patients en fonction de considérations liées à des paramètres de pharmacocinétique ou d'efficacité.

Le début de la puberté est très variable et a lieu plus tôt chez les filles, chez qui l'apparition des premiers signes pubertaires peut survenir dès 9 ans. La puberté peut influencer l'activité apparente des enzymes qui métabolisent les médicaments, et les doses nécessaires pour certains produits médicinaux exprimées en mg/kg peuvent diminuer considérablement (par exemple, la théophylline). Dans certains cas, il peut être approprié d'évaluer expressément l'effet de la puberté sur un produit médicinal en étudiant des patients pédiatriques prépubertaires et postpubertaires. Dans d'autres

cas, il peut être indiqué de noter les stades du développement pubertaire de Tanner ou d'obtenir des marqueurs biologiques de la puberté et d'examiner les données à la recherche de toute influence potentielle des changements pubertaires.

2.5.5 Adolescents (de 12 à 16-18 ans (selon la région))

C'est une période de maturation sexuelle; les produits médicinaux peuvent interférer avec l'action des hormones sexuelles et freiner le développement. Dans certaines études, il peut convenir d'effectuer des tests de grossesse et de passer en revue l'activité sexuelle et l'utilisation de contraceptifs.

L'adolescence est également une période de croissance rapide et de développement neurocognitif continu. Les produits médicinaux et les maladies qui retardent ou accélèrent le début de la puberté peuvent avoir un effet marqué sur la poussée de croissance pubertaire et, en modifiant le schéma de croissance, affecter la taille définitive. Les changements cognitifs et émotionnels constants peuvent éventuellement influer sur les résultats des études cliniques.

Les changements hormonaux autour de la puberté influent également sur bon nombre de maladies (par exemple, augmentations de l'insulinorésistance dans le diabète sucré, récurrence de crises épileptiques autour de l'apparition des premières règles, changements dans la fréquence et l'intensité des migraines et exacerbations de l'asthme). Les changements hormonaux peuvent donc influer sur les résultats des études cliniques.

À l'intérieur de ce groupe d'âge, les adolescents assument la responsabilité de leur propre santé et de leur médication. La non-observance d'un traitement constitue un problème particulier, notamment quand les produits médicinaux (par exemple, les stéroïdes) modifient l'apparence. Dans les études cliniques, les vérifications de l'observance sont importantes. Il convient de prendre en compte l'usage « récréatif » de médicaments non prescrits, de l'alcool et du tabac.

L'âge limite supérieur varie selon la région. Il est parfois possible d'inclure les adolescents plus âgés dans des études chez les adultes, bien que les questions d'observance puissent présenter des problèmes. Étant donné certains défis particuliers posés par l'adolescence, il peut être approprié d'envisager l'étude de patients adolescents (qu'ils soient inclus dans des protocoles pour adultes ou des protocoles distincts) dans des centres où l'on a les connaissances et les compétences requises pour traiter cette population particulière.

2.6 Questions d'ordre éthique dans les études pédiatriques

La population pédiatrique représente un sous-groupe vulnérable. Par conséquent, il faut prendre des mesures spéciales visant à protéger les droits des participants aux études pédiatriques et à les mettre à l'abri de risques indus. L'objectif de cette section est de fournir un cadre garantissant le respect des principes éthiques dans les études pédiatriques.

Pour qu'une étude clinique présente un avantage pour les participants et pour le reste de la population pédiatrique, elle doit être bien conçue de façon à pouvoir garantir la qualité et l'interprétation des données obtenues. On s'attend en outre à ce que les participants aux études cliniques bénéficient de celles-ci, excepté dans les circonstances spéciales abordées dans la ligne directrice E6 de l' ICH, section 4.8.14.

2.6.1 Conseils d'examen des établissements/comités d'éthique indépendants (CEE/CEI)

Les rôles et les responsabilités des CEE/CEI, tels qu'exposés en détail dans la ligne directrice E6 de l'ICH, sont importants pour la protection des participants aux études. Des membres des CEE/CEI ou des experts consultés par les CEE/CEI, bien informés des questions éthiques, cliniques et psychosociales en pédiatrie, doivent réviser les protocoles qui mettent à contribution la population pédiatrique.

2.6.2 Recrutement

Le recrutement des participants aux études doit se faire sans pression indue ni sur le(s) parents(s) ou tuteur légal, ni sur le participant lui-même. Le remboursement et les frais de subsistance peuvent être couverts dans le cadre d'une étude clinique pédiatrique. Les CEE/CEI doivent réviser toute rémunération.

Quand des études sont menées dans la population pédiatrique, il convient de tenter d'inclure des individus représentatifs des caractéristiques démographiques régionales et de la maladie à l'étude, à moins qu'il existe une raison valable de restreindre l'inclusion.

2.6.3 Consentement et assentiment

En principe, un sujet pédiatrique n'a pas la capacité du point de vue légal de fournir un consentement éclairé. Par conséquent, ce sont le(s) parent(s) ou le tuteur légal qui assument la responsabilité de la participation des patients pédiatriques aux études cliniques. Il faut obtenir un consentement donné en toute connaissance de cause de la

part du tuteur légal, en conformité avec les lois ou règlements régionaux. Tous les participants doivent être informés le plus complètement possible au sujet de l'étude dans une langue et des termes qu'ils peuvent comprendre. Le cas échéant, les participants doivent donner leur assentiment pour être inclus dans une étude (l'âge de l'assentiment doit être déterminé par les CEE/CEI ou être conforme aux exigences locales de la loi). Les participants ayant une maturité intellectuelle suffisante doivent personnellement signer et dater soit un formulaire écrit d'assentiment distinct soit le formulaire de consentement éclairé. Dans tous les cas, les participants doivent être informés de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de se retirer quand ils le désirent. Il convient d'apporter une attention particulière aux signes de détresse excessive chez les patients qui sont incapables de l'exprimer clairement. Bien qu'il faille respecter le souhait d'un participant de se retirer d'une étude, il peut arriver, au cours d'études thérapeutiques portant sur des maladies graves ou parfois mortelles, que, de l'avis du médecin investigateur et des parents ou du tuteur légal, le bien-être d'un patient pédiatrique soit compromis par son refus de participer à l'étude. Dans ce cas, le maintien du consentement des parents (ou du tuteur légal) doit être suffisant pour permettre la participation à l'étude. Les mineurs émancipés ou ayant suffisamment de maturité (définis selon les lois locales) peuvent avoir la capacité de donner un consentement autonome.

L'information qu'il est possible d'obtenir dans une population consentante moins vulnérable ne doit pas être obtenue dans une population plus vulnérable ou une population dans laquelle les patients n'ont pas la capacité de fournir eux-mêmes un consentement. Les études dans des populations pédiatriques handicapées ou institutionnalisés doivent se limiter aux maladies ou affections qui se présentent principalement ou exclusivement dans ces populations, ou à des situations dans lesquelles la maladie ou l'affection de ces patients pédiatriques modifiera vraisemblablement le sort ou les effets pharmacodynamiques d'un produit médicinal.

2.6.4 Réduire au minimum le risque

Malgré l'importance que peut avoir une étude pour prouver ou réfuter la valeur d'un traitement, il se peut que les participants subissent un préjudice à la suite de leur inclusion dans l'étude, même si l'ensemble de la communauté en bénéficie. Il faut consentir tous les efforts possibles pour prévoir et réduire les dangers connus. Les médecins investigateurs doivent être tout à fait conscients avant le début d'une étude de tout risque de toxicité préclinique et clinique du produit médicinal. Pour réduire au minimum le risque dans les études cliniques pédiatriques, ceux qui les effectuent doivent

posséder une formation et une expérience adéquates pour étudier la population pédiatrique, notamment en ce qui concerne l'évaluation et la prise en charge des réactions indésirables potentielles chez les patients pédiatriques.

Dans la conception des études, il faut essayer de réduire au minimum le nombre de participants et d'interventions, conformément à une bonne planification d'une étude. Il faut prévoir des mécanismes permettant de mettre fin rapidement à une étude advenant un danger imprévu.

2.6.5 Réduire au minimum la détresse

Les actes invasifs répétés peuvent provoquer douleur et peur. Il est possible de réduire au minimum l'inconfort si les études sont conçues et menées par des médecins investigateurs expérimentés dans le traitement de patients pédiatriques.

Il faut concevoir des protocoles et des recherches expressément pour la population pédiatrique (ne pas se contenter de retravailler des protocoles pour adultes) et les faire approuver par les CEE/CEI tel qu'indiqué à la section 2.6.1.

Parmi les considérations pratiques qui permettent de rendre positives les expériences des participants aux études cliniques et de réduire au minimum l'inconfort et la détresse, mentionnons les suivantes :

- un personnel bien informé et compétent pour s'occuper des enfants et des besoins propres à leur âge, ayant notamment la compétence voulue pour accomplir des actes pédiatriques
- un cadre physique adapté à l'âge des patients (sur le plan de l'ameublement, de l'équipement de jeux, des activités et de la nourriture)
- la conduite des études dans un environnement familier, comme l'hôpital ou la clinique où les participants reçoivent normalement leurs soins
- des approches visant à réduire au minimum l'inconfort des interventions, par exemple:
 - l'anesthésie de contact pour l'installation de cathéters IV

- l'installation de cathéters à demeure plutôt que des ponctions veineuses répétées pour prélever des échantillons sanguins
- la collecte de certains échantillons sanguins propres au protocole en même temps que les échantillons cliniques de routine

Les CEE/CEI doivent prendre en considération le nombre de ponctions veineuses qui sont acceptables pour obtenir les échantillons sanguins requis par un protocole et garantir une compréhension claire de la marche à suivre si un cathéter à demeure cesse de fonctionner avec le temps. Il faut respecter le droit du participant de refuser d'autres interventions aux fins de la recherche dans la situation présentée à la section 2.6.3.