

Regulativni okvir i klinička ispitivanja pedijatrijskih lijekova u Europskoj uniji

Hršak, Ira

Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:239557>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ira Hršak

REGULATIVNI OKVIR I KLINIČKA ISPITIVANJA PEDIJATRIJSKIH LIJEKOVA
U EUROPSKOJ UNIJI

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ira Hršak

REGULATIVNI OKVIR I KLINIČKA ISPITIVANJA PEDIJATRIJSKIH LIJEKOVA
U EUROPSKOJ UNIJI

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Suzana Mimica, dr. med.

Specijalistički rad obranjen je dana 11. travnja 2024. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić
2. izv. prof. dr. sc. Suzana Mimica
3. dr. sc. Vesna Bačić Vrca, red. prof. u mir.

Rad ima 62 lista.

Predgovor

Ovaj rad izrađen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Klinička farmacija“ pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Suzane Mimice, dr. med.

Sažetak

Cilj istraživanja: Cilj rada bio je pružiti pregled Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu u Europskoj uniji i njenog utjecaja na pedijatrijska klinička ispitivanja i na dostupnost lijekova za djecu te opisati regulativne okvire kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji.

Materijali i metode: Pri izradi rada pretraživane su mrežne stranice Europske agencije za lijekove (engl. European Medicines Agency, EMA), baze podataka, znanstvene publikacije (Pub Med) te je detaljno bila pregledana Uredba o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu u Europskoj Uniji.

Rezultati: Rad pruža sveobuhvatni pregled regulativnih okvira lijekova za pedijatrijsku primjenu i kliničkih ispitivanja u pedijatrijskog populaciji. Detaljno je analizirana Uredba (EZ) br. 1901/2006 o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu u Europskoj uniji te specifičnosti kliničkih ispitivanja kod djece, s posebnim naglaskom na zaštitu prava djece kao posebno ugrožene skupine potencijalnih ispitanika u kliničkim ispitivanjima.

Zaključak: Tijekom posljednja dva desetljeća učinjeni su značajni koraci u poboljšanju dostupnosti i sigurnosti lijekova za djecu unutar Europske unije. Ključnu ulogu u tome imala je Uredba (EZ) br. 1901/2006 o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu iz 2007. godine koja uspostavlja okvir obaveza i sustava poticaja za farmaceutske tvrtke kako bi se potaknuo razvoj lijekova za djecu te poboljšala dostupnost informacija o upotrebi lijekova u pedijatrijskoj populaciji. Provedba Uredbe rezultirala je porastom pedijatrijskih ispitivanja i novoodobrenih lijekova za pedijatrijsku upotrebu. Iako je vidljiv napredak u razvoju pedijatrijskih lijekova nakon uvođenja Uredbe, još uvijek postoje izazovi i područja za poboljšanje kako bi se unaprijedio razvoj pedijatrijskih lijekova i zadovoljile terapijske potrebe djece.

Summary

Objectives: The objective of the paper was to provide an overview of the Regulation on medicines for pediatric use in the European Union and its impact on pediatric clinical trials and the availability of medicines for children, as well as to describe the regulatory framework of clinical trials in the pediatric population.

Materials and Methods: During the preparation of the paper, the website of European Medicines Agency (EMA), databases and scientific publications (Pub Med) were searched, and the Regulation on medicines for pediatric use in the European Union was reviewed in detail.

Results: This paper provides a comprehensive overview of the regulatory framework of medicines for pediatric use and clinical trials in the pediatric population. Regulation (EC) no. 1901/2006 on medicinal products for pediatric use in the European Union has been described in details, as well as the specifics of clinical trials in children, paying attention to the protection of children's rights as a particularly vulnerable group of potential participants in clinical trials.

Conclusion: Over the past two decades, significant efforts have been made in improving the availability and safety of medicines for children within the European Union. A key role represented the Regulation (EC) no. 1901/2006 on medicines for pediatric use from 2007, which established a framework of obligations and incentives for pharmaceutical companies to encourage the development of medicines for children and to improve the availability of information on the use of medicines in the pediatric population. The implementation of the Regulation resulted in an increase in pediatric trials and newly approved drugs for pediatric use. Although there is a notable progress in the development of pediatric medicines after the introduction of the Regulation, there are still challenges and areas for improvement to advance the development of pediatric medicines and meet the therapeutic needs of children.

Sadržaj

| | |
|--|-------------------------------------|
| 1. Uvod | 1 |
| 2. Cilj istraživanja..... | 9 |
| 3. Materijali i metode - Sustavni pregled saznanja o temi..... | 10 |
| 3.1. Povijesni pregled ispitivanja kod dječje populacije..... | 11 |
| 3.2. Uredba (EZ) br. 1901/2006 o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu | 12 |
| 3.2.1. Razvoj pedijatrijske uredbe u EU..... | 13 |
| 3.2.3. Povjerenstvo za pedijatriju | 15 |
| 3.2.4. Plan pedijatrijskog razvoja lijeka | 17 |
| 3.2.4.1. Izuzeće od Plana pedijatrijskog razvoja lijeka | 17 |
| 3.2.4.2. Odgoda Plana pedijatrijskog razvoja lijeka..... | 18 |
| 3.2.4.3. Postupak podnošenja zahtjeva za PIP ili izuzeće | 19 |
| 3.2.4.4. Izmjene Plana pedijatrijskog razvoja lijeka..... | 20 |
| 3.2.5. Odobrenje za stavljanje u promet lijeka za pedijatrijsku primjenu..... | 21 |
| 3.2.6. Poticaji za industriju | 22 |
| 3.2.7. Zahtjevi nakon odobrenja za stavljanje u promet lijeka za pedijatrijsku primjenu..... | 23 |
| 3.3 Klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji..... | 24 |
| 3.3.1. Etička razmatranja | 28 |
| 3.3.1.1. Informirani pristanak..... | 31 |
| 3.3.1.2. Smanjenje rizika i tereta za djecu..... | 34 |
| 3.3.1.3. Javna dostupnost podataka o pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima | 36 |
| 3.3.2. Zakonska regulativa kliničkih ispitivanja u Europskoj uniji i proces odobravanja kliničkih ispitivanja..... | 37 |
| 3.4. Utjecaj Uredbe (EZ) br. 1901/2006 na pedijatrijske lijekove u Europskoj uniji..... | 38 |
| 4. Rasprava | 43 |
| 5. Zaključak | 47 |
| 6. Literatura | 49 |
| 7. Životopis | Error! Bookmark not defined. |

1. Uvod

Pedijatrijska populacija čini više od 20 % ukupne populacije u Europi, brojeći oko 100 milijuna djece u dobi ispod 19 godina (1). Iako postoje značajne fiziološke razlike između djece i odraslih zbog kojih je primjena lijekova kod djece mnogo kompleksnija, farmakoterapija djece često se temelji na istim pravilima kao i farmakoterapija odraslih (2).

Tijekom povijesti zabilježeno je nekoliko farmakoloških katastrofa prilikom primjene lijekova u pedijatrijskoj populaciji. Jedna od prvih katastrofa modernog pedijatrijskog liječenja dogodila se 1937. godine kada je razvijena nova formulacija sulfanilamida koja je omogućavala primjenu ovog lijeka kod djece dvije godine nakon početka upotrebe kod odraslih. Dietilen glikol je izabran kao otapalo u novoj formulaciji zbog slatkog okusa i odsustva mirisa. Međutim, do tada nije bila poznata njegova toksičnost koja je dovela do smrti 107 Amerikanaca, među kojima najviše djece (3). Prema tadašnjem zakonodavstvu, nije bilo nužno dokazati odsustvo toksičnosti lijeka prije stavljanja na tržište.

Nažalost, ovo nije bio jedini slučaj upotrebe dietilen glikola kao otapala u formulacijama lijekova za pedijatrijsku upotrebu. Ovo otapalo često je bilo korišteno i u formulacijama paracetamola namijenim djeci te je dovelo do brojnih smrti djece u Nigeriji, Bangladešu i Haitiju tijekom 90-ih godina prošlog stoljeća. Osim što je u prošlosti korišten kao otapalo za pedijatrijske formulacije, dietilen glikol je jedno od mogućih onečišćenja glicerina koji se često koristi kao pomoćna tvar prilikom razvoja formulacija za djecu i odrasle, što je također tijekom povijesti dovelo do smrtnih slučajeva (2). Usprkos boljoj regulaciji lijekova diljem svijeta i dalje se bilježe slučajevi trovanja zbog onečišćenja dietilen glikolom. U listopadu 2022. godine, Svjetska zdravstvena organizacija objavila je upozorenje o neprihvatljivoj količini dietilen glikola i etilen glikola u sirupima namijenjenim djeci dostupnim na tržištu Gambije, a

proizvedenim od strane Indijske farmaceutske tvrtke. Ovi sirupi nisu zadovoljavali standarde kvalitete te su uzrokovali 78 smrtnih slučajeva (4,6). Osim u Gambiji, 2022. godine i u Indoneziji je zabilježen značajan porast slučajeva akutne ozljede bubrega među djecom nakon primjene sirupa, koji je također bio uzrokovan onečišćenjem dietilen glikolom i etilen glikolom. Do 5. veljače 2023. prijavljeno je više od 300 slučajeva akutne ozljede bubrega, od kojih je više od 50% završilo smrtnim ishodom (5). Slični slučajevi prijavljeni su i u Uzbekistanu u prosincu 2022. godine. Sveukupno u te tri zemlje zabilježeno je više od 250 pedijatrijskih smrti pripisanih akutnoj ozljedi bubrega kao posljedici onečišćenja sirupa za djecu dietilen glikolom i etilen glikolom. Onečišćenja su otkrivena u ukupno 52 sirupa (47 iz Indonezije, 3 iz Gambije i 2 iz Uzbekistana) te su oni odmah uklonjeni s tržišta kako bi se spriječile daljnje posljedice (6).

Jedna od najpoznatijih i najvećih katastrofa u povijesti farmaceutske industrije bila je talidomidska katastrofa kasnih 1950-ih godina kada u je promet stavljen sedativ talidomid. Talidomid je, uz ostale indikacije, bio propisivan i trudnicama za liječenje jutarnjih mučnina. Ubrzo nakon početka upotrebe talidomida prijavljeni su prvi slučajevi periferne neuropatije nakon čega su se počeli javljati i slučajevi teških urođenih mana koji su zahvaćali više organskih sustava. Ove nuspojave u početku nisu bile povezivane s upotrebom talidomida. Tek je 1961. godine utvrđena povezanost te je lijek ubrzo nakon toga povučen s tržišta, ali prekasno. Više od 10 000 djece rođeno je s teškim malformacijama ekstremiteta, a primijećena je i veća pojavnost spontanih pobačaja tijekom godina kada se koristio talidomid. Ova velika katastrofa dovela je do promjena u ispitivanju lijekova, odnosno do regulatornih zahtjeva da se prije stavljanja na tržište kliničkim ispitivanjem mora dokazati djelotvornost i sigurnost lijeka. Unatoč svemu, talidomid se danas uspješno koristi za liječenje raznih bolesti i stanja kod odraslih poput leproze, multiplog mijeloma i Crohnove bolesti uz pažljivo praćenje pacijenata (7).

Sljedeći značajan problem sa sigurnošću pedijatrijskih lijekova dogodio se 1956. godine kad je sulfizoksazol prvi put primijenjen kod novorođenčadi. Zamijećena je veća pojavnost/pogoršanje kernikterusa, stanja koje se javlja zbog visokih koncentracija slobodnog bilirubina u plazmi i njegova ulaska bilirubina u bazalne ganglije u mozgu. Kasnije je shvaćen patofiziološki mehanizam ovog fenomena jer primjena sulfonamida kod nedonoščadi dovodi do istiskivanja bilirubina s proteina plazme i povećanja koncentracije slobodnog bilirubina u plazmi. Kao rezultat toga povećava se prijenos bilirubina u mozak, čemu pridonosi i nezrelost krvno-moždane barijere. Razlog ovome je nezrelost enzima glukuronozil transferaze kod djece zbog čega je smanjena glukuronidacija bilirubina (2).

Primjer sulfizoksazola nije jedini primjer nuspojava kod djece do kojih je došlo zbog nerazvijenosti enzimskih sustava. Nezrelost glukuronozil transferaze također je bila razlog neonatalnog sindroma sivog novorođenčeta (engl. grey baby syndrome) primijećenog 1959. godine kada je kloramfenikol primijenjen kod nedonoščadi (8).

Još jedan primjer različitog metabolizma tvari kod djece i odraslih je primjer benzilnog alkohola koji se 1982. koristio kao konzervans u fiziološkoj otopini korištenoj za ispiranje venskih kanila kod nedonoščadi u jedinicama intenzivne njege. Za razliku od odraslih, nedonoščad ne može metabolizirati benzilni alkohol do hipurične kiseline, već kod njih metabolizmom nastaje toksična benzoična kiselina koja se nakuplja u organizmu i uzrokuje tzv. sindrom nedostatka zraka nedonoščadi (engl. neonatal gasping syndrom). Ovaj sindrom se očituje acidozom, respiratornim simptomima, intrakranijalnim krvarenjem, napadajima i smrću. Zbog sindroma nedostatka zraka zabilježeno je 16 smrtnih slučajeva nedonoščadi (9).

Navedeni primjeri iz povijesti pedijatrijskog liječenja ukazuju na to da lijekovi često nisu bili dovoljno istraženi prije početka upotrebe u pedijatrijskoj populaciji. Osim toga, upotreba se

često temeljila na dokazima dobivenim u kliničkim ispitivanjima na odraslima, a iz primjera možemo vidjeti da postoje razlike u farmakokinetici lijekova između djece i odraslih.

Farmakokinetički profil lijeka ovisi o anatomskim i fiziološkim faktorima. Razlike u fiziologiji pedijatrijske u odnosu na odraslu populaciju imaju značajan utjecaj na koncentracije lijekova u plazmi i tkivu zbog čega je potrebno obratiti pažnju na više faktora prilikom propisivanja lijekova djeci (10,11).

Farmakokinetički procesi koji utječu na koncentraciju lijeka u tkivima tijekom vremena uključuju apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju. Svaki od tih procesa u djece može se razlikovati u usporedbi s procesima u odraslih. Poznavanje ovih procesa je ključno kako bi se osigurala djelotvorna i sigurna primjena lijekova u djece (10).

Apsorpcija je proces kojim lijek nakon primjene dolazi do krvi. Primjena može biti oralna, sublingvalna, bukalna, intramuskularna, perkutana ili rektalna, a za svaki od navedenih puteva primjene postoje o dobi ovisne promjene koje mogu utjecati na brzinu i opseg apsorpcije (11).

Oralna apsorpcija lijekova ovisi o oslobađanju lijekova iz formulacija te se ona kod djece može razlikovati od one kod odraslih zbog brzine prolaza kroz probavni sustav i sastava intestinalnih tekućina. Vrijeme prolaska kod djece je uglavnom kraće nego kod odraslih što utječe na količinu apsorbiranog lijeka. Osim toga apsorpcija je ovisna i o pH želuca. Pri rođenju pH želuca je neutralan, a unutar 24 do 48 sati od rođenja doseže vrijednosti oko 3, nakon čega se opet vraća prema neutralnom. Tek kod dvogodišnjaka pH postiže vrijednosti slične onima kod odraslih. Apsorpcija lijekova također ovisi i o sekreciji žučnih soli koje poboljšavaju topljivost lijekova. Tijekom prva dva do tri tjedna života sekrecija žučnih soli je puno slabija nego kod odraslih (10,11).

Što se tiče ostalih puteva primjene, važno je spomenuti transdermalnu apsorpciju koja je kod djece veća u odnosu na apsorpciju kod odraslih zbog manje debljine *epidermisa* i *stratum corneuma* te veće površine kože u odnosu na masu. Apsorpcija nakon intramuskularne primjene je manje predvidljiva nego kod odraslih, a apsorpcija nakon rektalne primjene ne ovisi o dobi, međutim, formulacija dozirnih oblika kod takvog načina primjene je ključna (12).

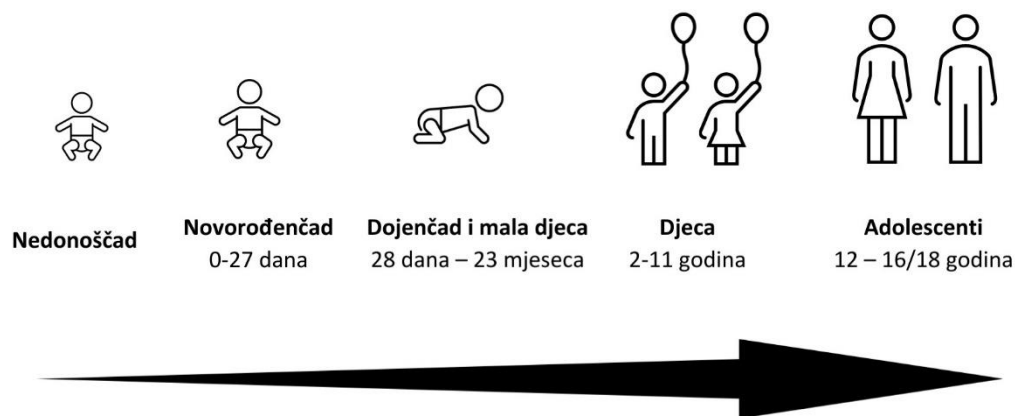
Distribucija lijeka ovisna je o količini vode i masnog tkiva u tijelu. Prilikom rođenja sadržaj vode u tijelu novorođenčeta je 80 %, a do prve godine života te vrijednosti padaju na 60 % što je mjerljivo s postotkom vode kod odraslih. Suprotno tome, postotak masti kod novorođenčadi i male djece je manji nego kod starije djece i adolescenata. Proteini plazme i „istiskivači“ proteina plazme, kao što su bilirubin i masne kiseline, predstavljaju dodatne fiziološke čimbenike koji utječu na distribuciju lijekova kod različitih dobnih skupina (10,11).

Metabolizam lijekova može se klasificirati u reakcije faze I i faze II. U reakcijama faze I dolazi do strukturnih izmjena molekula lijekova (oksidacija, redukcija, hidroliza), dok se reakcijama faze II lijekovi konjugiraju u spojeve topljive u vodi kako bi se mogli izlučiti iz organizma. Putevi reakcija faza I i II nisu zreli prilikom rođenja i podložni su promjenama tijekom odrastanja. Različiti kapacitet metabolizma lijekova u pedijatrijskoj populaciji može dovesti do većih ili manjih koncentracija lijekova u plazmi u usporedbi s koncentracijama u odraslih, a moguć je i nastanak metabolita koji nisu prisutni kod odraslih. Ti metaboliti mogu biti odgovorni za učinak i/ili toksičnost lijekova kod djece. Jetra, koja sadrži razne enzime, je najvažniji organ za metabolizam lijekova i kod djece čini čak 5 % mase, dok kod odraslih samo 2 % (12).

Nakon metaboliziranja, lijekovi se iz tijela izlučuju putem bubrega i jetre. Eliminacija putem bubrega ovisi o brzini glomerularne filtracije (GFR) koja je kod novorođenčadi manja, a kod djece veća u usporedbi s GFR-om kod odraslih. Eliminacija putem jetre je aktivni proces koji

uključuje brojne transportere i do danas je u djece slabije istražena od eliminacije putem bubrega (11).

Pedijatrijska populacija je podijeljena na nekoliko podskupina koje obuhvaćaju razdoblje od rođenja do 18. godine života. Kod svih podskupina moguće su razlike u djelovanju i bioraspoloživosti lijekova u odnosu na odraslu populaciju, a to ovisi o prethodno opisanim procesima apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i eliminaciji lijeka (13).



Slika 1. Prikaz pedijatrijskih podskupina prema ICH smjernicama. Preuzeto iz: (13).

Podskupina nedonoščadi je vrlo heterogena skupina kod koje je potrebno uzeti u obzir brojne čimbenike, kao što su gestacijska dob prilikom rođenja i dob nakon rođenja, nezrelost renalnog i jetrenog sustava izlučivanja, vezanje na proteine plazme (posebice važno zbog bilirubina), prodiranje lijekova u središnji živčani sustav zbog nezrelosti krvno-moždane barijere te transdermalna apsorpcija (14).

Novorođenčad (0-27 dana) je razvojno zrelija od nedonoščadi, ali svejedno mnoge fiziološke i farmakološke razlike vrijede kao i za nedonoščad. Krvno-moždana barijera i dalje nije u

potpunosti razvijena te endogene tvari poput bilirubina lakše prolaze do središnjeg živčanog sustava i mogu uzrokovati toksičnost. Oralna primjena lijekova je manje predvidljiva nego kod starije djece. Hepatički i renalni sustav je nezreo i tijekom prvih nekoliko tjedana od rođenja brzo sazrijeva pa je potrebno prilagođavati dozu tijekom prvih tjedana života. Mnogi primjeri toksičnosti tijekom povijesti (npr. *gray baby syndrome*) nastali su upravo zbog ograničene eliminacije kod novorođenčadi (14).

Period od 28. dana do 23. mjeseca života razdoblje je brzog sazrijevanja središnjeg živčanog sustava, razvoja imunskog sustava i brzog rasta. Hepatički i renalni sustavi nastavljaju brzo sazrijevati, a oralna apsorpcija postaje predvidljivija. Do prve ili druge godine života, eliminacija mnogih lijekova mjerena u mg/kg čak i prelazi vrijednosti kod odraslih (14).

Kod djece u dobi od 2 do 11 godina većina puteva eliminacije lijekova je već zrela i eliminacija često nadmašuje onu kod odrasle populacije. Tijekom ovog razdoblja potrebno je pažljivo pratiti utjecaj lijeka na rast i razvoj djeteta te odrediti strategije za mjerenje utjecaja lijeka na dječji psihomotorni razvoj. Djeca u ovoj dobi postižu nekoliko važnih prekretnica u psihomotornom razvoju pa je potrebna pažnja prilikom primjene lijekova s djelovanjem na središnji živčani sustav. Nadalje, početak puberteta može biti vrlo varijabilan i kod djevojčica najčešće započinje ranije nego kod dječaka. Pubertet može utjecati na aktivnost enzima koji metaboliziraju lijekove pa će možda biti potrebne prilagodbe doze lijekova koji se doziraju prema tjelesnoj masi (14).

Razdoblje adolescencije od 12 do 18 godine života je razdoblje spolnog sazrijevanja te ga obilježava brzi rast i daljnji neurokognitivni razvoj. Lijekovi i bolesti koje odgađaju ili ubrzavaju početak puberteta mogu imati snažan utjecaj na rast i utjecati na konačnu visinu. Primjena

lijekova u ovoj dobi također može utjecati na spolne hormone i imati negativan utjecaj na razvoj (14).

Kako bi se prikupili potrebni podatci o upotrebi lijekova u svim podskupinama pedijatrijske populacije potrebno je provoditi klinička ispitivanja koja su donedavno bila izbjegavana u toj populaciji. Iz tog razloga, današnja farmakoterapija djece većinom nije temeljena na znanstveno utvrđenim činjenicama, već na principu pokušaja i pogrešaka (2).

Uzimajući u obzir da više od 70 % odobrenih lijekova nije ispitano niti odobreno za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji, pedijatrijska populacija s potpunim pravom nosi naziv terapijska siročad (1).

2. Cilj istraživanja

Cilj ovog rada je pružiti pregled Uredbe (EZ) br. 1901/2006 o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu u Europskoj uniji i njenog utjecaja na pedijatrijska klinička ispitivanja i na dostupnost lijekova za djecu te opisati regulativne okvire kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji.

3. Materijali i metode - Sustavni pregled saznanja o temi

Pri izradi specijalističkog rada pretraživane su mrežne stranice Europske agencije za lijekove (engl. European medicines agency, EMA), te je detaljno pregledana Uredba (EZ) br. 1901/2006 o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu u Europskoj uniji. Također su pregledane i baze podataka kao što su PubMed i Elsevier. Za pretraživanje korištene su ključne riječi “paediatric population”, “paediatric medicines”, “paediatric regulation”, “ paediatric clinical trials”, “paediatric investigation plan”. Pregledane su publikacije dobivene kao rezultat pretrage baza podataka s dostupnim cjelovitim tekstovima ili sažetcima.

3.1. Povijesni pregled ispitivanja kod dječje populacije

Prvi zapisi o dječjim bolestima potječu još iz razdoblja stare Grčke i Rima, dok se prva ispitivanja na djeci spominju tek u 18. stoljeću. Povijest testiranja na djeci složena je i često kontroverzna tema. Iako sudjelovanje djece u medicinskim istraživanjima ima dugu i raznoliku povijest, važno je napomenuti da se većina postupaka koji se sada smatraju neetičnim nekada smatrala standardnim postupkom (15).

Prvo dokumentirano ispitivanje na djeci bio je eksperiment Edwarda Jennera koji je ispitivao cjepivo protiv velikih boginja. Godine 1796. Jenner je napravio eksperiment na osmogodišnjem dječaku Jamesu Phippsu napravivši nekoliko površnih ogrebotina na dječakovoj ruci. Na ogrebotine je nanio tvar iz lezija ruke lokalne mljekarice zaražene kravljim boginjama, Sarahe Nelmes. Šest tjedana kasnije Jenner je uzeo zaraznu tvar iz lezija osobe zaražene boginjama i nanio ju na ogrebotine na dječakovoj ruci. Kako dječak nije razvio velike boginje, Jenner je vjerovao da je dokazao djelotvornost cijepljenja protiv velikih boginja (13). Iako je ovaj rad bio revolucionaran i spasio nebrojene živote, činjenica da je Jenner koristio djecu kao subjekte za testiranje bez njihova informiranog pristanka prema današnjim standardima bi se smatrala neetičnim (15,16).

Tek su kasnije u 19. stoljeću i početkom 20. stoljeća medicinska istraživanja na djeci postala sve češća, posebice u području javnog zdravstva. Istraživači su provodili ispitivanja o učincima cjepiva, antibiotika i drugih postupaka liječenja na djeci u sirotištima, bolnicama i školama. Djeca u sirotištima predstavljala su lako dostupnu populaciju za takva ispitivanja (17).

Osim toga, tijekom Drugog svjetskog rata nacistički doktori provodili su brojne eksperimente na ljudima među kojima je bilo i mnogo djece. Ispitivanja su dovela do boli, patnje, invaliditeta pa čak i smrti (15). Nakon suđenja doktorima koji su provodili ovakva ispitivanja,

kao odgovor na nehumane medicinske eksperimente na ljudima, objavljen je Nürnberški kodeks koji predstavlja skup etičkih načela za provođenje kliničkih ispitivanja. Ovaj kodeks služio je kao temelj za daljnji razvoj načela etičnosti za klinička ispitivanja (18).

Sedamdesetih godina prošlog stoljeća, niz skandala koji su uključivali neetičke istraživačke prakse doveo je pitanje testiranja na djeci u prvi plan javne svijesti. Najpoznatiji od njih bio je ispitivanje hepatitisa u Willowbrooku (engl. Willowbrook Hepatitis Study), u kojoj su djeca s mentalnim poremećajima namjerno zaražena virusom hepatitisa kako bi se proučavao tijek bolesti (17).

Ovo ispitivanje i druga slična njemu dovela su do uspostavljanja strožih etičkih smjernica za sva ispitivanja na ljudima, pa tako i djeci.

3.2. Uredba (EZ) br. 1901/2006 o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu

Liječenje pedijatrijske populacije lijekovima koji nisu odobreni za upotrebu u djece postaje sve veći problem zadnjih desetljeća. Do 2000. godine unutar Europske unije čak pedeset posto lijekova koji su se upotrebljavali kod djece nisu bili ispitani u toj populaciji, a osim što su bili ispitani samo kod odraslih, ponekad su bili ispitani i za različitu indikaciju (15). Nedostatak informacija o pedijatrijskoj upotrebi lijekova i primjerenih farmaceutskih formulacija za djecu mogu dovesti do neželjenih nuspojava ili pogrešnog doziranja lijekova u toj populaciji (19).

Uzimajući u obzir važnost kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji, Sjedinjene Američke Države i države Europske unije donijele su nekoliko zakonskih odredbi kako bi potaknule farmaceutske tvrtke na provođenje pedijatrijskih kliničkih ispitivanja (15).

Uredba (EZ) br. 1901/2006 o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu, koja je u Europskoj uniji stupila na snagu 26. siječnja 2007. godine, za cilj ima poboljšanje zdravlja djece u Europi olakšavajući razvoj i dostupnost lijekova za djecu u dobi od 0 do 18 godina (20).

Uredbom se žele osigurati visokokvalitetni, etički istraženi i pravilno odobreni lijekovi za djecu kao i poboljšati dostupnost informacija o upotrebi lijekova u pedijatrijskoj populaciji bez podvrgavanja djece nepotrebnim ispitivanjima ili odgađanja odobravanja lijekova za odrasle (20).

Europska Uredba o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu ima tri glavne inicijative čiji je cilj osigurati sigurne i djelotvorne lijekove za djecu: usvajanje poticaja za industriju, provedba obaveznog Plana pedijatrijskog razvoja lijeka (PIP) koji uzima u obzir sve dobne skupine i osnivanje Povjerenstva za pedijatriju (PDCO) (15).

Od stupanja gore navedene Uredbe na snagu, došlo je do značajnih promjena u regulativi pedijatrijskih lijekova unutar Europske Unije (20).

3.2.1. Razvoj pedijatrijske uredbe u EU

Europska komisija i Europska agencija za lijekove (EMA) poduzele su nekoliko koraka kako bi riješile problem nedostatka informacija o upotrebi lijekova kod djece. Europska komisija je 1997. godine organizirala okrugli stol na kojem su sudjelovali stručnjaci na području pedijatrije i pedijatrijskih lijekova, koji su zaključili da postoji potreba za jačanjem europskog zakonodavstva. Komisija je također podržala napore Međunarodne konferencije o harmonizaciji (engl. International Conference on Harmonisation, ICH) da potakne i olakša pravovremeni razvoj pedijatrijskih lijekova na međunarodnoj razini. Naknadno su ICH smjernice postale europske smjernice pod nazivom 'Note for guidance on clinical investigation

of medicinal products in the paediatric population' (ICH Topic E11) koje su na snazi od srpnja 2002. godine (19).

Direktiva 2001/20/EC o dobroj kliničkoj praksi za klinička ispitivanja koja je stupila na snagu u svibnju 2004. uzima u obzir specifičnosti provođenja kliničkih ispitivanja na djeci i utvrđuje kriterije za njihovu zaštitu u kliničkim ispitivanjima. U listopadu 2006. Europska komisija objavila je dokument "Ethical considerations for clinical trials performed in children – Recommendations of the Ad Hoc Group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use". Ovim dokumentom dane su preporuke o različitim etičkim aspektima kliničkih ispitivanja na djeci, s namjerom pridonosa njihovoj zaštiti kao sudionicima kliničkih ispitivanja, i omogućen je usklađen pristup kliničkim ispitivanjima u državama članicama Europske unije (19).

Vijeće ministara zdravstva je 14. prosinca 2000. godine usvojilo rezoluciju kojom se od Europske komisije traži izrada zakonodavnog prijedloga (uredbe) o pedijatrijskim lijekovima koji su se smatrali prioritetom javnog zdravstva (19).

U veljači 2002. godine Europska komisija objavila je konzultacijski rad pod nazivom "Better medicines for children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products". Ovaj dokument je bio prvi korak Komisije prema rješavanju problema (19).

29. rujna 2004. godine Europska komisija objavila je prvi prijedlog Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku uporabu. Nacrt uredbe je naknadno izmijenjen prema zahtjevima Europskog parlamenta sa sjednice od 7. rujna 2005. nakon čega je nacrt Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku uporabu išao na drugo čitanje u Europskom Parlamentu (19).

Uredbu je 1. lipnja 2006. prihvatio Europski parlament te je ona 27. prosinca 2006. objavljena u Službenom listu Europske unije. Uredba je stupila na snagu 26. siječnja 2007. godine (19).

Pedijatrijska uredba Europske unije danas uključuje Uredbu (EZ) br. 1901/2006 i izmjene i dopune Uredbe (EZ) br. 1902/2006 (20).

3.2.3. Povjerenstvo za pedijatriju

Povjerenstvo za pedijatriju (engl. Paediatric committee, PDCO) je multidisciplinarno znanstveno povjerenstvo Europske agencije za lijekove osnovano 2007. godine odgovorno za aktivnosti povezane s pedijatrijskim lijekovima i za poticanje razvoja takvih lijekova unutar Europske unije pružajući znanstvenu stručnost i definirajući pedijatrijske potrebe (21).

Povjerenstvo se sastoji od stručnjaka na području pedijatrije iz svih država članica Europske unije. Članovi PDCO-a definirani su Pedijatrijskom uredbom. PDCO se sastoji od članova i njihovih zamjena: pet članova iz Povjerenstva za medicinske proizvode za ljudsku upotrebu (engl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), jedan član za svaku državu članicu koja nije zastupljena u CHMP-u, tri člana izabrana od strane Europske komisije koja predstavljaju zdravstvene djelatnike te tri člana izabrana od strane Europske komisije koja predstavljaju udruge pacijenata. U slučaju odsutnosti pojedinog člana, zamjenik zastupa člana i ima pravo glasa (22).

Članovi se biraju na obnovljivi period od tri godine i među sobom biraju predsjednika također na vremenski period od tri godine. Popis članova javno je objavljen na mrežnim stranicama EMA-e (21,23).

PDCO igra ključnu ulogu u provedbi Pedijatrijske uredbe u Europskoj uniji, koja zahtijeva od farmaceutskih tvrtki da provode pedijatrijska klinička ispitivanja za određene lijekove i daje

poticaje za razvoj lijekova posebno za djecu. Glavna zadaća PDCO-a je procjenjivanje planova pedijatrijskog razvoja lijeka, odgode ili izuzeća istih. Povjerenstvo ocjenjuje planove pedijatrijskog razvoja lijeka (PIP) koje dostavljaju farmaceutske tvrtke, a koji ocrtavaju predložena klinička ispitivanja i razvojne planove za upotrebu lijeka u pedijatrijskoj populaciji. PDCO procjenjuje primjerenost predloženih planova pedijatrijskog razvoja lijeka i može zatražiti izmjene ili dodatna ispitivanja kako bi se osigurala visokokvalitetna ispitivanja primjerena potrebama djece (21,22).

Osim uloge u procjeni PIP-ova, PDCO ocjenjuje i rezultate dobivene provođenjem PIP-ova te procjenjuje usklađenosti zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet s prihvaćenim planom pedijatrijskog razvoja lijeka. Povjerenstvo također donosi mišljenja o kvaliteti, sigurnosti ili djelotvornosti lijekova za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji na zahtjev Povjerenstva za lijekove za ljudsku upotrebu (CHMP) ili regulatorne agencije za lijekove u državi članici Europske unije (21).

Dodatno, PDCO pruža znanstvene savjete farmaceutskim tvrtkama o razvoju pedijatrijskih lijekova i izradi dokumentacije u skladu s Uredbom o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu. Povjerenstvo pomaže i u razvoju smjernica i standarda za provođenje pedijatrijskih kliničkih ispitivanja te daje savjete o upotrebi lijekova u djece, što uključuje savjete o doziranju, primjeni i sigurnosti (21).

Općenito, PDCO igra ključnu ulogu u osiguravanju sigurnih i djelotvornih lijekova za djecu u Europi. Rad PDCO-a pomaže u rješavanju jedinstvenih problema razvoja lijekova za pedijatrijsku primjenu i osigurava da se pedijatrijska klinička ispitivanja provode prema najvišim standardima (21).

3.2.4. Plan pedijatrijskog razvoja lijeka

Plan pedijatrijskog razvoja lijeka (engl. paediatric investigation plan, PIP) opisuje program istraživanja i razvoja kojim se želi osigurati prikupljanje podataka nužnih za utvrđivanje uvjeta u kojima lijek može biti odobren za liječenje pedijatrijske populacije (22,24).

Plan pedijatrijskog razvoja lijeka opisuje vremenski raspored i predložene mjere za procjenu kvalitete, sigurnosti i djelotvornosti lijeka za različite dobne podskupine pedijatrijske populacije. Osim toga, ovakav plan treba opisivati sve mjere za prilagodbu formulacije lijeka kako bi njegova uporaba bila prihvatljivija, lakša, sigurnija ili djelotvornija za različite podskupine pedijatrijske populacije (22).

Farmaceutske tvrtke dužne su Povjerenstvu za pedijatriju Europske agencije za lijekove podnijeti na odobrenje Plan pedijatrijskog razvoja lijeka ne kasnije od završetka farmakokinetičkih ispitivanja na ljudima (25).

Prema Uredbi o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu, svi zahtjevi za odobrenje za stavljanje novih lijekova u promet moraju sadržavati rezultate ispitivanja opisanih u dogovorenom PIP-u, osim ako je drugačije definirano odlukom PDCO-a o odgodi ili izuzeću. Ovaj se zahtjev također primjenjuje kada nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet želi dodati novu indikaciju, farmaceutski oblik ili put primjene za lijek koji je već odobren u Europskoj uniji (24).

3.2.4.1. Izuzeće od Plana pedijatrijskog razvoja lijeka

U drugom poglavlju Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu opisane su odredbe o izuzećima vezane uz prikupljanje informacija o upotrebi lijeka u pedijatrijskoj populaciji. Člankom 11. definirano je da se izuzeće za određene lijekove ili skupine lijekova može odobriti ako dokazi upućuju na to da su oni vjerojatno nedjelotvorni ili nesigurni za pedijatrijsku

populaciji, ispitivana bolest ili stanje javlja se samo kod odraslih ili lijek ne nudi značajne terapijske prednosti nad postojećim terapijskim opcijama za pedijatrijske pacijente. Povjerenstvo za pedijatriju može donijeti mišljenje treba li se izuzeće odobriti za određeni proizvod ili možda čak za čitavu klasu proizvoda (22).

Podnositelji zahtjeva mogu podnijeti zahtjev za izuzeće za određeni proizvod, koje će Povjerenstvo za pedijatriju pregledati u roku od 60 dana. Europska agencija za lijekove vodi popis svih izuzeća koji je dostupan na njihovim mrežnim stranicama. U skladu s Uredbom, popis se mora redovito ažurirati (najmanje jednom godišnje). Povjerenstvo za pedijatriju u bilo kojem trenutku može zatražiti reviziju odobrenog izuzeća, a u slučaju opoziva izuzeća, regulatorni zahtjevi definirani Uredbom neće biti primjenjivi 36 mjeseci od datuma ukidanja izuzeća (22).

3.2.4.2. Odgoda Plana pedijatrijskog razvoja lijeka

Drugi odjeljak trećeg poglavlja Uredbe EU-a br. 1901/2006 navodi odredbe za odgodu početka ili završetka nekih ili svih mjera navedenih u planu pedijatrijskog razvoja lijeka (PIP). Članak 20. navodi da se zahtjev za odgodu može podnijeti istovremeno s podnošenjem PIP-a, a odluka o odobrenju odgode mora biti temeljena na znanstvenim i tehničkim razlozima ili na razlozima povezanim s javnim zdravstvom. Odgoda može biti prikladna kada ispitivanja u odraslih treba provesti prije ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji ili u slučaju kada će ispitivanje u pedijatrijskoj populaciji trajati dulje nego u odraslih. Povjerenstvo za pedijatriju može donijeti mišljenje u korist odgode početka ili završetka nekih ili svih mjera u PIP-u na vlastitu inicijativu ili na temelju zahtjeva podnositelja zahtjeva, ako su ispunjeni uvjeti navedeni u članku 20.

Mišljenje Povjerenstva za pedijatriju u korist odgode navodi vremenske rokove za pokretanje ili dovršetak dotičnih mjera (22).

3.2.4.3. Postupak podnošenja zahtjeva za PIP ili izuzeće

Uredba EU-a br. 1901/2006 navodi da se planovi pedijatrijskog razvoja lijeka trebaju podnijeti rano tijekom razvoja lijeka, na vrijeme za provođenje ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji, gdje je to prikladno, prije podnošenja zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet (25).

U skladu s člankom 16. Uredbe, vrijeme podnošenja ne smije biti kasnije od završetka farmakokinetičkih ispitivanja na zdravim ispitanicima ili bolesnicima, što se može podudarati s početkom ispitivanja podnošljivosti ili početkom ispitivanja faze II za odrasle. Vrijeme podnošenja zahtjeva ne može biti nakon početka ispitivanja faze III (potvrдна ispitivanja). Podnositelji zahtjeva mogu podnijeti zahtjev za razmatranje PIP-a tijekom ili čak prije početnih farmakokinetičkih studija kod odraslih. Podnošenje zahtjeva za PIP za novu djelatnu tvar tijekom potvrđnih ispitivanja ili ispitivanja faze III na odraslima ili nakon početka kliničkih ispitivanja na djeci vjerojatno će se smatrati neopravdanim (22).

Nakon podnošenja plana pedijatrijskog razvoja lijeka ili zahtjeva za izuzeće, Europska agencija za lijekove u roku od 30 dana od primitka zahtjeva mora provjeriti valjanost zahtjeva i dostavljene dokumentacije te pripremiti sažeti izvještaj za Povjerenstvo za pedijatriju. U slučaju da EMA zatraži dodatne informacije ili dokumente, rok od 30 dana se zaustavlja sve dok tražene informacije nisu dostavljene (22).

Nakon što Povjerenstvo za pedijatriju zaprimi predloženi Plan pedijatrijskog razvoja lijeka od EMA-e, počinje teći rok od 60 dana tijekom kojih trebaju donijeti mišljenje o tome hoće li predloženi plan osigurati prikupljanje podataka potrebnih za određivanje uvjeta prikladnih za

upotrebu lijeka u pedijatrijskoj populaciji ili nekoj od podskupina pedijatrijske populacije. Pri donošenju mišljenja, PDCO će također obratiti pažnju i na prikladnost predloženih formulacija za različite dobne skupine pedijatrijske populacije (22).

Tijekom 60-dnevnog razdoblja, Pedijatrijsko povjerenstvo od podnositelja zahtjeva može zatražiti izmjene plana, a u tom slučaju rok za donošenje konačnog mišljenja može biti produljen za najviše 60 dana. Navedeni rok počinje teći tek kada podnositelj dostavi tražene informacije ili izmijenjenu dokumentaciju (22).

Ako tijekom razmatranja predloženog Plana pedijatrijskog razvoja lijeka, PDCO zaključi da je lijek vjerojatno nedjelotvoran ili nesiguran za primjenu u pedijatrijskoj populaciji, da se ispitivana bolest ili stanje javlja samo kod odraslih ili lijek ne nudi značajne terapijske prednosti nad postojećim terapijskim opcijama za pedijatrijske pacijente, bit će doneseno negativno mišljenje, odnosno mišljenje o izuzeću (22).

Mišljenje PDCO-a, bilo ono pozitivno ili negativno (mišljenje o izuzeću ili odgodi), bit će dostavljeno podnositelju zahtjeva od strane EMA-e u roku od 10 dana. Podnositelj zahtjeva, u roku od 30 dana od dana primitka mišljenja, ima pravo zatražiti ponovno razmatranje mišljenja navodeći obrazloženje za isto. U slučaju da je zatraženo ponovno razmatranje, PDCO u roku od 30 dana mora izdati novo mišljenje koje potvrđuje ili mijenja prethodno mišljenje prilikom čega novo mišljenje postaje konačno (22).

3.2.4.4. Izmjene Plana pedijatrijskog razvoja lijeka

Ukoliko se nakon odobrenja Plana pedijatrijskog razvoja lijeka, naručitelj ispitivanja suoči s poteškoćama u provedbi koje čine plan neodgovarajućim ili neostvarivim, naručitelj može predložiti izmjene ili zatražiti odgodu ili izuzeće. PDCO ima 60 dana za pregledati predložene

izmjene ili zahtjev za odgodu ili izuzeće te izdati mišljenje o istom. Nakon izdavanja mišljenja PDCO-a primjenjuje se isti postupak kao i kod inicijalnog zahtjeva koji je opisan u prethodnom poglavlju (22,25).

3.2.5. Odobrenje za stavljanje u promet lijeka za pedijatrijsku primjenu

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka za pedijatrijsku primjenu (engl. Paediatric Use Marketing Authorisation, PUMA) je nova vrsta odobrenja definirana Uredbom koje pokriva indikaciju(e) i odgovarajuću(e) formulaciju(e) za lijekove razvijene isključivo za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji. PUMA se izdaje istim postupkom kao i ostala odobrenja za stavljanje lijekova u promet, ali se odnosi na lijekove koji već imaju odobrenje za stavljanje u promet, lijekove kojima je istekao patent ili lijekove razvijene specifično za uporabu kod djece. PUMA mora pratiti Plan pedijatrijskog razvoja lijeka odobrenog od strane PDCO-a, a zahtjev za PUMA-u treba sadržavati dokumentaciju koja podupire kvalitetu, sigurnost i djelotvornost primjene u pedijatrijskoj populaciji uključujući podatke o farmaceutskom obliku, putu doziranja te jačini lijeka u skladu s dogovorenim planom pedijatrijskog razvoja lijeka. Nakon odobrenja PUMA-e, farmaceutska tvrtka dobiva 10 godina tržišne ekskluzivnosti za određenu pedijatrijsku indikaciju. Tijekom tog razdoblja drugim je tvrtkama zabranjeno dobiti odobrenje za stavljanje u promet istog lijeka za istu indikaciju u pedijatrijskoj populaciji. U slučaju da lijek koji je već odobren za primjenu kod odraslih dobije PUMA-u, moguće je zadržati marketinško ime odgovarajućeg odobrenog lijeka za odrasle kako bi se iskoristila tržišna prepoznatljivost, a pri čemu se zadržava pravo na tržišnu zaštitu lijeka u skladu sa sustavom poticaja (22,27).

3.2.6. Poticaji za industriju

Još jedna od mjera kojom Europska unija potiče razvoj lijekova za djecu je sustav poticaja za farmaceutske tvrtke (26). Mjere poticaja opisane su u 3. poglavlju Uredbe u člancima 36-40 (22).

Prva opisana mjera je produljenje patenta ili certifikata o dodatnoj zaštiti za šest mjeseci ukoliko odobreni lijek u sažetku opisa svojstava lijeka ima opisane rezultate pedijatrijskih ispitivanja, čak i ako su ti rezultati negativni (22,26).

Druga mjera vezana je uz lijekove siročad (engl. *orphan drugs*) namijenjene pedijatrijskoj populaciji. Ukoliko zahtjev za stavljanje u promet uključuje rezultate svih ispitivanja provedenih u skladu s planom pedijatrijskog razvoja lijeka, ovom mjerom se desetogodišnja zaštita produžuje na dvanaest godina tijekom kojih se na tržište ne može staviti u promet sličan lijek za istu indikaciju (22,26).

Dodatno, za lijekove koji su već odobreni za uporabu kod djece, ali nisu zaštićeni patentom ili certifikatom o dodatnoj zaštiti, farmaceutske tvrtke mogu podnijeti zahtjev za odobrenje za stavljanja u promet lijeka za pedijatrijsku primjenu (PUMA). U slučaju odobrenja PUMA-e, farmaceutska tvrtka kao poticaj dobiva deset godina tržišne zaštite za taj lijek (22,26).

Osim toga, znanstveni savjet Europske agencije za lijekove i pomoć oko planova ispitivanja vezanih uz razvoj lijekova za pedijatrijsku upotrebu se ne naplaćuju farmaceutskim tvrtkama. Procjena PIP-a, zahtjeva za odgodu ili izuzeće od PIP-a te usklađenosti s dogovorenim PIP-od strane PDCO-a također je besplatna (22,26).

Mogući su i dodatni lokalni poticaji za potporu istraživanju, razvoju i dostupnosti pedijatrijskih lijekova (22,26).

Europska agencija za lijekove na svojim mrežnim stranicama objavljuje godišnja izvješća u kojima su navedene farmaceutske tvrtke koje su koristile sustave poticaja (26).

3.2.7. Zahtjevi nakon odobrenja za stavljanje u promet lijeka za pedijatrijsku primjenu

Pedijatrijska uredba propisuje da nositelj odobrenja nakon ishođenja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za pedijatrijsku indikaciju mora osigurati dostupnost proizvoda za uporabu u pedijatrijskih pacijenata u roku od dvije godine od datuma odobrenja ukoliko je taj lijek već dostupan na tržištu za upotrebu kod odraslih (22).

Za zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet koji uključuje pedijatrijsku indikaciju, zahtjeve za uključivanje pedijatrijske indikacije u postojeće odobrenje za stavljanje lijeka u promet i zahtjeve za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za pedijatrijsku primjenu, podnositelj zahtjeva mora detaljno navesti mjere koje će osigurati praćenje djelotvornosti i mogućih nuspojava za pedijatrijsku primjenu lijeka. Ako postoji poseban razlog za zabrinutost, nadležno tijelo može, kao uvjet za odobrenje za stavljanje u promet, zatražiti uspostavu sustava upravljanja rizikom ili dodatna ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet. Djelotvornost bilo kojeg sustava upravljanja rizikom i rezultati svih provedenih ispitivanja moraju biti uključeni u periodična izvješća o sigurnosti (22).

Osim toga, ako je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet koristio benefite iz sustava poticaja, a nakon isteka zaštite nositelj namjerava prekinuti stavljanje proizvoda na tržište, nositelj mora prenijeti odobrenje za stavljanje lijeka u promet ili dopustiti trećoj stranci pristup svojoj dokumentaciji o lijeku. O namjeri obustave stavljanja proizvoda na tržište nositelj mora obavijestiti EMA-u najmanje šest mjeseci unaprijed (22).

3.3 Klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji

Kako bi se prikupili potrebni podatci o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijekova potrebno je provoditi klinička ispitivanja (28). Kliničko ispitivanje je ispitivanje na ljudima namijenjeno otkrivanju ili potvrđivanju kliničkih, farmakoloških i/ili drugih farmakodinamičkih učinaka lijekova, utvrđivanju nuspojava lijekova u ispitivanju i/ili ispitivanju apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja ispitivanih lijekova s ciljem utvrđivanja neškodljivosti i/ili djelotvornosti (29).

Podatci o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijekova u pedijatrijskoj populaciji su često vrlo oskudni zbog čega se djeci daju lijekovi koji nisu ispitani ni odobreni za primjenu u toj populaciji (28). Zbog nedostatka dokaza o pedijatrijskoj upotrebi lijekova, propisivanje lijekova kod djece često se temelji na ekstrapolaciji podataka dobivenih u kliničkim ispitivanjima na odrasloj populaciji. Fiziološke razlike, razlike u farmakokinetičkom profilu i farmakodinamičkim karakteristikama lijeka između djece i odraslih dovode do toga da ekstrapolacija dostupnih podataka za odrasle često nije prikladna (15). Pravo djece na najvišu dostupnu razinu zdravlja koje je propisano Konvencijom o pravima djeteta ne može se ostvariti ako im se osigurava terapija koja se temelji na dokazima dobivenim u ispitivanjima provedenim na odraslim osobama (15).

Pedijatrijska klinička ispitivanja neophodna su kako bi se osigurali sigurni i djelotvorni lijekovi i medicinski proizvodi za upotrebu kod djece. Međutim, provođenje pedijatrijskih kliničkih ispitivanja zahtijeva posebna razmatranja zbog jedinstvenih fizioloških i psiholoških razlika pedijatrijske populacije. Smjernice Međunarodnog vijeća za harmonizaciju (ICH), zajedno s drugim resursima objavljenim od strane Europske agencije za lijekove, pružaju okvir za

provođenje etičkih i sigurnih kliničkih ispitivanja kod djece. Cjelokupni pristup provođenju kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji sličan je ispitivanju na odrasloj populaciji (31,32).

Klinička ispitivanja obično se sastoje od četiri uzastopne faze koje se često preklapaju. U ispitivanjima faze I određuje se početna sigurnost, doziranje i farmakokinetika predloženog liječenja na malom broju najčešće zdravih ispitanika. Faza II ima za cilj odrediti terapijsku djelotvornost liječenja i nastavlja procjenjivati kratkoročnu sigurnost nakon čega slijede ispitivanja faze III koja se provode na većem uzorku kako bi se utvrdila djelotvornost lijeka i moguće nuspojave. Faza III kliničkih ispitivanja (randomizirano kontrolirano ispitivanje) uspoređuje ispitivani lijek sa standardnim liječenjem, jednom od dostupnih djelotvornih terapijskih opcija ili placebo (28). Ukoliko su rezultati ispitivanja pozitivni, nakon ove faze se podnosi zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Faza IV kliničkih ispitivanja provodi se nakon stavljanja lijeka u promet i uključuje dugotrajno praćenje nuspojava (30).

Klinička ispitivanja faze I, čiji je cilj ispitati sigurnost i farmakokinetiku novog lijeka prvi put u ljudi, u pravilu se ne provode u pedijatrijskoj populaciji zbog nepoznatih rizika. Klinička ispitivanja faze II koja ispituju sigurnost i djelotvornost se ponekad provode u pedijatrijskoj populaciji, ali se pedijatrijska populacija uglavnom ne uključuje u ispitivanja lijekova sve dok se ne dokaže djelotvornost i sigurnost te prihvatljivost nuspojava u fazi III ispitivanja u odrasloj populaciji (28). Iz tog razloga se pedijatrijska ispitivanja lijekova odgađaju dok ispitivanja odraslih ne dosegne barem fazu III ispitivanja (15). Iako je cilj odgađanja ispitivanja na djeci zaštita od nepotrebne povrede, to također znači i kasniju dostupnost potencijalno korisnih lijekova (28).

Za teške bolesti kod djece i odraslih za koje ne postoji terapijskih opcija, klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji mogu započeti ranije tijekom razvojnog programa, kada se dobiju

podatci o sigurnosti i podnošljivosti kod odraslih (15). Za određene bolesti kao što su genetičke ili metaboličke bolesti povezane sa ranom smrću u djetinjstvu i koje nemaju analogiju s odraslima, klinička ispitivanja mogu započeti i u fazi I kod djece (15,30). Ispitivanja faze I mogu se provesti samo ako su dostupni odgovarajući preklinički podaci o sigurnosti i djelotvornosti iz ispitivanja na životinjama, modeliranja ili drugih prediktivnih studija (28). U nekim slučajevima razumno je čak i provesti farmakokinetička ispitivanja na odraslima prije započinjanja pedijatrijskih ispitivanja kako bi se prikupili početni podaci o sigurnosti (15).

Faza IV kliničkih ispitivanja, nakon stavljanja lijeka u promet, se često provodi u pedijatrijskoj populaciji jer su pedijatrijski podaci obično ograničeni u trenutku odobrenja lijeka zbog čega je naknadno praćenje nakon stavljanja lijeka u promet izuzetno važno. U nekim slučajevima, dugoročne studije praćenja mogu biti važne kako bi se utvrdili učinci određenih lijekova na rast i razvoj pedijatrijskih pacijenata. Naknadno praćenje i/ili dugoročna ispitivanja praćenja mogu pružiti informacije o sigurnosti i djelotvornosti za određene podskupine pedijatrijske populacije ili dodatne informacije za cijelu pedijatrijsku populaciju (14).

Kao i kod kliničkih ispitivanja na odraslima, ispitivanja provedena na djeci također bi trebala uključivati sve mjere za izbjegavanje pristranosti. Nezaslijepljena i/ili nekontrolirana ispitivanja za dokazivanje djelotvornosti podložna su povećanoj pristranosti i treba ih izbjegavati kad god je to moguće (31).

Ciljevi ispitivanja, dizajn, metodologija, statistička razmatranja te organizacija kliničkog ispitivanja moraju biti detaljno opisani Planom ispitivanja. Plan također treba sadržavati informacije o uključnim i isključnim kriterijima, krajnjim točkama ispitivanja, metodi regrutiranja, prikupljanju podataka i metodama analiza te detaljne kriterije za prekid ispitivanja (30).

Nacrt samog kliničkog ispitivanja ovisi o cilju ili ciljevima ispitivanja i znanstvenim pitanjima na koja treba odgovoriti. Uz odabir dobne(ih) skupine(a) djece koja(e) će biti uključena(e) u ispitivanje, posebnu pozornost treba obratiti na uključivanje (i moguće otkrivanje) određenih etničkih podskupina ili podskupina s određenim genetskim karakteristikama (npr. nedostatak G6PDH). Genetske varijacije mogu dovesti do značajnih razlika u metabolizmu lijekova, kliničkom odgovoru na lijekove te očekivanim nuspojavama (31).

Prilikom provođenja ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji potrebno je obratiti pažnju i na prikladnost dozirnih oblika ispitivanim dobnim skupinama. Plan kliničkog ispitivanja treba sadržavati opis korištenih dozirnih oblika i formulacija. Prilikom pisanja plana ispitivanja važno je konzultirati se s ljekarnikom kako bi se odredio najprikladniji oblik i formulacija za pedijatrijske bolesnike, uzimajući u obzir njihovu dob. Ključno je osigurati da izbor pomoćnih tvari u formulaciji odgovara dobnoj skupini uključenoj u ispitivanje. Određene pomoćne tvari poput benzilnog alkohola treba izbjegavati u formulacijama za novorođenčad zbog kontraindikacija. Kako bi se povećala sigurnost i rizici sveli na najmanju moguću mjeru, potrebno je koristiti dozirne oblike primjerene dobi kako bi se spriječile nuspojave, invazivni postupci primjene (kao što su intramuskularne injekcije), opasnosti od gušenja za malu djecu s velikim tabletama i mogućnost pogrešnog doziranja. Kad god je to moguće, treba koristiti pedijatrijske formulacije, a priprema takvih formulacija treba biti u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse. Plan ispitivanja i/ili Dosje o ispitivanom lijeku trebaju sadržavati jasne upute o upotrebi, pripremi i čuvanju ispitivanog lijeka, a u nekim slučajevima je potrebno provesti ispitivanja kako bi se dokazala bioekvivalencija s već odobrenim farmaceutskim oblikom dostupnim na tržištu (32).

Nadalje, veličina uzorka ispitivanja koje se provodi na djeci trebala bi biti što manja, ali dovoljno velika da se dokaže odgovarajuća djelotvornost s dovoljnom statističkom snagom (30).

Uključivanje bolesnika u pedijatrijska ispitivanja je teže nego u ispitivanja koja se provode u odrasloj populaciji zbog čega većina pedijatrijskih ispitivanja ima malu veličinu uzorka. Mala veličina uzorka, heterogenost odgovora na liječenje kod djece kao i rijetkost odrađenih ishoda pridonose nedovoljnoj snazi ispitivanja, a takva ispitivanja pružaju nepouzdanu rezultate i troše resurse (28).

Općenito postoji oklijevanje od uključivanja djece u klinička ispitivanja od strane liječnika i roditelja zbog straha od štetnosti koje bi neispitano liječenje moglo uzrokovati. Stavovi roditelja o uključivanju djece su različiti. Roditelji su često zabrinuti da ispitivači imaju sukob interesa i da im zdravlje djeteta nije prioritet te da će njihovo dijete biti „pokusni kunić“. Međutim, roditelji navode i neke pozitivne strane uključivanja vlastite djece u klinička ispitivanja koje uključuju povećanu altruističnu želju da pomognu budućoj djeci, mogućnost pristupa novim terapijama te veći pristup zdravstvenim radnicima i medicinskim informacijama i bolju medicinsku skrb za njihovo dijete, susret s drugim roditeljima u sličnoj situaciji i osjećaj nade kada ne postoje dostupne djelotvorne terapije. Osjećaj nade može objasniti općenito visoke stope uključivanja u ispitivanja u neonatološka i onkološka ispitivanja u dječjoj dobi (28).

3.3.1. Etička razmatranja

Off-label, odnosno uporaba lijekova izvan odobrene indikacije u pedijatrijskoj populaciji ponekad je potrebna kod liječenja djece (u nedostatku lijekova za koje postoje jasni dokazi o

djelotvornosti i sigurnosti), ali je dokaz potrebe za kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskoj populaciji. Ova populacija čini posebno ranjivu skupinu zbog čega su potrebne dodatne mjere kako bi se zaštitila prava djece i rizici sveli na najmanju moguću mjeru (33).

Odluka bolesnika o uključivanju u kliničko ispitivanje mora biti u potpunosti dobrovoljna i donesena nakon što je je bolesnik obaviješten o svim aspektima kliničkog ispitivanja koji su važni za donošenje odluke. Budući da maloljetnici zakonski ne mogu dati pristanak za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju, informirani pristanak mora biti dobiven od roditelja ili zakonskog zastupnika. Bez obzira na to, djeca moraju sudjelovati u procesu pristanka zajedno s roditeljem/zakonskim zastupnikom na način prilagođen dobi djeteta (31,32).

Uključivanje bolesnika u bilo kakvo ispitivanje, pa tako i pedijatrijsko, ne smije biti poticano bilo kakvim financijskim sredstvima kako se ne bi utjecalo na dobrovoljnu odluku o uključivanju u ispitivanje. Jedina financijska naknada za sudjelovanje ispitanika smije biti naknada za troškove putovanja za posjete bolnici predviđene planom ispitivanja koje isplaćuje naručitelj ispitivanja. Opis naknada, kao i maksimalni iznos naknade, mora biti definiran u informiranom pristanku te odobren od strane nadležnog etičkog povjerenstva (31,32).

Koliko god ispitivanja bila važna za dokazivanje ili opovrgavanje djelotvornosti liječenja, ispitanici su izloženi velikom riziku zbog primjene nedovoljno istraženih lijekova. Tijekom razvoja pedijatrijskog plana ispitivanja, predviđeni broj ispitanika mora biti što manji, ali s druge strane dovoljno velik da dokaže djelotvornost ispitivanog liječenja. Tjelesnu i emocionalnu bol treba spriječiti što je više moguće, a kad je ona neizbježna, potrebno ju je odgovarajuće liječiti. To zahtijeva procjenu i redovito praćenje intenziteta fizičke boli i stresa prema smjernicama i validiranim ljestvicama prikladnim dobi i stanju, osobito kod nedonoščadi, novorođenčadi i male djece koja se ne mogu verbalno izraziti. Također je

potrebno uzeti u obzir i razlike u odgovoru na bol, strah i uznemirenost između djece pogođene akutnim i kroničnim bolestima. Tolerancija na bol raste s godinama. Kako bi se smanjili rizici, ispitivači i ispitivačko osoblje moraju biti obučeni za rad s djecom i imati iskustvo u proučavanju pedijatrijske populacije, uključujući procjeni i upravljanju potencijalnim nuspojavama (15,31,32).

Informacije koje se mogu dobiti u manje ranjivoj populaciji koja može dati izjavu o pristanku ne smiju se dobivati u ranjivijoj populaciji ili u onoj u kojoj pacijenti ne mogu dati pojedinačni pristanak. Ispitivanja u hendikepiranoj ili institucionaliziranoj pedijatrijskoj populaciji trebala bi biti ograničena na bolesti ili stanja koja se uglavnom ili isključivo nalaze u tim populacijama ili situacije u kojima bi se očekivalo da će bolest ili stanje u tih pedijatrijskih pacijenata promijeniti farmakokinetiku ili farmakodinamička djelovanja lijeka (33).

Etička prihvatljivost kliničkih ispitivanja temelji se na procjeni omjera koristi i rizika. U takvoj procjeni treba uzeti u obzir težinu stanja ili bolesti koja se proučava te dobrobiti, rizike i teret alternativnih oblika liječenja. Prema Uredbi o kliničkim ispitivanjima, ako postoje znanstveni razlozi za očekivati da će pedijatrijski ispitanici od sudjelovanja u ispitivanju imati izravnu korist, tada bi koristi ispitivanja trebale nadmašiti rizike i teret, a ako se očekuje samo neka korist, tada ispitivanje treba imati samo minimalne rizike i nositi minimalne terete u usporedbi sa standardnim liječenjem (32).

Iako je replikacija sastavni dio znanstvenog procesa i ponekad je neophodna, nepotrebno ponavljanje kliničkih ispitivanja na djeci smatra se neetičnim. Duplikacija ispitivanja može se izbjeći tako da informacije dobivene u ispitivanjima budu dostupne naručiteljima ispitivanja i javnosti, kao što je navedeno u članku 41. Uredbe o pedijatrijskim lijekovima i članku 81.

Uredbe o kliničkim ispitivanjima kojima je definirano da sažetak rezultata ispitivanja mora biti javno dostupan u roku od 6 mjeseci od završetka ispitivanja (32).

3.3.1.1. Informirani pristanak

Informirani pristanak, prema Uredbi o kliničkim ispitivanjima, definiran je kao slobodno i dobrovoljno izražavanje ispitanikove volje da sudjeluje u određenom kliničkom ispitivanju, nakon što je obaviješten o svim aspektima kliničkog ispitivanja koji su relevantni za odluku o sudjelovanju ili, u slučaju maloljetnika i nesposobnih subjekata, ovlaštenje ili suglasnost njihovog zakonski imenovanog predstavnika da ih uključi u kliničko ispitivanje (34).

Prije uključivanja u kliničko ispitivanje potrebno je od ispitanika i/ili roditelja/zakonskog zastupnika prikupiti pisani informirani pristanak. Proces informiranog pristanka provodi ispitivač ili njegova zamjena, a informacije o ispitivanju moraju biti pružene usmeno i pismeno u obliku informiranog pristanka koji se potpisuje i datira od strane ispitivača, ispitanika i/ili roditelja. Informirani pristanak mora biti prilagođen za roditelje i djecu te mora biti kratak, razumljiv i prilagođen dobi, a mora sadržavati detaljne informacije o ispitivanju uključujući moguće rizike i koristi te pregled pretraga. Ispitanicima i roditeljima mora se dati dovoljno vremena da razmisle o odluci bez pritiska (32).

Pedijatrijski ispitanici u pravilu ne mogu dati informirani pristanak te zbog toga ovise o svojim roditeljima/zakonskim skrbnicima koji preuzimaju odgovornost za njihovo uključivanje u klinička ispitivanja. Potpuni informirani pristanak treba dobiti od roditelja/zakonskog skrbnika u skladu s lokalnim propisima, ali bez obzira na to sve ispitanike treba u najvećoj mogućoj mjeri informirati o ispitivanju jezikom i terminima koje razumiju. Kada je prikladno, ispitanici bi trebali pristati na uključivanje u ispitivanje (dob za pristanak odredit će etičko povjerenstvo ili

biti u skladu s lokalnim zakonskim zahtjevima). Ispitanici odgovarajuće intelektualne zrelosti trebali bi osobno potpisati i datirati izjavu o pristanku koja je prilagođena dobi ispitanika. U svim slučajevima, ispitanike treba upoznati sa svojim pravima da odbiju sudjelovanje ili da se povuku iz ispitivanja u bilo kojem trenutku (33).

Od roditelja se očekuje da djeluju u najboljem interesu svog djeteta i stoga im je povjerena odgovornost za davanje dopuštenja ili suglasnosti za uključivanje djeteta u kliničko ispitivanje. Ovisno o nacionalnim zakonskim zahtjevima, informirani pristanak za uključivanje maloljetnog ispitanika mora potpisati jedan ili dva roditelja. Primjerice, u SAD-u ispitivanja koja uključuju minimalan rizik ili koja pružaju izgleda za dobrobit za pojedino dijete zahtijevaju pristanak samo jednog roditelja, dok je za sve druge kategorije ispitivanja potrebno dopuštenje oba roditelja. Često je izražena zabrinutost hoće li roditelji uvijek djelovati u najboljem interesu svoje djece. Međutim, ako nema neopravdanih financijskih poticaja za sudjelovanje i ako im se pruži dovoljno informacija za donošenje informiranog izbora, može se očekivati da će djelovati u najboljem interesu svoje djece (15).

U Republici Hrvatskoj, Središnje etičko povjerenstvo (SEP) je nadležno za davanje mišljenja u postupku davanja odobrenja za kliničko ispitivanje lijeka i/ili medicinskog proizvoda. Prema smjernicama SEP-a, suglasnost za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju namijenjenom maloljetnicima naziva se Izjava o pristanku. Izjave o pristanku potrebno je razdvojiti po dobi i prilagoditi tekst dobi s obzirom da isti dokument ne može biti primjeren za sve dobne skupine. Prema smjernicama, izjavu o pristanku je potrebno razdvojiti na sljedeće dobne skupine: 4 - 7, 8 - 10, 11 - 15, 16 - 18 godina (35).

Izjava o pristanku za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju za djecu u dobi od 4 do 7 godina te u dobi od 8 do 10 godina starosti mora sadržavati jednostavne slikovne prikaze s jednostavnim

objašnjenjima pri čemu je i veličina slova točno definirana. Font slova ne smije biti manji od 20 za djecu u dobi od 4 do 7 godina i manji od 16 za djecu u dobi od 8 do 10 godina (35).

Za djecu u dobi od 11 do 15 godina starosti te djecu u dobi od 16 do 17 godina starosti Izjava o pristanku za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju treba biti pisana na uobičajen način nešto jednostavnijim jezikom (35).

U Republici Hrvatskoj za uključivanje pedijatrijskih ispitanika u klinička ispitivanja, dovoljno je da informirani pristanak potpiše samo jedan roditelj, a u slučaju da dijete nema roditelje već skrbnika, odnosno, zakonskog zastupnika onda informirani pristanak potpisuje skrbnik/zakonski zastupnik (35).

Važno je napomenuti da roditelji/zakonski zastupnici mogu povući pristanak u bilo kojem trenutku i odbiti daljnje sudjelovanje u ispitivanju bez navođenja razloga za povlačenje pristanka prilikom čega valja naglasiti da to neće utjecati na daljnje pružanje zdravstvene zaštite ispitaniku. Maloljetnik koji je sposoban formirati mišljenje i koji sudjeluje u procesu informiranog pristanka također treba biti obaviješten o pravu da odustane od ispitivanja, a njegova odluka se mora poštivati. Bilo kakav prigovor maloljetnika tijekom ispitivanja ne smije se zanemariti, a ispitivač je dužan procijeniti jesu li oni dio očekivanog tereta ili za to pojedino dijete doživljeni teret premašuje očekivani teret (npr. uznemirenost ili strah) (32).

Treba uložiti sve napore da se razumiju i poštuju razlike u mišljenjima između maloljetnika i roditelja/zakonskog zastupnika. Ako i nakon razumnih napora da se postigne konsenzus, maloljetnik i roditelji/zakonski zastupnik još uvijek nisu složni oko sudjelovanja, neslaganje bilo koje strane je odlučujuće. Sporazum maloljetnika nije dovoljan da bi se omogućilo sudjelovanje, jer ga uvijek treba dopuniti informirani pristanak roditelja/zakonskog zastupnika (32).

3.3.1.2. Smanjenje rizika i tereta za djecu

Klinička ispitivanja nose razne rizike i terete za ispitanike koje je potrebno detaljno procijeniti prilikom ocjene plana ispitivanja i provođenja kliničkog ispitivanja. Interes djeteta uvijek treba prevladati nad interesima znanosti i društva (32).

Rizik je definiran kao vjerojatnost i opseg štete predviđene u kliničkom ispitivanju, dok je teret subjektivno opterećenje koje utječe na ispitanika, roditelje i obitelj, zbog sudjelovanja u kliničkom ispitivanju te određenih postupaka i pretraga koji uzrokuju bol, nelagodu, strah, poremećaje njihovog života i osobnih aktivnosti ili drugih neugodnih iskustava. Tereti i rizici mogu biti psihološki, fizički ili sociološki (32).

Klinička ispitivanja moraju biti osmišljena na način da uključuju što manje boli, nelagode, straha ili bilo koje druge štete koju je moguće predvidjeti. Svi postupci u ispitivanju koji mogu uzrokovati rizik ili teret moraju biti opravdani i detaljno opisani planom ispitivanja. Ponavljanje invazivnih pretraga može biti bolno i zastrašujuće stoga plan ispitivanja mora biti osmišljen i prilagođen pedijatrijskoj populaciji (32).

Teret treba procijeniti na temelju veličine, trajanja i ponavljanja tijekom provođenja ispitivanja. Budući da je veličina tereta uglavnom subjektivno iskustvo, može ju biti teško procijeniti. Čimbenici kao što su dob, prethodna iskustva i okolnosti mogu utjecati na varijabilnost odgovora na bol, nelagodu i strah između djece. U procjeni treba uzeti u obzir i teret koji doživljavaju roditelji i obitelj. Fizičku i emocionalnu bol treba spriječiti i svesti na najmanju moguću mjeru te djelotvorno liječiti kada je ona neizbježna. Prednost treba dati neinvazivnim postupcima kad god je to moguće. Prije pretrage ili postupka maloljetniku treba jasno opisati i objasniti pretragu primjereno njegovoj dobi. Ustanove u kojima se provode ispitivanja bi trebale biti prikladne za skrb o djeci, a osoblje bi trebalo biti osposobljeno i

podučeno za rad s djecom. Odvajanje djeteta od roditelja ili poznatih osoba treba izbjegavati kad god je to moguće te se treba pobrinuti o djetetovoj potrebi za utjehom i umirivanjem. Općenito, rizici i tereti za dijete tijekom ispitivanja moraju biti kontinuirano procjenjivani kako bi se osigurala dobrobit ispitanika (32).

Opis i obrazloženje svih pretraga, postupaka, testova i volumena uzorkovanja krvi moraju biti definirani Planom kliničkog ispitivanja. Trebalo bi uložiti napore da se smanji broj testova i istraživanja korištenjem naprednih tehnika, osiguravajući da odabrane vrste testova odgovaraju dobi i/ili tjelesnoj težini (ili površini tijela) ispitanika. Kad god je to moguće, treba razmotriti alternativne vrste uzoraka za farmakokinetičke i farmakodinamičke studije kao što su urin ili slina, a mogu se razviti i nove metode za prikupljanje uzoraka. Prilikom provođenja testova krvi i tkiva preporuča se koristiti mikrovolumene i mikrotestove kad god su dostupni ili ih razviti ako je potrebno. Odluka da se ne koriste mikrotestovi treba biti obrazložena u planu ispitivanja. Zahvate koji mogu uzrokovati bol ili opterećenje za ispitanike potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru primjenom mjera prevencije boli poput lokalne anestezije, a vrijeme izvođenja ovih zahvata treba, što je više moguće, uskladiti s dnevnim aktivnostima ispitanika (32).

Kao i u svakom kliničkom ispitivanju, sigurnost se mora stalno ocjenjivati i pratiti, a nuspojave uvijek pravovremeno prijavljivati. Sigurnost pedijatrijskih ispitanika je posebno važna uzimajući u obzir veću ranjivost ove populacije. Međutim otkrivanje nuspojava kod djece može biti posebno komplicirano zato što bi djeca mogla pokazati djelovanja koja dosad nisu viđena kod odraslih, s posljedicom nepredvidivih manifestacija. Osim toga, novorođenčad i mala djeca nemaju mogućnost priopćiti svoje simptome te se reakcija kod njih ne može lako otkriti. Nadalje, neke metode za otkrivanje nuspojava nisu validirane u djece, što ovu procjenu čini

teškom i nepreciznom. Posljedica ovog može biti s jedne strane propušteno otkrivanje nuspojave ili s druge strane (češće) pretjerano tumačenje simptoma kao nuspojava i naknadno povlačenje pacijenata iz ispitivanja (36).

3.3.1.3. Javna dostupnost podataka o pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima

Od ožujka 2011. godine, Europska agencija za lijekove omogućuje javnosti pristup informacijama o kliničkim ispitivanjima na djeci (i odraslima) putem javnog sučelja Registra kliničkih ispitivanja Europske unije (European Union Clinical Trials Register - EU CTR). EU CTR temelji se na informacijama iz EudraCT-a, europske baze koja sadrži podatke o svim kliničkim ispitivanjima koja su se provodila na europskom ekonomskom području (EEA) od 1. svibnja 2004. EudraCT baza sadrži informacije o svim ispitivanjima provedenim na djeci bilo gdje u svijetu ako je ispitivanje dio dogovorenog plana pedijatrijskog razvoja lijeka (PIP) i ako ga financira nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i uključuje pedijatrijsku uporabu lijeka koji ima odobrenje za stavljanje u promet u Europskoj uniji (37).

Putem EU CTR-a dostupne su informacije o glavnim elementima plana ispitivanja te sažetak rezultata ispitivanja nakon njegovog završetka (37).

Osim toga, u skladu s člankom 45. Uredbe (EZ) br. 1901/2006 o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu, Europska agencija za lijekove dužna je objaviti informacije i o starijim kliničkim ispitivanjima završenim prije 2007. godine za lijekove koji imaju odobrenje za stavljanje u promet unutar Europske unije. Podatci o ovim ispitivanjima su također dostupni putem Registra kliničkih ispitivanja Europske unije (37).

3.3.2. Zakonska regulativa kliničkih ispitivanja u Europskoj uniji i proces odobravanja kliničkih ispitivanja

U posljednje vrijeme došlo je do značajnih promjena u zakonskoj regulativi kliničkih ispitivanja u Europskoj uniji. Klinička ispitivanja u Europskoj uniji i europskom ekonomskom području (EEA) regulirana su Uredbom o kliničkim ispitivanjima (Uredba (EU) br. 536/2014) koja je stupila na snagu 31. siječnja 2022. Nova Uredba zamjenjuje Direktivu 2001/20/EZ o usklađivanju zakonodavstava i drugih propisa država članica koji se odnose na provedbu dobre kliničke prakse prilikom provođenja kliničkih ispitivanja lijekova za ljudsku uporabu koja je bila na snazi od 2003. godine. Novom Uredbom o kliničkim ispitivanjima predviđeno je trogodišnje prijelazno razdoblje tijekom kojeg će biti valjane i nova Uredba, ali i stara Direktiva o kliničkim ispitivanjima. Nakon stupanja nove uredbe na snagu, naručitelji su tijekom jednogodišnjeg prijelaznog razdoblja mogli birati hoće li podnijeti zahtjev za novo kliničko ispitivanje u EU/EEA u skladu s Direktivom o kliničkim ispitivanjima ili prema novoj Uredbi o kliničkim ispitivanjima (CTR). Od 31. siječnja 2023. svi zahtjevi za odobrenje provođenja novih kliničkih ispitivanja, pa tako i pedijatrijskih, koja se provode u barem jednoj državi članici Europske unije, moraju biti podneseni putem Informacijskog sustava kliničkih ispitivanja (engl. Clinical Trials Information System - CTIS), dok će se ispitivanja u tijeku i dalje moći provoditi prema Direktivi. U slučaju da je završetak postojećih ispitivanja predviđen nakon 30. siječnja 2025., i ta ispitivanja će trebati biti prebačena u CTIS portal prema novoj Uredbi (38).

U prošlosti su naručitelji ispitivanja morali podnijeti zahtjeve za klinička ispitivanja zasebno nacionalnim regulativnim nadležnim tijelima i etičkim povjerenstvima u svakoj zemlji kako bi se ishodilo odobrenje za provođenje kliničkog ispitivanja bez kojeg ono ne može započeti u pojedinoj zemlji. Uvođenjem nove Uredbe podnosi se jedan zahtjev putem CTIS-a za sve zemlje Europske unije koje sudjeluju u ispitivanju prilikom čega jedna od zemalja preuzima

ulogu države izvjestiteljice i koordinira evaluaciju zahtjeva i ostale države članice. Time bi se trebao olakšati i ubrzati proces odobravanja kliničkih ispitivanja unutar Europske unije (39).

Svrha nove Uredbe o kliničkim ispitivanjima je poticanje inovacija i istraživanja u EU i olakšavanje provođenja većih kliničkih ispitivanja u više država članica EU/EEA zemalja (38).

Osim toga, Uredbom se povećava transparentnost informacija o kliničkim ispitivanjima i osiguravaju visoki standardi sigurnosti za sve sudionike kliničkih ispitivanja u EU (38).

3.4. Utjecaj Uredbe (EZ) br. 1901/2006 na pedijatrijske lijekove u Europskoj uniji

Europska agencija za lijekove je u listopadu 2017. godine objavila desetogodišnje izvješće o implementaciji Uredbe (EZ) br. 1901/2006 o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu koje ukazuje na porast odobrenih lijekova za djecu u mnogim terapijskim područjima u posljednjih desetak godina, a najviše na područjima reumatologije i zaraznih bolesti. Međutim, mali napredak je postignut u bolestima koje pogađaju samo djecu ili kod bolesti kod kojih su vidljive biološke razlike između odraslih i djece te rijetkih bolesti (20).

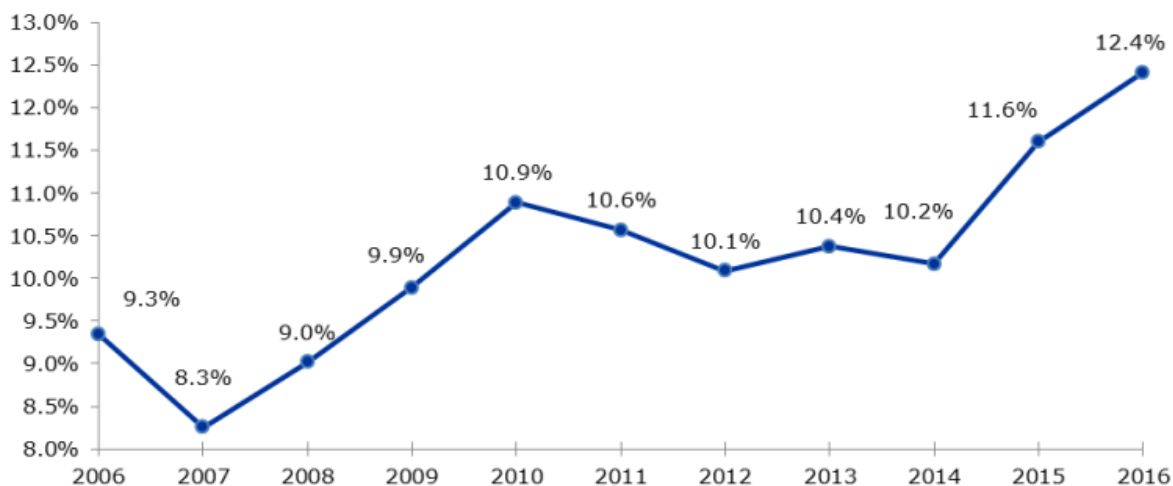
Od stupanja Uredbe na snagu, u razdoblju od 2007. do 2016. godine, odobreno je 267 novih lijekova za primjenu u pedijatrijskoj populaciji te su u Europskoj uniji odobrena 43 nova farmaceutska oblika primjerena upotrebi kod djece (40).

Uz proširenje indikacija i odobrenje novih lijekova, ključno je i prikupljanje podataka o primjeni lijekova u djece jer ti podatci pružaju vrijedne uvide u sigurnosne profile, upozorenja i kontraindikacije kojima se proširuju informacije o primjeni lijekova u pedijatrijskoj populaciji. Podatci jasno pokazuju značajan napredak u dostupnosti takvih informacija u vidu dodatka novih rezultata ispitivanja i ažuriranja sažetaka opisa svojstava lijekova (40).

Prije stupanja Uredbe na snagu 2007. godine, farmaceutske tvrtke provele su veliki broj pedijatrijskih ispitivanja za odobrene lijekove koji nisu bili dostavljeni regulativnim agencijama. To uključuje oko 19 000 izvješća o završenim ispitivanjima za oko 1 000 djelatnih tvari, koja su u skladu s člankom 45. Uredbe, dostavljena EMA-i za lijekove odobrene centraliziranim i nacionalnim postupcima. Do kraja 2015. godine provedene su 62 procjene prema članku 45. za lijekove odobrene centraliziranim postupkom i 2219 procjena za lijekove odobrene na nacionalnoj razini. To je rezultiralo s približno 140 ažuriranja sažetaka opisa svojstava lijeka i 16 novih pedijatrijskih indikacija, uključujući područja u kojima pedijatrijski lijekovi prethodno nisu bili odobreni što ne bi bilo moguće bez dostupnosti ovih prethodno nekorisćenih podataka (40).

Osim toga, odluke EMA-e o planovima pedijatrijskog razvoja lijeka (PIP) te informacije o pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima u tijeku i završenim ispitivanjima postale su javno dostupne što daje smjernice za razvoj novih lijekova te sprječava dupliciranje ispitivanja (40).

Tijekom prvog desetljeća novog pedijatrijskog zakonodavstva, došlo je do primjetnog povećanja broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja. Sveukupno, postotak kliničkih ispitivanja koja su uključivala djecu u usporedbi sa svim kliničkim ispitivanjima po godini porastao s 9,3 % u 2006. na 12,4 % u 2016. godini (40).



Prikaz 2. Postotak pedijatrijskih kliničkih ispitivanja od ukupnog broja ispitivanja tijekom godina. Preuzeto iz (40).

Osim porasta samog broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja, značajno je da su u više od četvrtinu svih dogovorenih PIP-ova uključena klinička ispitivanja za novorođenčad koja je do tada bila posebno zanemarena pedijatrijska podskupina. Ovo se uključivanje često događalo na zahtjev Povjerenstva za pedijatriju jer su farmaceutske tvrtke rijetko predlagale ispitivanja u ovoj dobnoj skupini. Broj novorođenčadi planiranih za uključivanje u ispitivanja učitana u bazu podataka EudraCT povećao se više od 40 puta između dva uspoređena razdoblja, s 470 u razdoblju 2007. – 2009. na više od 19 900 u razdoblju 2014. – 2016 (40).

Do kraja 2016. Povjerenstvo za pedijatriju donijelo je 950 mišljenja o suglasnosti PIP-ova, odobrivši izuzeća od provođenja pedijatrijskih ispitivanja u 33 % slučajeva. Nadalje, dogovoreno je 169 PIP-ova za lijekove siročad (engl. *orphan drugs*), a došlo je i do povećanja broja PIP-ova za rijetke bolesti. Osim toga, Europska agencija za lijekove (EMA) pružila je znanstvene savjete o pedijatrijskom razvoju u 799 postupaka (40).

Iako se pozitivan utjecaj Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu u promicanju razvoja pedijatrijskih lijekova očituje kroz broj dogovorenih planova pedijatrijskih istraživanja (PIP), pedijatrijskih kliničkih ispitivanja i novih lijekova za djecu, iskustva stečena tijekom deset godina od implementacije nove Uredbe pomažu identificiranju potencijalnih područja za poboljšanje. Tako je primijećeno da sami poticaji nisu toliko djelotvorni. Na primjer, odobrenje za stavljanje u promet u pedijatrijskoj uporabi (PUMA) uvedeno je kako bi se potaknula pedijatrijska klinička ispitivanja lijekova bez patenta koji su relevantni za djecu, ali samo su dvije PUMA-e odobrene (41).

Osim toga, EMA ima ovlasti odobriti odgode za završetak ili početak specifičnih ispitivanja ili mjera uključenih u PIP kako bi se izbjegla kašnjenja u dobivanju odobrenja za stavljanje u promet za odrasle pacijente. U praksi je otprilike 90 % PIP-ova za nove lijekove dogovorenih u 2016. uključivalo odgode, dok je preostalih 10 % bilo za stanja koja pogađaju isključivo djecu ili za lijekove prvenstveno namijenjene djeci, poput određenih cjepiva (41).

Iako se odgode općenito smatraju razumnim pristupom za sprječavanje kašnjenja odobrenja lijekovima za odrasle, trenutno postoji ponovna procjena prakse odobravanja odgoda na dulje razdoblje nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet, osobito u situacijama u kojima je malo vjerojatno da će podaci iz drugih skupina pacijenata biti relevantni. Trebalo bi razmotriti kraća razdoblja odgode kako bi se izbjeglo odgađanje pristupa djece i novorođenčadi lijekovima (41).

Od srpnja 2007. do prosinca 2016. EMA je zaprimila 843 godišnja izvješća o odgođenim mjerama za pedijatrijska ispitivanja nakon što je lijek odobren za odrasle. Otprilike 44% ovih izvješća je pokazalo da dogovoreni PIP ne napreduje kako je prvotno planirano, a najznačajniji izazov bila je regrutacija ispitanika, koja je bila navedena u 37,5% svih izvješća. Također su

identificirani problemi povezani s odobrenjima za provođenje kliničkih ispitivanja od strane nacionalnih nadležnih tijela, uključujući odbijanje (8,5% izvješća) (41).

Nadalje, Uredbom je propisano da kada se bolest ili stanje javlja samo kod odraslih, EMA mora odobriti izuzeće za bilo koji lijek namijenjen liječenju toga stanja. To je dovelo do nepoželjnih posljedica, posebice na području pedijatrijske onkologije. Budući da se mnogi karcinomi, koji su česti u odraslih, ne javljaju kod djece (npr. rak dojke, pluća, prostate) ili nose različite nazive u pedijatrijskoj onkologiji, EMA je morala odobriti izuzeće za te lijekove iako bi mehanizam djelovanja mogao potencijalno biti koristan i za liječenje specifičnih vrsta karcinoma koji se javljaju u dječjoj dobi. Analiza je otkrila da je od 73 lijeka za koje je bilo primjenjivo izuzeće, 68% imalo potencijalnu korist u pedijatriji (41).

4. Rasprava

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti mnogih lijekova koji se koriste kod djece iznenađujuće su oskudni. Činjenica jest da djeca rastu i sazrijevaju što njihovu populacijsku skupinu čini raznolikom u potrebama i biološkim karakteristikama. Upravo zbog toga je pedijatrijska populacija podijeljena na nekoliko podskupina koje obuhvaćaju razdoblje od rođenja do 18. godine života što razvoj pedijatrijskih lijekova čini složenijim procesom. Unatoč tome što lijekovi za ljudsku upotrebu moraju proći opsežna ispitivanja prije stavljanja na tržište kako bi se osigurala kvaliteta, sigurnost i djelotvornost za ciljanu populaciju, mnogi lijekovi koji se trenutno primjenjuju kod djece uopće nisu ispitani u toj populaciji. Kao rezultat toga, lijekovi primjenjivani kod djece mogu biti nedjelotvorni ili nose nepoznate štetne nuspojave. Podatci pokazuju da se između 50 % i 70 % lijekova upotrebljava kod djece *off-label*, što znači da upotreba u pedijatrijskoj populaciji nije temeljena na dokazima.

Liječnici se često oslanjaju na vlastita iskustva prilikom propisivanja i davanja lijekova djeci, a ne na podatke dostupne u sažecima opisa svojstava lijekova temeljene na rezultatima kliničkih ispitivanja. Osim toga, često nedostaju i farmaceutske formulacije prikladne za djecu, zbog čega su pedijatri primorani prilagođavati lijekove za odrasle mijenjajući doze ili oblike, npr. usitnjavanjem tableta za odrasle. Ovakva upotreba lijekova za odrasle nosi brojne rizike koji uključuju pogrešno doziranje lijekova, nedjelotvornost liječenja i brojne nuspojave kod djece.

Iako je u prošlosti razvoj pedijatrijskih lijekova bio neadekvatan, u novije vrijeme postoji široko prihvaćeno mišljenje da djeca trebaju imati pristup lijekovima koji su posebno razvijeni i istraženi za njihovu upotrebu. Potrebna su bolja i relevantnija klinička ispitivanja u djece kako bi se povećalo znanje o učincima lijekova i spriječile nuspojave.

Nekoliko je čimbenika pridonijelo zanemarivanju razvoja pedijatrijskih lijekova tijekom godina. Etička zabrinutost dovela je do uvjerenja da se djecu ne treba uključivati u klinička ispitivanja, ali s vremenom je postalo jasno da djeca zaslužuju istu razinu zdravstvene zaštite kao i bilo koja druga dobna skupina, uključujući propisivanje lijekova temeljeno na dokazima. Ekonomski razlozi su također igrali ulogu u zanemarivanju pedijatrijske populacije jer tvrtke nisu bile voljne proaktivno ulagati u ovaj sektor.

Same tržišne snage pokazale su se nedostatnima za poticanje razvoja lijekova za pedijatrijsku upotrebu i odgovarajućih kliničkih ispitivanja usmjerenih na specifičan razvoj i odobrenje za stavljanje u promet lijekova za pedijatrijsku populaciju. Zbog sve većeg problema nedostatka pedijatrijskih lijekova diljem svijeta, vlasti su počele uvoditi zakonske odredbe kako bi potaknule farmaceutske tvrtke na razvoj lijekova za pedijatrijsku upotrebu. Zakonodavne intervencije smatrale su se neophodnima kako bi se preokrenuli dotadašnji negativni trendovi dostupnosti pedijatrijskih lijekova.

Kako bi se riješio ovaj problem u Europskoj uniji, razvijena je Uredba (EZ) br. 1901/2006 o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu koja je stupila na snagu 26. siječnja 2007. Uredba je razvijena kroz proces konzultacija i rasprava koji je trajao nekoliko godina, a inspirirana je sličnim razvojem događaja u Sjedinjenim Američkim Državama kasnih 1990-ih.

Uredba (EZ) br. 1901/2006 o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu uspostavlja okvir poticaja i obveza za farmaceutske tvrtke kako bi se potaknuo razvoj primjereno ispitanih, odobrenih i formuliranih lijekova za djecu. Kako bi se to postiglo Uredbom je uvedena obaveza podnošenja tzv. Plana pedijatrijskog razvoja lijeka Europskoj agenciji za lijekove čime se razvoj lijeka za pedijatrijsku upotrebu uključuje u cjelokupni razvojni proces. Plan pedijatrijskog razvoja lijeka (PIP) je program istraživanja i razvoja koji osigurava prikupljanje podataka potrebnih za

odobrenje lijeka za liječenje djece. PIP opisuje vremenski raspored i mjere za procjenu kvalitete, sigurnosti i djelotvornosti lijeka za različite dobne skupine djece.

Uredbom je također definirano i osnivanje multidisciplinarnog znanstvenog Povjerenstva za pedijatriju, PDCO-a, odgovornog za aktivnosti vezane uz pedijatrijske lijekove u Europskoj uniji. Glavna zadaća PDCO-a je procjena planova pedijatrijskog razvoja lijekova (PIP) koje dostavljaju farmaceutske tvrtke te ocjena rezultata dobivenih iz PIP-ova. PDCO također pruža znanstvene savjete farmaceutskim tvrtkama o razvoju pedijatrijskih lijekova i daje smjernice o upotrebi lijekova u djece.

Osim toga, uspostavljen je i sustav poticaja koji bi dodatno trebao potaknuti farmaceutske tvrtke na razvoj pedijatrijskih lijekova.

Uvođenjem prethodno navedenih mjera, Uredbom se žele osigurati visokokvalitetni, etički istraženi i pravilno odobreni lijekovi za djecu u Europskoj uniji i poboljšati dostupnost informacija o upotrebi lijekova u pedijatrijskoj populaciji bez podvrgavanja djece nepotrebnim ispitivanjima ili odgađanja odobravanja lijekova za odrasle.

Klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji su ključna kako bi se prikupili neophodni podatci o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijekova kod djece. Unatoč tome, klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji su donedavno bila izbjegavana. Razlog tome su veliki troškovi ispitivanja, poteškoće u dizajnu ispitivanja za pedijatrijsku populaciju, dugo vrijeme potrebno za dovršetak ispitivanja, dugotrajni procesi odobravanja provođenja ispitivanja, jedinstvena etička pitanja te procjena rizika i koristi kod onih koji sami ne mogu dati pristanak. Zahvaljujući Uredbi, klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji postala su obvezna za sve lijekove koji bi se vjerojatno koristili u liječenju djece za koje se traži novo odobrenje za stavljanje u promet ili izmjena odobrenja za stavljanje u promet.

Dostupni podatci i analize pokazuju da je Uredba, u prvih deset godina od stupanja na snagu, imala značajan utjecaj na razvoj pedijatrijskih lijekova u Europskoj uniji. Od 2007. do 2016. odobreno je više od 260 novih lijekova za pedijatrijsku uporabu, uključujući nova odobrenja za stavljanje u promet i indikacije, a mnogi od njih povezani su sa zahtjevima Uredbe. Broj odobrenih planova pedijatrijskog razvoja lijeka (PIP) u 2017. premašio je 1000. Nadalje, evaluacije pedijatrijskih ispitivanja završenih prije uvođenja Uredbe (prema članku 45.) pomogle su ojačati postojeće dokaze i dopuniti dostupne informacije o pedijatrijskim lijekovima.

U posljednjem su desetljeću zahvaljujući Uredbi učinjeni značajni pomaci u pogledu dostupnosti lijekova za djecu u određenim terapijskim područjima. Reumatologija i zarazne bolesti navode se kao područja u kojima je postignut značajan napredak. Međutim, ti pozitivni pomaci nisu dio strateškog plana, već su često povezani s napretkom na tržištu za odrasle budući da većina PIP-ova proizlazi iz istraživačkih i razvojnih programa za odrasle. U slučajevima bolesti koje pokazuju biološke razlike između odraslih i djece ili pogađaju isključivo djecu, mehanizam uspostavljen Uredbom nailazi na izazove. Osim toga, primijećeno je i da sustavi poticaja nisu bili često korišteni od strane farmaceutskih tvrtki.

5. Zaključak

Pedijatrijska populacija značajno se razlikuje od odrasle populacije prema farmakokinetici i farmakodinamici lijekova pa se pri propisivanju lijekova djecu ne može gledati kao male odrasle ljude. Klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji su ključna kako bi se prikupili neophodni podatci o sigurnosti i djelotvornosti lijekova u toj populaciji.

Kako bi se riješio problem nedostataka lijekova za pedijatrijsku upotrebu, Europska agencija za lijekove potaknula je razvoj Uredbe koja je stupila na snagu 26. siječnja 2007. godine. Utjecaj Uredbe na razvoj pedijatrijskih lijekova je bio značajan jer je time razvoj pedijatrijskih lijekova integriran u cjelokupni razvojni proces lijeka. Iz socioekonomske perspektive, Uredba je imala pozitivne rezultate, ukazujući na vrijednost izravnih ulaganja u poboljšanje dostupnosti pedijatrijskih lijekova. Kombinacija obaveza i sustava poticaja za farmaceutske tvrtke pokazala se djelotvornom u usmjeravanju razvoja lijekova za pedijatrijsku upotrebu, iako je primijećeno da je korištenje sustava poticaja tijekom deset godina od uvođenja Uredbe bilo ograničeno.

Od stupanja Uredbe na snagu zabilježen je porast pedijatrijskih ispitivanja i novoodobrenih lijekova za pedijatrijsku upotrebu što pridonosi smanjenju tzv. *off-label* upotrebe lijekova kod djece. Međutim, ovi pozitivni rezultati nisu ravnomjerno raspoređeni u svim terapijskim područjima jer su farmaceutske tvrtke više koncentrirane na terapijska područja koja su usklađena s prioritetima istraživanja kod odraslih, a ne kod djece. U slučaju rijetkih bolesti ili stanja jedinstvenih za pedijatrijsku populaciju još uvijek nije ostvaren velik terapijski napredak.

Prvo desetljeće provedbe Pedijatrijske uredbe, donijelo je i uspjehe i izazove u razvoju pedijatrijskih lijekova te su stečena vrijedna iskustva. U desetogodišnjem izvješću Europske agencije za lijekove identificirana su i područja za moguća poboljšanja. Primjerice, trebalo bi

poraditi na razvoju lijekova za zanemarena područja, poput neonatologije i onkologije. Osim toga, treba uložiti napore kako bi se spriječila kašnjenja u dovršavanju planova pedijatrijskih istraživanja lijekova (PIP) nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet kod odraslih. Također bi se trebalo olakšati provođenje i poticanje pedijatrijskih kliničkih ispitivanja na razini Europske unije i na nacionalnoj razini jer i dalje postoje poteškoće u provođenju pedijatrijskih kliničkih ispitivanja. Postoji mogućnost da će u budućnosti biti potrebne promjene u zakonodavstvu i smjernicama kako bi se unaprijedio razvoj pedijatrijskih lijekova.

6. Literatura

1. Toma M, Felisi M, Bonifazi D, Bonifazi F, Giannuzzi V, Reggiardo G, de Wildt S, Ceci A, TEDDY European Network of Excellence for Paediatric Research. Paediatric Medicines in Europe: The Paediatric Regulation-Is It Time for Reform? *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:593281. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.593281>. Pristupljeno 6. svibnja 2023.
2. Marcel J. Casavant, Jill R. K. Griffith. *Pediatric Pharmacotherapy Part 1: The History of Pediatric Drug Therapy: Learning from Errors, Not Trials*. Medscape. 2010. Dostupno na: https://www.medscape.com/viewarticle/726236_1. Pristupljeno 14. svibnja 2023.
3. Ballentine C: Taste of Raspberries, Taste of Death The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident. *FDA Consumer Magazine*, 1991.
4. World Health Organization. Contaminated pediatric syrups: A major public health risk in low- and middle-income countries. 2022. Dostupno na: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/substandard-and-falsified/n6_2022_contaminated-pediatric-syrups_en.pdf?sfvrsn=e8e0175c_6. Pristupljeno 6. svibnja 2023.
5. World Health Organization. Investigation of acute kidney injury in children in Indonesia: Results and regulatory actions. 2023. Dostupno na: <https://www.who.int/indonesia/news/detail/01-03-2023-investigation-of-acute-kidney-injury-in-children-in-indonesia--results-and-regulatory-actions>. Pristupljeno 30. kolovoza 2023.
6. Umar TP. Plan for Protecting Our Children from Diethylene glycol/Ethylene glycol-associated Acute Kidney Injury. *Iberoam J Med* 2023;5(3):96-98.

7. Vargesson N. Thalidomide-Induced Teratogenesis: History and Mechanisms. Birth Defects Research (Part C) 2015;105:140-156.
8. Mullhall A, de Louvois J, Hurley R. Chloramphenicol toxicity in neonates: its incidence and prevention. Br Med J 1983;287:1424-1427.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Neonatal deaths associated with the use of benzyl alcohol—United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982;31(22):290-291.
10. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. Br J Clin Pharmacol 2015;79(3):395-404.
11. Eidelman C, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetic considerations when prescribing in children. Int J Pharmacokinet 2016;1:1: 69-80.
12. Strolin Benedetti M, Whomsley R, Baltes EL. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2005;1(3), 447-471.
13. Schmidt S. Strategies for pediatric clinical trials and drug development. 2021. Dostupno na: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/11/strategies-for-pediatric-clinical-trials-and-drug#citation>. Pristupljeno 14. svibnja 2023.
14. International Council for Harmonization. ICH harmonised guideline. Addendum to ICH E11: Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. E11 (R1), final version. 2017. Dostupno na: https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf. Pristupljeno 14. svibnja 2023.
15. Bavdekar SB. Pediatric clinical trials. Perspect Clin Res 2013;4(1):89-99.
16. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2005;18(1):21-5.

17. Susan E. Lederer. Children as Guinea Pigs: Historical Perspectives. Account Res 2003;10:1, 1-16.
18. Shuster, E. Fifty Years Later: The Significance of the Nuremberg Code. N Engl J Med 1997;337(20):1436-1440.
19. European Medicines Agency. The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation. 2007. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-paediatric-initiative-history-paediatric-regulation_en.pdf. Pristupljeno 20. svibnja 2023.
20. European Medicines Agency. Paediatric Regulation. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines/paediatric-regulation>. Pristupljeno 20. svibnja 2023.
21. European Medicines Agency. Paediatric Committee (PDCO). Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/paediatric-committee-pdco>. Pristupljeno 20. svibnja 2023.
22. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. 2006. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32006R1901&qid=1621344437946>. Pristupljeno 20. svibnja 2023.
23. European Medicines Agency. Rules of procedure of the Paediatric Committee (PDCO). 2021. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/pdco-rules-procedure_en.pdf. Pristupljeno 20. svibnja 2023.

24. European Medicines Agency. Paediatric investigation plans. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans>. Pristupljeno 21. svibnja 2023.
25. European Medicines Agency. Paediatric investigation plans: questions and answers. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans/paediatric-investigation-plans-questions-answers#1.-applying-for-a-pip,-waiver-or-deferral-section>. Pristupljeno 21. svibnja 2023.
26. European Medicines Agency. Paediatric-use marketing authorisations. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/paediatric-medicines/paediatric-use-marketing-authorisations>. Pristupljeno 21. svibnja 2023.
27. European Medicines Agency. Rewards and incentives for paediatric medicines. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/rewards-incentives-paediatric-medicines>. Pristupljeno 21. svibnja 2023.
28. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PH. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79(3):357-369.
29. Pravilnik o kliničkim ispitivanjima lijekova i dobroj kliničkoj praksi. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2015_03_25_534.html. Pristupljeno 27. svibnja 2023.
30. Naka F, Strober B, Shahriari M. Clinical Trials: Kids are not just little people. *Clin Dermatol* 2017; 35(6):583-593.
31. ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS CONDUCTED WITH THE PAEDIATRIC POPULATION. Recommendations of the ad hoc group for the

development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.

2008. Dostupno na: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/ethical_considerations_en_0.pdf. Pristupljeno 27. svibnja 2023.

32. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors.

Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use.

Revision 1. 2017. Dostupno na: https://health.ec.europa.eu/system/files/2018-02/2017_09_18_ethical_considerations_with_minors_0.pdf. Pristupljeno 27. svibnja 2023.

33. European Medicines Agency. NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION (CPMP/ICH/2711/99). 2001.

Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/e-11-clinical-investigation-medicinal-products-paediatric-population-step-5_en.pdf.

Pristupljeno 27. svibnja 2023.

34. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive

2001/20/EC. 2014. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>. Pristupljeno 27. svibnja 2023.

35. HALMED. Detaljne upute podnositeljima zahtjeva, verzija 2. Dostupno na:

https://www.halmed.hr/fdsak3inFsk1Kfa/ostale_stranice/Detaljne-upute-podnositeljima-zahtjeva-verzija-2.pdf. Pristupljeno 27. svibnja 2023.

36. Chiaruttini G, Felisi M, Bonifazi D. Challenges in Paediatric Clinical Trials: How to Make It Feasible. The Management of Clinical Trials. InTech, 2018. Dostupno na:

<http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.72950>. Pristupljeno 27. svibnja 2023.

37. European Medicines Agency. Paediatric clinical trials. Dostupno na:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-clinical-trials>. Pristupljeno 10. lipnja 2023.
38. European Medicines Agency. Clinical Trials Regulation. Dostupno na:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation>. Pristupljeno 10. lipnja 2023.
39. Tenti E, Simonetti G, Bochicchio MT, Martinelli G. Main changes in European Clinical Trials Regulation (No 536/2014). *Contemp Clin Trials Commun* 2018;11:99-101. Pristupljeno 10. lipnja 2023.
40. European Medicines Agency. 10-year Report to the European Commission: General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. 2017. Dostupno na: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-06/paediatrics_10_years_ema_technical_report_0.pdf. Pristupljeno 10. lipnja 2023.
41. Tomasi PA, Egger, GF, Pallidis C, & Saint-Raymond A. Enabling Development of Paediatric Medicines in Europe: 10 Years of the EU Paediatric Regulation. *Pediatr Drugs* 2017;19(6): 505-513.

