Pregled zakonodavstva za pedijatrijske lijekove

Knežević, Erna

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:141164

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET
I
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

Erna Knežević

PREGLED ZAKONODAVSTVA ZA PEDIJATRIJSKE LIJEKOVE

Diplomski rad

Akademska godina: 2017./2018.

Mentor:
izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić

Split, studeni 2018.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

Znanstveno područje:	Biomedicinske znanosti
Znanstveno polje:	Farmacija
Nastavni predmet:	Farmaceutsko zakonodavstvo
Tema rada	je prihvaćena na ___ sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na ___ sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i ___ sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta
Mentor:	izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić
Pomoć pri izradi:	Doris Rušić, mag. pharm., izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić

PREGLED ZAKONODAVSTVA ZA PEDIJATRIJSKE LIJEKOVE

Erna Knežević, 99

Sažetak: Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja je pregledati zakone i poticaje na klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji odabranih država i usporediti ih s brojem kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji III. faze financiranih od industrije, kao i udio pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze zadnjih deset godina. **Materijal i metode:** Sastavljen je usporedni pregled zakonodavstva i poticaja na klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji dvadeset država različite razvijenosti i EU. Pregledane su publikacije i smjernice regulatornih agencija pojedine države te znanstvene publikacije i publikacije stručnih organizacija koje se bave problematikom razvitka lijekova za pedijatrijsku populaciju. Za odabrane države napravljen je pregled broja pedijatrijskiih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihovog udjela u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije registriranih u bazi clinicaltrials.gov u razdoblju 2008.-2017.godine. **Rezultati:** Najčešće usvojeni poticaji za razvoj lijekova u pedijatrijskoj populaciji su SPC ili višegodišnja patentna zaštita. Razvijeno zakonodavstvo zajedno sa sustavom obveza za provođenje istih imaju EU, SAD i Švicarska. Razvijene države imaju strogo regulirano zakonodavstvo i formirane poticaje za pedijatrijska klinička ispitivanja, dok se ista često izvode u nerazvijenim državama zbog lakoće njihova provođenja. U EU, Japanu i Švicarskoj su uočeni trendovi porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja nakon uvođenja inicijativa za provođenje istih. **Zaključci:** Postoje nejednakosti u stupnju reguliranosti obveze provođenja kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji među državama. Nije utvrđena povezanost udjela pedijatrijskih u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze i stupnja regulacije obveza i poticaja za provođenje pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u pojedinoj državi. Najčešći propisi koji reguliraju provođenje istih su smjernice ICH, smjernice Dobre proizvođačke prakse i smjernice EU.

Ključne riječi: klinička ispitivanja, pedijatrijska populacija, zakonodavstvo

Rad sadrži: 76 stranica, 24 slike, 3 tablice, 90 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. doc. dr. sc. Joško Božić - predsjednik
2. prof. dr. sc. Darko Modun - član
3. izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić - član-mentor

Datum obrane: 14. studenog 2018.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Teslina 10 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 1.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Splitu, Croatia

Scientific area:	Biomedical sciences
Scientific field:	Pharmacy
Course title:	Pharmaceutical legislation
Thesis subject	was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no.___ as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no.___ and Faculty Council of School of Medicine, session no.___
Mentor:	Siniča Tomić, Ph.D., Associate Professor
Technical assistence:	Doris Rušić, MPharm., Siniša Tomić, Ph.D., Associate Professor

REVIEW OF LEGISLATION FOR PEDIATRIC MEDICINES

Erna Knežević, 99

Summary: Objectives: The aim of this study was to review the laws and incentives for clinical trials in pediatric population of selected countries and compare them to the number of phase III clinical trials in pediatric population funded by the industry, as well as the percentage of phase III. pediatric clinical trials in the total number of phase III clinical trials, both funded by the industry, in the last ten years. **Material and Methods:** A comparative review was conducted of legislation and incentives for clinical trials in pediatric population of twenty differently developed countries and the EU. Publications and guidelines of the country's legislative agencies, as well as the scientific publications and publications of professional organizations dealing with the development of drugs for the pediatric population have been reviewed. Furthermore, number of phase III pediatric clinical trials and their percentage in the total number of phase III clinical trials, funded by the industry and registered at clinicaltrials.gov for the period from 2008th to 2017th was calculated for countries included in the study. **Results:** The incentives for clinical trials in pediatric population that have been adopted by most countries included in the study were a supplementary protection certificate or a multi-year data exclusivity. The EU, the USA and Switzerland have developed legislation for clinical trials in pediatric population, along with the system of obligations for their implementation. Highly developed countries have strictly regulated legislations and incentives for clinical trials in pediatric population. However, underdeveloped countries are prefered for conducting pediatric clinical trials because of the ease of their conducting. In EU, Japan and Switzerland there was an increase in the number of pediatric clinical trials after forming incentives for conducting them. **Conclusions:** This study identified inequalities in the level of regulations and obligations to conduct clinical trials on pediatric population among the countries included in the study. No consistent relation between phase III pediatric clinical trials in the total number of phase III clinical trials and the incentives for conducting clinical trials among the countries included in the study has been established. The most common legislations that govern clinical trials in pediatric population are ICH Guidelines, Good Manufacturing Practice Guidelines and EU Guidelines.

Key words: clinical trials, pediatric population, legislation

Thesis contains: 76 pages, 24 figures, 3 tables, 90 references

Original in: Croatian

Defence committee:

1. Joško Božić, Ph.D., Assistant Professor — chair person
2. Darko Modun Ph.D., Full Professor — member
3. Siniša Tomić, Ph.D. Associate professor — supervisor

Defence date: November 14th 2014

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposed in Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Teslina 10 and Library of School of Medicine, Šoltanska 1.

SADRŽAJ

1.UVOD 1
1.1. Pedijatrijska populacija kao „terapijska siročad“ 4
1.2. Etika ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji 5
1.2.1. Izvješće iz Belmonta – osvrt na pedijatrijsku populaciju 6
1.2.2. Informirani pristanak u pedijatrijskim ispitivanjima 6
1.3. ICH smjernica E11: Kliničko ispitivanje lijekova u pedijatrijskoj populaciji 7
1.4. Razvoj pedijatrijskog zakonodavstva u Europskoj uniji (EU) 9
1.4.1. Direktiva 2001/20/EC, članak 4. Klinička ispitivanja na maloljetnicima 10
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 12
2.2. Hipoteza 13
3. MATERIJAL I METODE 14
4. REZULTATI 17
4.1. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Europskoj uniji 18
4.2. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u SAD-u 20
4.3. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Japanu 23
4.4. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Australiji 25
4.5. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Kanadi 26
4.6. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Švicarskoj 28
4.7. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Norveškoj 29
4.8. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Rusiji 30
4.9. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Turskoj 32
4.10. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Crnoj Gori 33
4.11. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Srbiji 34
4.12. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Brazilu 35
4.13. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Argentini 36
4.14. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Kini 37
4.15. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Indiji 38
4.16. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Maleziji 40
4.17. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji na Tajlandu i Filipinima 41
4.18. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Egiptu 43
4.19. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Keniji 44
4.20. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Južnoafričkoj Republici 45

5. RASPRAVA 47
6. ZAKLJUČCI 52
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 54
8. SAŽETAK 63
9. SUMMARY 65
10. ŽIVOTOPIS 67

ZAHVALA

Zahvaljujem svim svojim profesorima i kolegama na podršci iskazanoj tijekom studija.

Posebnu zahvalu uputila bih svom mentoru izv. prof. dr. sc. Siniši Tomiću na ukazanom povjerenju, mentorstvu i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Osobito zahvaljujem i Doris Rušić, mag. pharm., na svesrdnoj pomoći i usmjeravanju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Hvala Josipi Bukić, mag. pharm., za svu podršku tijekom studija.

Hvala i gđi. Antoniji Banić, univ. mag. pharm. na prenesenom znanju i strpljenju tijekom mojih početaka u ljekarništvu.

Veliko hvala dragim prijateljima za sve prelijepe zajedničke trenutke provedene na fakultetu i izvan njega.

Na koncu, hvala i mojim roditeljima na razumijevanju i potpori tijekom cijelog studija.

POPIS KRATICA

ALIMS – Agencija za lijekove i medicinske proizvode Srbije

ANMAT – Argentinska nacionalna agencija za hranu, lijekove i medicinske proizvode (engl. *National Administration of Food, Drugs and Medical Technology*)

ANVISA – Brazilska nacionalna agencija za zdravstveni nadzor (port. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*)

CALIMS – Agencija za lijekove i medicinske proizvode Crne Gore

CD-P-PH – Europski odbor za lijekove i farmaceutsku skrb (engl. *European Comittee on Pharmaceuticals and Pharmaceutical Care*)

CDSCO – Indijsko središnje kontrolno tijelo za lijekove (engl. *Central Drugs Standard Control Organization*)

CFDA – Kineska agencija za hranu i lijekove (engl. *China Food and Drug Administration*)

CGSB – Kanadski odbor za opće standarde (engl. *The Canadian General Standards Board*)

CIHR – Kanadski institut za zdravstveno ispitivanje (engl. *Canadian Institute for Health Research*)

CONEP – Brazilsko nacionalno povjerenstvo za etiku kliničkih ispitivanja (port. *Comissão Nacional de Ética em Pesquisa*)

DCGI – (engl. *the Drugs Controller General of India*)

DPMH – Američki odjel za zdravlje djece i majki (engl. *The Division of Pediatric and Maternal Health*)

EDA – Egipatska uprava za lijekove (engl. *Egyptian Drug Authority*)

EMA – Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)

Enpr-EMA – Pedijatrijska mreža za klinička ispitivanja Europske unije (engl. *European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency*)

EU – Europska unija (engl. *European Union*)

EudraCT – Europska baza podataka (engl. *European Clinical Trials Database*)

EU CTR – Registar kliničkih ispitivanja Europske unije (engl. *European Union Clinical Trials Register*)

ex tempore – priprema magistralnog pripravka pred samu primjenu

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

ICH – Međunarodna konferencija za usklađivanje (engl. *International Conferention od Harmonisation*)

JACHRI – Japansko udruženje dječjih bolnica i povezanih institucija (engl. *Japanese Association of Children's Hospitals and Related Institutions*)

MENA – Srednji Istok i Sjeverna Afrika (engl. *Middle East and North Africa*)

MHLW – Ministarstvo zdravstva, rada i socijalne skrbi (engl. *Ministry of Health, Labour and Welfare*)

NIH – Američki nacionalni institut za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*)

NoMA – Norveška agencija za hranu i lijekove (engl. *The Norwegian Medicines Agency*)

NPRA – Malezijska nacionalna farmaceutska regulatorna agencija (engl. *National Pharmaceutical Regulatory Agency*)

NSERC – Kanadsko vijeće za prirodne znanost i istraživačko inžinjerstvo (engl. *Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada*)

PaedForm – paneuropska pedijatrijska formulacija (engl. *pan-European Pediatric Formulary*)

PDCO – Odbor za pedijatriju (*engl. Pediatric Commitee*)

PIP – Plan pedijatrijskog ispitivanja (engl. *Pediatric Investigation Plan*)

PMDA – Japanska agencija za lijekove i medicinske proizvode (engl. *Pharmaceuticals and Medicinal Devices Agency*)

PPSR – prijedlog kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji (engl. *Proposed pediatric study request*)

PUMA – Odobrenje za stavljanje lijeka u promet za pedijatrijsku upotrebu (engl. *pediatric-use marketing authorisation*)

Roszdravnadzor – Ruska federalna služba za nadzor u zdravstvu

SAD – Sjedinjene Američke Države (engl. *United States of America – USA*)

SAHPRA – Zakonodavno tijelo za zdravstvene proizvode Južnoafričke Republike (engl. *South African Health Products Regulatory Authority*)

SPC – Svjedodžba o dodatnoj zaštiti (engl. *supplementary protection certificate*)

SSHRC – Kanadsko vijeće za društvene i humanističke znanosti (engl. *Social Sciences and Humanities Research Council*)

Swissmedic – Švicarska agencija za lijekove i medicinske proizvode

TGA – Australska agencija za lijekove (engl.*Therapeutic Goods Administration*)

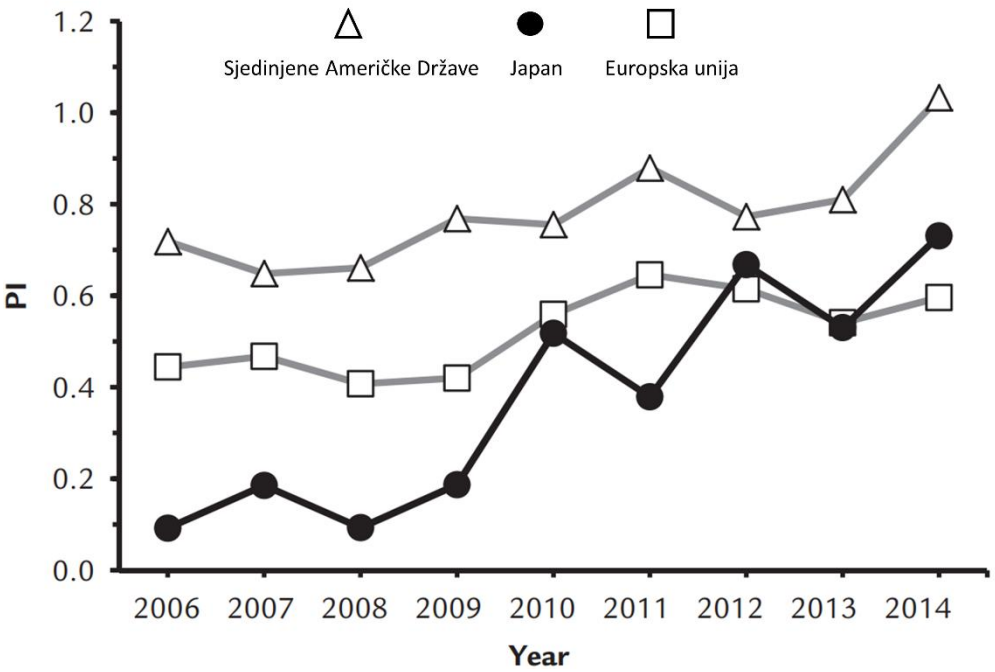
Thai FDA – Agencija za hranu i lijekove Tajlanda (engl. *Thailand Food and Drugs Administration*)

TMMDA – Turska agencija za lijekove i medicinske proizvode (engl. *Turkish Medicines and Medical Devices Agency*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

1.UVOD

Tijekom proteklog desetljeća u svijetu je započelo formiranje zakonodavnih mjera za razvoj pedijatrijskih lijekova. Ove mjere su postupno povećavale broj ispitanih i odobrenih lijekova izričito za pedijatrijsku populaciju (Slika 1), a danas su pedijatrijski zahtjevi integrirani u razvojne procese lijekova (1).



Slika 1. Godišnji indeks[1] porasta broja pedijatrijskih ispitivanja. Zatvoreni krugovi, otvoreni kvadrati i otvoreni trokuti predstavljaju godišnji indeks rasta broja ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Japanu, EU i SAD-u (2).

Donedavno, u Europskoj uniji (EU), više od 50% lijekova, korištenih u pedijatrijske svrhe, nikada nije bilo ispitano u toj populaciji. Lijekovi korišteni u pedijatrijskoj populaciji su najčešće ispitani samo u odrasloj populaciji, i to ne nužno u istoj indikaciji (3). Nerijetko se u propisivanju lijekova za pedijatrijske pacijente pribjegava *off-label* načinu primjene, odnosno primjeni izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet (2). Lijekovi se primjenjuju izvan indikacija koje su odobrene od strane regulatornih tijela pri čemu se podaci o primjeni ekstrapoliraju iz podataka za odraslu populaciju (4). Izračun doze u pedijatrijskoj populaciji također se temelji na ekstrapolaciji doze za odraslu populaciju, a potom izračunava kao miligram po kilogramu tjelesne mase ili miligram po metru kvadratnom tjelesne površine. Takvi pristupi su brzi i jednostavni i daju dobru procjenu, pogotovo u skupini adolescenata čije

[1] Indeks je pokazatelj razvoja pedijatrijskih lijekova prikazan kao omjer broja kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u jednoj godini i broja pedijatrijske populacije u milijunima (podaci dobiveni iz tri regije pomoću Census.gov)

su razlike u razvoju u odnosu na odraslu populaciju manje značajne (5). Budući da ovakve metode ne uzimaju u obzir ontogenost enzima odgovornih za metabolizam lijekova, ne bi se trebale upotrebljavati za pedijatrijsku populaciju mlađu od dvije godine. Međutim, čak i za ostatak pedijatrijske populacije su potrebne modifikacije poznatih farmakokinetičkih osobina. S obzirom na raznolikost karakteristika pedijatrijske populacije postoji potreba za stratifikacijom te su predložene različite podjele pedijatrijske populacije temeljene prema dobi. Različite podjele pedijatrijske populacije prema dobi prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. Klasifikacija pedijatrijske populacije s obzirom na dob prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, ICH smjernici E11 i klasifikaciji usvojenoj od FDA (1)

	ICH smjernica E11[a]	**FDA[b]**	**WHO[c]**
NEDONOŠČE			< 38 tjedana gestacijskog razdoblja
NOVOROĐENČE	0 – 27 dana	rođenje – 1 mjesec	rođenje – 1 mjesec
DOJENČE	28 dana – 23 mjeseca*	1 mjesec – 2 godine	1 mjesec – 2 godine
MLADO DIJETE			2 – 6 godina
DIJETE	2 – 11 godina	2 – 12 godina	6 – 12 godina
ADOLESCENT	12 – 16 – 18 godina†	12 - <16 godina	12 – 18 godina

[a] Smjernica E11 međunarodne konferencije za usklađivanje za kliničko ispitivanje lijekova u pedijatrijskoj populaciji, [b]Američka agencija za hranu i lijekove, [c]Svjetska zdravstvena organizacija
*dojenče i mlado dijete
†ovisno o regiji

Primjena različitih formulacija lijeka često je ograničena u pedijatrijskoj populaciji zbog, primjerice, nemogućnosti gutanja tablete. Stoga su od strane Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Ogranization* – WHO) predložene različite formulacije za različite dobne skupine (Tablica 2) (6).

Međutim, svaki lijek korišten u praksi, a koji nije ispitan u kliničkim ispitivanjima može se smatrati eksperimentom (5). Posljedično korištenju lijekova za odraslu populaciju, doziranje predstavlja glavni izazov u terapiji za pedijatrijsku populaciju (1).

Tablica 2. Predložene formulacije lijekova od WHO za određene pedijatrijske dobne skupine (6)

NAČIN PRIMJENE/OBLIK	NOVOROĐENČE	DOJENČE	MLADO DIJETE	DIJETE	ADOLESCENT
KROZ USTA					
SUSPENZIJA	X	X	X	X	X
SIRUP	X	X	X	X	
KAPI	X	X	X		
GRANULE		X	X	X	
RASPADLJIVE TABLETE			X	X	X
TABLETE			X†	X	X
KAPSULE				X	X
BUKALNO				X	X
REKTALNO					
ČEPIĆI	X	X	X	X	X†
TOPIKALNO	X	X	X	X	X
PARENTERALNO					
U VENU	X	X	X	X	X
POTKOŽNO	X	X	X	X	X
U MIŠIĆ	X*	X	X	X	X
U DIŠNE PUTEVE		X	X	X	X
STLAČENI INHALAT			X	X	X
ATOMIZATOR	X	X	X	X	X

* Intramuskularna primjerna nije poželjna, međutim može biti nužna kod pacijenata sa slabim venskim sustavom
† Ne preferira se upotreba tog oblika u toj dobi, međutim može biti nužna u određenim slučajevima

1.1. Pedijatrijska populacija kao „terapijska siročad“

Neželjeni učinci koji su se u prošlosti dogodili zbog primjene neispitanih lijekova u pedijatrijskoj populaciji dovele su istu u status „terapijske siročadi“ (7). Često se podaci o djelotvornosti i sigurnosti lijekova ne mogu pouzdano izvesti iz podataka za odraslu populaciju (5). Postoji nedostatak podataka o upotrebi lijekova u pedijatrijskoj populaciji. U problem rješavanja tog nedostatka ulaze zakonodavni čimbenici koji zahtjevaju uključenje političkih i stručnih institucija. Također postoji i gospodarski interes farmaceutske industrije koja ulaže financijska sredstva u ispitivanja koja ne jamče dovoljan povrat uloženih sredstava. Konačno, treba uzeti u obzir da se eventualni negativni rezultati ispitivanja i pedijatrijskoj populaciji mogu odraziti na upotrebu istog lijeka u odrasloj populaciji i time ograničiti dobit industrije (8). U problematiku ulazi i činjenica da je većina neželjenih reakcija na određene lijekove bila zakašnjela, odnosno povezana s rastom i razvojem djeteta. Tipičan primjer je upotreba kloramfenikola u djece koja je, zbog nedostatka znanja o ontogenosti enzima odgovornih za

konjugaciju izazvala tzv. sindrom sivog djeteta (5). Kloramfenikol je antibiotik otkriven 1947. godine. Dvanaest godina nakon njegova otkrića objašnjen je prvi slučaj potencijalno fatalne nuspojave u novorođenčadi. Naime, bio je primijenjen u nedonoščadi u intravenskoj ili peroralnoj formulaciji te su se kod istih u dva dana razvili simptomi abdominalnih bolova, povraćanja, hipotermije, cijanoze i kardiovaskularne nestabilnosti. Dogodio se i vazomotorni kolaps koji je rezultirao pigmentacijom i sivilom kože što je imenovalo ovu reakciju kao 'sindrom sivog djeteta' (9). U trudnoći je svrstan u kategoriju C, (10) što bi značilo da su ispitivanja na životinjama pokazala negativan učinak na fetus, međutim nema dovoljno odgovarajućih ispitivanja na ljudima te potencijalne koristi mogu nadmašiti potencijalne rizike uzimanja lijeka (10). Također su bile obeshrabrujuće posljedice američkog Zakona o lijekovima koji je bio na snazi 1938.- 1962. kada su se dogodile najveće tragedije na području pedijatrijskih lijekova, odnosno tzv. eliksir sulfonamida i talidomidska katastrofa (12). Eliksir sulfonamida bio je napravljen s neispitanim i toksičnim dietilen glikolom, a talidomidska katastrofa posljedica je majčinog uzimanja talidomida u trudnoći zbog čega su se rađala djeca s prirođenom manom, odnosno fokomelijom. Posljedično tomu, nakon 1962. lijekovi korišteni u pedijatrijskoj populaciji su morali ili već biti ispitani u istoj, ili nositi oznaku koja nalaže da se lijek ne preporučuje davati djeci. Harry Shirkey, pedijatar i farmakolog, 1968. je pozvao sve specijaliste i subspecijaliste pedijatrije na odgovornost za razvoj programa koji bi potaknuli na klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji kako bi time prestala biti „terapijski siročić“. Međutim, prošlo je više od 25 godina prije nego što će se stvoriti mreža za ispitivanja pedijatrijske farmakologije kako bi se podržala farmaceutska ispitivanja (13).

1.2. Etika ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji

Prilikom kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji potrebno je pronaći ravnotežu između obogaćivanja znanja i zaštite ove osjetljive skupine. Unaprijeđenje znanja bi ujedno značilo i unaprjeđenje kliničke skrbi, no radi se o osjetljivoj skupini podložnoj iskorištavanju (5). Američka pedijatrijska akademija nalaže kako je tretiranje pedijatrijske populacije neispitanim lijekovima većeg rizika od uključivanja iste u klinička ispitivanja (14). Prepoznato je da pedijatrijska populacija nije u mogućnosti zaštititi vlastite interese pa su formirani međunarodni etički i pravni dokumenti koji se odnose na klinička ispitivanja na ljudima. Sukladno tome, postoje posebne odredbe za klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji vezane uz proces informiranog pristanka i prihvatljivosti rizika. One predstavljaju posebne izazove za klinička ispitivanja na toj populaciji (5). Međutim, vrlo je teško ili gotovo nemoguće

znati sve potencijalne koristi ili rizike određenog kliničkog ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji zbog ograničenog broja kontroliranih randomiziranih ispitivanja (15).

1.2.1. Izvješće iz Belmonta – osvrt na pedijatrijsku populaciju

U srpnju 1974. u SAD-u je osnovano Nacionalno povjerenstvo za zaštitu ljudskih ispitanika biomedicinskog i biheviorističkog ispitivanja (u daljnjem tekstu: Povjerenstvo). Jedan od zadataka Povjerenstva bio je razviti etička načela i smjernice vezane za klinička ispitivanja na ljudskim ispitanicima te je tako formirano tzv. Izvješće iz Belmonta, objavljeno 1979. (16) Tri osnovna principa Izvješća iz Belmonda su poštivanje ispitanika, pravda i dobrobit. Prvo, poštivanje ispitanika podrazumijeva da se poštuje autonomija svake osobe, a one osobe čija je autonomija smanjena, što je primjer pedijatrijske populacije, imaju pravo na zaštitu. Autonomija znači da pojedinac ima pravo odlučiti što se čini njegovom tijelu, a za pedijatrijsku populaciju će odobrenje dati roditelji. Onaj dio pedijatrijske populacije koji je kompetentan razumjeti kliničko ispitivanje i što će se dogoditi s njima, ima mogućnost suradnje u (ne)pristanku na isto. Obrazac za suglasnost roditeljima mora naglasiti da je njihovo pravo odlučiti o neprisilnom sudjelovanju djeteta i da mogu očekivati sličan standard liječničke skrbi neovisno o tome hoće li sudjelovati u kliničkom ispitivanju. Nadalje, načelo pravde iznosi pravilan omjer koristi i rizika tijekom kliničkih ispitivanja, kao i činjenicu da sve skupine pedijatrijske populacije imaju pravo na sudjelovanje, uključujući npr. siromašne ili siročad. Konačno, načelo dobrobiti sugerira da bi svaki pojedinac koji sudjeluje u kliničkom ispitivanju trebao imati direktne koristi od istoga, međutim to se načelo često kosi s tim da je primarna dužnost liječnika da ne nanosi štetu i predstavlja najveći izazov u proučavanju lijekova u pedijatrijskoj populaciji (15).

1.2.2. Informirani pristanak u pedijatrijskim ispitivanjima

Kulturološke, vjerske, kao i razlike u stupnju razvoja uvelike utječu na etički pristup kliničkim ispitivanjima u različitim dijelovima svijeta. Medicinska etika broji pet osnovnih načela, a to su: dobrobit, neškodljivost, približavanje informacija, socijalna pravda i samostalnost. Da bi se postigli željeni odnosi bolesnik-liječnik treba ustrajati u integraciji ideje informiranog pristanka i poticanja napredne komunikacije (17). Obrazac informiranog pristanka (u daljnjem tekstu: obrazac) je obvezan i neophodan u većini kliničkih ispitivanja na ljudima, koji služe kao primarno sredstvo kojim se dolazi do rezultata i potrebnih informacija.

Prema dosadašnjoj istraživačkoj praksi, obrascima se povećava duljina i složenost sukladno usklađivanju sa zakonodavnim zahtjevima, čime se smanjuje sposobnost potencijalnih sudionika da shvate sadržaj i iskoriste svoju autonomiju kako bi sudjelovali u određenom kliničkom ispitivanju (18). Doktrina informiranog pristanka u pedijatriji čini upoznavanje roditelja ili pravnih skrbnika bolesnika s postupcima koji bi se primijenili, koji su njihovi rizici, dobre strane, kao i alternative. Kad je roditeljima ili pravnim skrbnicima omogućeno razumijevanje ponuđenih mogućnosti, onda imaju pravo pristati na postupak, ili odbiti isti. Postoje i situacije kad je neophodan i pristanak maloljetnih bolesnika (17). Dok brojne tvrdnje govore o pravima djeteta na autonomiju, brigu za sebe i mlađe, status adolescencije se stalno mijenja i teško ga je prevesti u kontekst informiranog pristanka. Dobivanje suglasnosti i pristanak na klinička ispitivanja je time delikatan proces s obzirom da na njega moraju pristati i dijete i roditelj. Pravilno prenošenje informacija pristanicima, pogotovo informacija o potencijalnim koristima i rizicima, kao što je već rečeno, srž je informiranog pristanka (19). Pedijatri su obvezni osigurati informacije vezane za klinička ispitivanja uz istovremeno savjetovanje dijela populacije koja bi trebala biti uključena. U svakom razvoju etičkih ispitivanja na području farmakologije u srži je prepoznavanje dobrobiti ispitivane populacije, što liječnike stavlja pred odluku koga izostaviti ili uključiti u pojedini postupak ili ispitivanje. U različitim dijelovima svijeta postoje nejednakosti kod obveznog dobivanja informiranog pristanka u hitnim slučajevima te pri postavljanju indikacija za terapijske postupke. Moralni imperativ za poticanjem pedijatrijskih kliničkih ispitivanja je vrlo bitan, međutim postupci naravno nisu bez rizika. Nekontrolirana klinička ispitivanja u pedijatriji, pogreške, slaba ulaganja i profesionalne zablude dovode do toga da djeca postaju 'terapijska siročad', a njihova zaštita zahtjeva predviđanje razumijevanja događaja, reakcije i posljedice, bilo rane ili kasne (17).

1.3. ICH smjernica E11: Kliničko ispitivanje lijekova u pedijatrijskoj populaciji

Kako bi se riješio nedostatak odgovarajućih pedijatrijskih lijekova na svjetskom tržištu, 2000. godine formirana je ICH smjernica E11 čija je uloga rješavanje pitanja kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji (2). Međunarodna konferencija za usklađivanje (engl. *the International Conference on Harmonisation* - ICH) ima ulogu ujediniti zakonodavna tijela i farmaceutsku industriju u svrhu rješavanja znanstvenih i tehničkih poteškoća pri odobravanju lijekova. Misija ICH je unaprijediti usklađivanje širom svijeta kako bi se osigurali sigurni, učinkoviti i visokokvalitetni lijekovi. Usklađivanje se postiže kroz razvoj ICH smjernica (20).

ICH smjernica E11 prikazuje ključna pitanja razvoja pedijatrijskih lijekova te osnovne pristupe kako bi se odobrila njihova primjena temeljena na etički opravdanim, sigurnim i djelotvornim kliničkim ispitivanjimaprovedenim u pedijatrijskoj populaciji. Smjernica obuhvaća razmatranja koja se odnose na pokretanje kliničkih ispitivanja lijekova, planiranje početka kliničkog ispitivanja na djeci tijekom razdoblja razvoja lijeka, tip ispitivanja (farmakokinetičko, farmakokinetičko/farmakodinamičko – FK/FD, ispitivanje djelotvornosti ili sigurnosti), starosna kategorija ispitivane populacije te etička opravdanost istoga. Opći principi smjernice su da se djeci mogu davati samo lijekovi čija je prikladnost procijenjena u okvirima njihove primjene; da je za sigurnu i djelotvornu primjenu lijek često potrebno prilagoditi dobi pacijenta; potrebna je prilagodba formulacije, čije unaprijeđenje olakšava razvoj lijeka; za vrijeme razvoja lijeka, za koji se procjenjuje da će biti u upotrebi u pedijatrijskoj populaciji, treba uključiti i odraslu populaciju, pritom ne dovodeći u pitanje dobrobit djece koja sudjeluju u kliničkom ispitivanju. Za dobrobit sudionika u kliničkim ispitivanjimazajedno su odgovorni: farmaceutske kompanije, zakonodavni organi, zdravstveni radnici te društvo u cjelini. Odluka o pedijatrijskom razvoju lijeka, kao i o pokretanju kliničkog ispitivanja obuhvaća brojne faktore kao npr. prevalenciju i ozbiljnost bolesti, postojanje prikladnog lijeka, odnosno formulacije, skupinu ispitivanog lijeka, indikaciju, raspon uzrasta na kojem bi se provelo ispitivanje, potrebu za utvrđivanjem parametara o djelotvornosti, probleme vezane za sigurnost te eventualnu potrebu za razvojem nove formulacije, a najznačajniji faktor je postojanje (po život) ozbiljne bolesti za koju bi primjena ispitivanog lijeka predstavila značajan napredak u liječenju. Važno je naglasiti da su za provođenje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji najvažniji podaci iz kliničkih ispitivanja na odrasloj populaciji, među kojima bi trebali biti podaci o toksičnosti, reproduktivnoj toksičnosti i genotoksičnosti. Međutim, ukoliko postoje bolesti koje zahvaćaju samo pedijatrijsku populaciju, onda se cjelokupni razvojni program ispitiva isključivo na istoj. Smjernica također naglašava važnost praćenja postmarketinškog razvoja lijeka s obzirom da se velik broj saznanja o djelotvornosti i sigurnosti lijeka dobije tek u četvrtoj fazi kliničkog ispitivanja. Otvorena su i etička pitanja koja nalažu kako svako kliničko ispitivanje mora biti kvalitetno dizajnirano kako bi se osigurala kvaliteta i dobra interpretacija dobivenih rezultata. Sukladno tome osnovan je Etički odbor (u daljnjem tekstu: Odbor) čija je ključna uloga da zaštita ispitanika, a sastoji se od eksperata koji raspolažu znanjem o kliničkim, psihosocijalnim i etičkim pitanjima pedijatrijske populacije. S obzirom da pedijatrijska populacija nije zakonski kompetentna dati informirani pristanak, daju ga roditelji ili zakonski skrbnici koji su prethodno upoznati s svim uvjetima, pri tome koristeći njima razumljiv jezik i pojmove, a starost djeteta u kojem je moguće da oni sami daju informirani pristanak određuje Odbor. Ispitanici moraju

biti upoznati i sa činjenicom da nisu obvezni biti dio kliničkog ispitivanja, kao i da se mogu povući iz istoga u bilo kojoj fazi. Osigurat će se da svi rizici i patnje ispitanika budu svedeni na najmanju moguću mjeru (21). Formiranje ove smjernice znatno je promijenilo područje razvoja pedijatrijskih lijekova. Različiti su propisi, nagrade, poticaji i obveze farmaceutskih društava za razvoj takvih lijekova unutar spomenutih ICH regija: Japana, EU i SAD-a (2).

1.4. Razvoj pedijatrijskog zakonodavstva u Europskoj uniji (EU)

Formiranje zakonodavnih mjera u EU je relativno kasno započelo. Svijest o nedostatku pedijatrijskih lijekova i formulacija bila je visoka u znanstvenim zajednicama, ali ne i u političkoj zajednici ili javnosti. EU je zajednica 28 suverenih država članica od kojih svaka ima vlastito zakonodavstvo, pravosuđe te agenciju za lijekove i medicinske proizvode. U proces odlučivanja u EU su uključeni: Europski parlament koji predstavlja građane EU koji ga ujedno i biraju, Vijeće EU koje predstavlja pojedine države članice i Europska komisija koja je inicijator zakonodavnih akata (22). Marketing i profitabilnost, kao i atraktivnost ciljanog lijeka, uvelike utječu na odluku farmaceutskih društava hoće li pokrenuti određeno ispitivanje vezano za njega ili ne. Lijekovi za pedijatrijsku populaciju i lijekovi za rijetke i teške bolesti dijele isto područje po pitanju interesa za njihova ispitivanja i poznati su po nazivu „terapijski siročići“, što je posljedica negativnog stava farmaceutskih tvrtki prema razvoju pedijatrijskih lijekova (2). Opći nedostatak informacija i nerazvijena prikladna formulacija izložili su pedijatrijsku populaciju mogućim neželjenim nuspojavama ili subdoziranju pri čemu se ne bi postigle djelotvorne doze. Sukladno ograničenom izboru lijekova, pojavila se potreba za provođenjem većeg broja ispitivanja u toj populaciji što je postalo pitanje globalne svijesti i obveza farmaceutskih društava. Europska komisija je 1997. godina organizirala sastanak stručnjaka u Europskoj agenciji za lijekove (engl. *European Medicines Agency – EMA*) na kojem je odlučeno da će se učvrstiti zakoni i propisi, te će se poticati na ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji. Već sljedeće godine Komisija se usmjerila na usklađivanje sukladno smjernicama ICH. U srpnju 2001., ICH smjernica E11: Kliničko ispitivanje lijekova u pedijatrijskoj populaciji stupila je na snagu te ujedno postala i Europska smjernica. Iste godine, Direktiva 2001/20/EC za Dobru kliničku praksu za klinička ispitivanja (u daljnjem tekstu: Direktiva), formirana u travnju 2001., a na snazi od svibnja 2004., u članku br. 4. (*Clinical trials for minors*) regulira uvjete za izvođenje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji, kao i zaštitu prava iste. U listopadu 2006. Europska komisija objavila je nacrt dokumenta koji iznosi etička razmatranja u vezi izvođenja kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji, odnosno

prijedloge *Ad Hoc* skupine čiji je cilj razvoj implementacije smjernica iz Direktive. Cilj dokumenta je pridonijeti zaštiti kliničkih ispitanika, kao i olakšati usklađenost pristupa kliničkim ispitivanjima među državama članicama. Zatim, u prosincu 2006. formirana, a u siječnju 2007. stupila je na snagu Uredba EZ broj 1901/2006, ili „Pedijatrijska uredba“ (u daljnjem tekstu: Uredba), čiji je cilj olakšati i potaknuti razvoj te povećati dostupnost lijekova namijenjenih pedijatrijskoj populaciji, a da budu i sigurni i učinkoviti (3). U okviru Vijeća Europe, 2013. sastali su se Europski odbor za lijekove i farmaceutsku skrb (engl. *European Committee on Pharmaceuticals and Pharmaceutical Care* - CD-P-PH) i Europsko farmakopejsko povjerenstvo (engl. *European Pharmacopoeia Commission*) kada su pokrenuli inicijativu za razvoj paneuropske pedijatrijske formulacije (engl. *pan-European Paediatric Formulary* – PaedForm). Svrha projekta je da se kroz razvoj europskih obrazaca, koji će sadržavati monografije za pripremu raznih formulacija, omogući veći spektar formulacija lijekova izrađenih *ex tempore* za pedijatrijsku populaciju. Pod pokroviteljstvom CD-P-PH, razrađene su procjene o kriterijima za prikladne formulacije koji bi ušle u PaedForm te su 2015. god. isti i usvojeni. Ovom inicijativom je zdravstvenim radnicima diljem Europe ponuđen optimalan način da *off-label* lijekove za pedijatrijsku populaciju pripreme u okvirima prihvatljive kvalitete. PaedForm će potpomoći nedavno uspostavljenim EU i međunarodnim zakonima u povećavanju broja ovlaštenih pedijatrijskih lijekova s obzirom da služi kao platforma za prikupljanje informacija o optimalnoj formulaciji za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji (23).

1.4.1. Direktiva 2001/20/EC, članak 4. Klinička ispitivanja na maloljetnicima

Direktiva je zakonodavni akt koji utvrđuje ciljeve koje sve države članice EU-a trebaju ugraditi u nacionalno zakonodavstvo, ali svaka država odlučuje samostalno o načinu njihova ostvarivanja (24). Članak 4. iz Direktive 2001/20/EC formira devet specifičnih zahtjeva pod kojima se može odobriti kliničko ispitivanje na maloljetnicima:

- roditelj, odnosno zakonski zastupnik, mora dati informirani pristanak koji mora odražavati i vjerojatnu volju maloljetnika te se može opozvati u bilo kojem trenutku bez štetnih posljedica;
- osobe osposobljene za rad s maloljetnicima moraju iste upoznati s ispitivanjem, mogućim koristima i rizicima, i to na njima razumljiv način;
- (glavni) ispitivač mora uzeti u obzir volju maloljetnika za sudjelovanjem, koji je sposoban donijeti ju i procijeniti informaciju, kao i pravo da odbije sudjelovanje ili da se povuče iz ispitivanja u bilo kojem trenutku;

- ne smiju se davati nikakvi financijski poticaji ili stimulacije, osim naknade;
- skupina pacijenata mora imati izravnu korist od ispitivanja; ispitivanje je neophodno da bi se mogli vrednovati podaci dobiveni kliničkim ispitivanjem na osobama koje su dale informirani pristanak ili ukoliko se ispitivanje radilo nekim drugim istraživačkim metodama; ispitivanje mora biti izravno povezano s bolešću od koje maloljetnik boluje; ispitivanje je takvog tipa da se može provoditi jedino na maloljetnicima;
- obvezno je postupati u skladu sa znanstvenim smjernicama agencije države koja je usvojila Direktivu;
- ispitivanje mora biti isplanirano tako da minimalizira bol, nelagodu, strah, ili bilo koji drugi predvidivi rizik vezan za bolest ili fazu razvoja, a prag rizika i stupanj boli trebaju biti konkretno određeni i stalno pod nadzorom;
- Etički odbor mora ovjeriti plan ispitivanja, uz stručno pedijatrijsko mišljenje, ili nakon savjetovanja vezanih za kliničke, etičke i psihosocijalne problematike na području pedijatrije;
- interesi pacijenta uvijek moraju biti ispred interesa društva i znanosti (25).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Potreba za regulacijom i poticanjem kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji javila se tijekom godina nakon rješavanja raznih etičkih pitanja i posljedica koje su se dogodile zbog nedostatka podataka o primjeni lijekova na tom području. Cilj ovog istraživanja je pregledati zakone i poticaje na klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji i usporediti ih s brojem kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji III. faze financiranih od industrije, kao i udio pedijatrijskih u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze zadnjih deset godina.

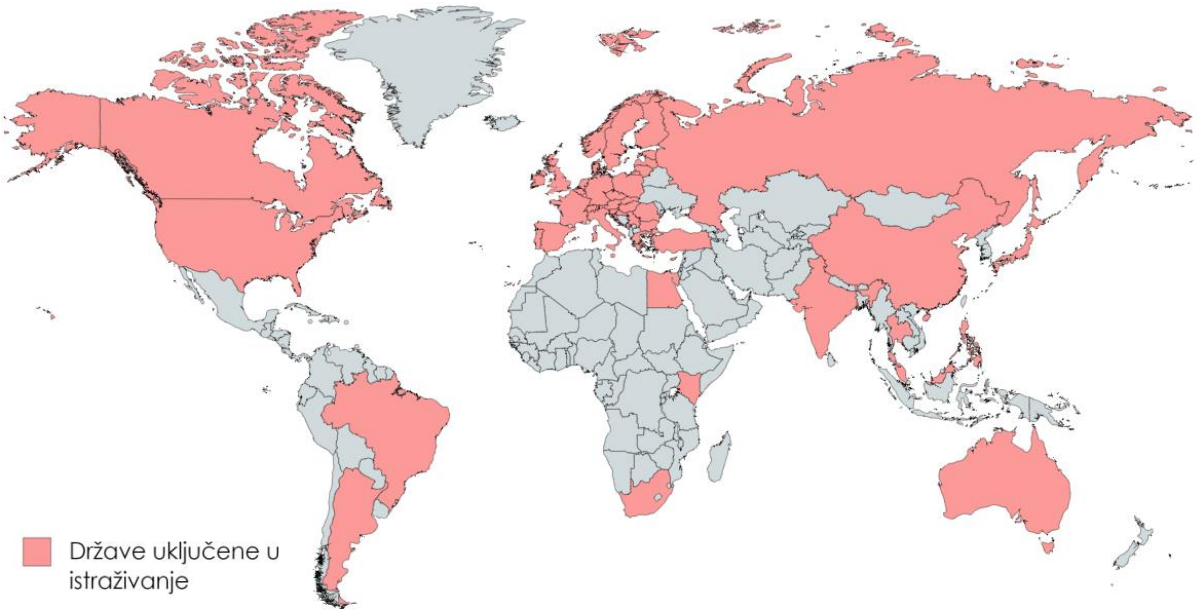
2.2. Hipoteza

1. Postoje nejednakosti u stupnju reguliranosti obveze provođenja kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji među državama.

2. Države s više reguliranim obvezama i poticajima za provođenje kliničkih ispitivanja novih lijekova u pedijatrijskoj populaciji imat će veći udio pedijatrijskih u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze.

3. MATERIJAL I METODE

Napravljen je probir država različitog stupnja razvijenosti te je u istraživanje uključeno 20 država i Europska unija (Slika 2). Za spomenute države izvršen je pregled relevantnih zakonskih okvira koji se odnose na reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji, odnosno ishodovanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za pedijatrijsku populaciju. Također su pregledane publikacije i smjernice zakonodavnih agencija pojedine države. Nadalje, pregledane su i znanstvene publikacije i publikacije stručnih organizacija koje se bave problematikom dostupnosti lijekova za primjenu u pedijatrijskoj populaciji, odnosno problematikom ispitivanja sigurnosti primjene lijekova u pedijatrijskoj populaciji. Rezultati su prikazani kao pregled dostupnih zakona prema državama, odnosno Europskoj uniji.



Slika 2. Države uključene u istraživanje

Za promatrane države je napravljen pregled broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze i njihovog udjela u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze. Pregledana je baza *clinicaltrials.gov* za registrirana ispitivanja III. faze s početkom u razdoblju od 2008. do 2017. godine. Baza je pretraživana za svaku od promatranih država zasebno i za svaku promatranu godinu posebno. Za države Europske unije pregled je izvršen za sve države članice Europske unije na datum 25. rujna 2018. godine (28 država članica). Ovako prikupljeni podatci su grupirani i promatrani kao cjelina.

Prilikom pretraživanja korištena su sljedeća ograničenja:

1. datum početka ispitivanja: od 1. siječnja do 31. prosinca za svaku godinu posebno, od 2008. – 2017.
2. vrsta ispitivanja: intervencijska ispitivanja (kliničke studije)
3. faza: III. faza
4. financiranje: industrija
5. uključni kriteriji – dob:

a) djeca (0-17) ili

b) djeca (0-17) i odrasli (18-64) i stariji odrasli (65+)

Nakon prikupljanja podataka o broju kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji i kliničkih ispitivanja u svim dobnim skupinama prema zadanim ograničenjima, izračunat je udio pedijatrijskih ispitivanja. Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi za broj ispitivanja i postotci za udio pedijatrijskih ispitivanja u ukupnom broju.

4. REZULTATI

4.1. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Europskoj uniji

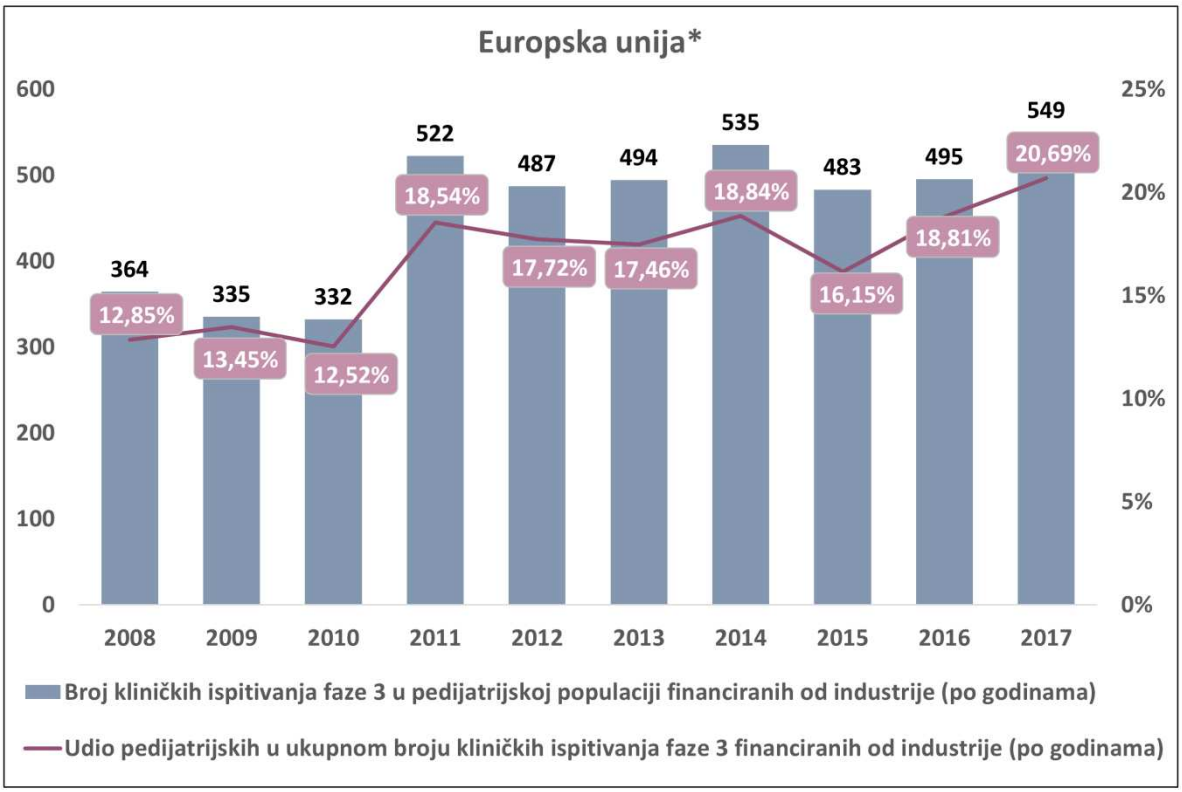
Za reguliranje lijekova u Europskoj uniji (EU) nadležna je EMA (26). Europski parlament i Vijeće EU su 12. prosinca 2006. god. formirali Uredbu 1901/2006 ili tzv. Pedijatrijsku uredbu, koja je na snazi od 26. siječnja 2007. Cilj Uredbe jest da se olakša dostupnost i razvoj lijekova namijenjenih za pedijatrijsku populaciju, da se izbjegnu nepotrebna klinička ispitivanja te da se ne ometa odobravanje tih lijekova u drugim dobnim skupinama. Ovisno o statusu predmetnog lijeka, nužno je uspostaviti sustav obveza, nagrada i poticaja kako bi se prethodno navedeni ciljevi potaknuli. (27.)

Uredba je značajno promijenila zakonodavno okruženje za pedijatrijske lijekove u EU. U nadležnosti EMA-e je formiran Odbor za pedijatrijske lijekove (engl. *Pediatric Committee* - PDCO) čija je uloga donositi odluke i mišljenja vezane za plan pedijatrijskog ispitivanja (engl. *Pediatric Investigation Plan* – PIP) koje su farmaceutske tvrtke, kao voditelji kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji, dužni priložiti (28). PIP je detaljni plan razvoja pedijatrijskih lijekova koji sadrži sve podatke prikupljene prilikom kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji kako bi se podržalo davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u ispitivanoj dobnoj skupini. Podnosi se PDCO-u na kraju I. faze kliničkog ispitivanja, a isti je odgovoran za prihvaćanje ili odbijanje PIP-a, kao i za objavljivanje mišljenja vezanog za donesenu odluku. Podnositelj zahtjeva za stavljanje lijeka u promet ima pravo na ponovno vrednovanje podnesenog PIP-a, a konačno mišljenje PDCO-a šalje se EMA-i. Moguće su i izmjene PIP-a u kasnijoj fazi kliničkog ispitivanja ukoliko dođe do naknadnih saznanja ili ukoliko se podnositelj zahtjeva susretne s poteškoćama u razvoju i implementaciji plana, a sve promjene prijavljuju se također PDCO-u. Pridržavanje ključnih načela i elemenata koji se nalaze u standardnom PIP-u samo će olakšati proces odobravanja lijeka. Svi zahtjevi za odobrenje za stavljanje novih lijekova u promet moraju uključivati rezultate ispitivanja kako je opisano u dogovorenom PIP-u, osim ako je lijek oslobođen navedenog procesa zbog prava odgode ili izuzeća koje odobrava PDCO. Odgoda se odobrava kada prilikom razvoja lijeka nema dovoljno podataka u sigurnosti i/ili učinkovitosti lijeka u odraslih. PDCO odobrava i izuzeće od kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji ukoliko razvoj lijeka u toj populaciji nije prikladan ili nije potreban jer bolest zahvaća samo odraslu populaciju. Prijava za PIP se također primjenjuje kada nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet želi proširiti indikaciju, razviti novi farmaceutski oblik ili put primjene za lijek koji već ima važeće odobrenje za stavljanje u promet i zaštićen je pravima intelektualnog vlasništva. Zahtjev za nove ili odobrene lijekove zaštićene svjedodžbom o dodatnoj patentnoj zaštiti (engl.

supplementary protection certificate – SPC) ili patentom se ne bi smio primjenjivati na generičke lijekove, biološke lijekove slične referentnima, lijekove odobrene postupkom dobro utvrđene medicinske primjene, kao niti na homeopatske lijekove ili tradicionalne biljne lijekove (29).

U EU postoji sustav nagrađivanja i poticaja za razvoj pedijatrijskih lijekova. Naime, lijekovima koji su odobreni diljem EU i sadrže rezultate ispitivanjaa uključenih u PIP koje se nalaze u uputi o lijeku, produljuje se rok trajanja SPC-a na šest mjeseci, čak i ako su rezultati studija bili negativni. Nadalje, lijekovi razvijeni za djecu koji već imaju odobrenje za stavljanje u promet, a nemaju patentnu zaštitu ili SPC, imaju pravo na odobrenje za stavljanje lijeka u promet za pedijatrijsku upotrebu (engl. *paediatric-use marketing authorisation* - PUMA), što podrazumijeva da će proizvod imati desetogodišnju patentnu zaštitu (30). PUMA je uvedena Pedijatrijskom uredbom za lijekove koji su već registrirani, a nisu više pokriveni SPC-om ili patentom koji se kvalificira kao SPC te ako će se razviti specifično za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji. Razvoj PUMA-e mora pratiti PIP koji će odobriti PDCO, a poticaji za isto su: automatski pristup centraliziranom postupku, deset godina patentne zaštite, odobrenje za stavljanje lijeka u promet pod istim nazivom i brendom kao već odobreni lijek, ukoliko sadrži istu djelatnu tvar, te godinu dana oslobođenja od financijskog sudjelovanja za centralizirani postupak za marketinško i post-marketinško odobrenje (31).

Od ožujka 2011. EMA pohranjuje podatke vezane za sva klinička ispitivanja u Registru kliničkih ispitivanja Europske unije (engl. *European Union Clinical Trials Register* – EU CTR). EU CTR sadrži informacije povučene iz Europske baze podataka (engl. *European database* – EudraCT). EudraCT pohranjuje podatke o kliničkim ispitivanjimau pedijatrijskoj populaciji ukoliko je ono dio pedijatrijskog plana ispitivanja ili je pod pokroviteljstvom nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i uključuje primjenu lijeka u pedijatrijskoj populaciji koje ima odobrenje za stavljanje u promet u EU (32). Pri EMA-i postoji Pedijatrijska mreža za klinička ispitivanja (engl. *European Network of Pedatric Research at the European Medicines Agency* - Enpr-EMA) koja obuhvaća istraživačke mreže, ispitivače i centre s priznatim stručnim znanjem u izvođenju kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji. Glavni cilj je olakšati provođenje ispitivanja lijekova u toj populaciji. Omogućuje pristup europskim i međunarodnim mrežama koje mogu pomoći u razvoju PIP-a i regrutiranju pacijenata za klinička ispitivanja (28).



Slika 3. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u EU

Na Slici 3 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Vidljiv je trend rasta broja kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji od 2008. do 2017. godine nakon uvedene Pedijatrijske uredbe.

4.2. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u SAD-u

U Sjedinjenim Američkim Državama za reguliranje lijekova je nadležna Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* - FDA) (33). U okviru FDA, a u sklopu Ureda za nove lijekove (engl. *Office of New Drugs*), djeluje Američki odjel za zdravlje djece i majki (engl. *The Division of Pediatric and Maternal Health* - DPMH). Osnovni zadatak ovog odjela je nadziranje inicijativa koje promiču i zahtjevaju klinička ispitivanja lijekova u pedijatrijskoj populaciji, kao i poboljšanje informacija o lijeku povezanih s primjenom lijeka u trudnoći i dojenju. U SAD-u je pokrenuto više inicijativa kako bi se potaknulo ispitivanje lijekova u pedijatrijskoj populaciji.

Podnositelji zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka (i biološkog lijeka, s izuzećem lijekova za rijetke bolesti) u promet koji sadrži novu djelatnu tvar, novu indikaciju, novu formulaciju ili novi režim doziranja su obvezni zahtjevu za dobivanje odobrenja za stavljanje takvog lijeka u promet priložiti i plan ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji (engl. *Pediatric Study Plan*), odnosno dostaviti podatke o primjeni lijeka u primjerenoj formulaciji u različitim dobnim skupinama pedijatrijske populacije. Ukoliko se očekuje sličan tijek bolesti u pedijatrijskoj populaciji kao i u odraslih, podnositelj zahtjeva može dobiti izuzeće od ove obveze te se podatci mogu ekstrapolirati iz ispitivanja provedenih u odraslih. Ekstrapolacija podataka je ponekad moguća i za različite podskupine pedijatrijske populacije. Plan ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji je podnositelj zahtjeva obvezan dostaviti FDA do 60 dana nakon sastanka po završetku II. faze kliničkog ispitivanja. Podnositelju zahtjeva može biti predloženo ili sam može zatražiti odgodu obveze podnošenja ovih informacija do nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- ako je lijek spreman za ishođenje odobrenja za stavljanje u promet za indikaciju u odraslih
- ako je potrebno odgoditi ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji dok se ne prikupe dodatni podatci o sigurnosti i učinkovitosti primjene lijeka
- ako postoji drugi opravdani razlog za odgodu.

Podnositelj zahtjeva je, uz zahtjev za odgodu, obvezan priložiti i opis planiranih ispitivanja, kao i dokaz da se ispitivanja provode ili da će biti provedena u najkraćem mogućem roku.

Potpuno izuzeće navedenih obveza za cijelu pedijatrijsku populaciju ili samo podskupinu mogu dobiti lijekovi u sljedećim situacijama:

- provođenje potrebnih ispitivanja nije moguće (primjerice zbog premalog broja pacijenata ili prevelike geografske raspršenosti pacijenata)
- postoje snažni dokazi da bi lijek u pedijatrijskoj populaciji mogao biti neučinkovit ili nesiguran za primjenu
- lijek ne predstavlja značajnu terapijsku korist za predloženu indikaciju u pedijatrijskoj populaciji u usporedbi s već odobrenim lijekovima
- nije vjerojatno da će veliki broj pedijatrijskih pacijenata koristiti lijek

Ukoliko podnositelj zatraži izuzeće iz razloga nemogućnosti razvoja prikladne formulacije, izuzeće će dobiti samo za podskupinu pedijatrijske populacije kojoj je takva formulacija namijenjena (34).

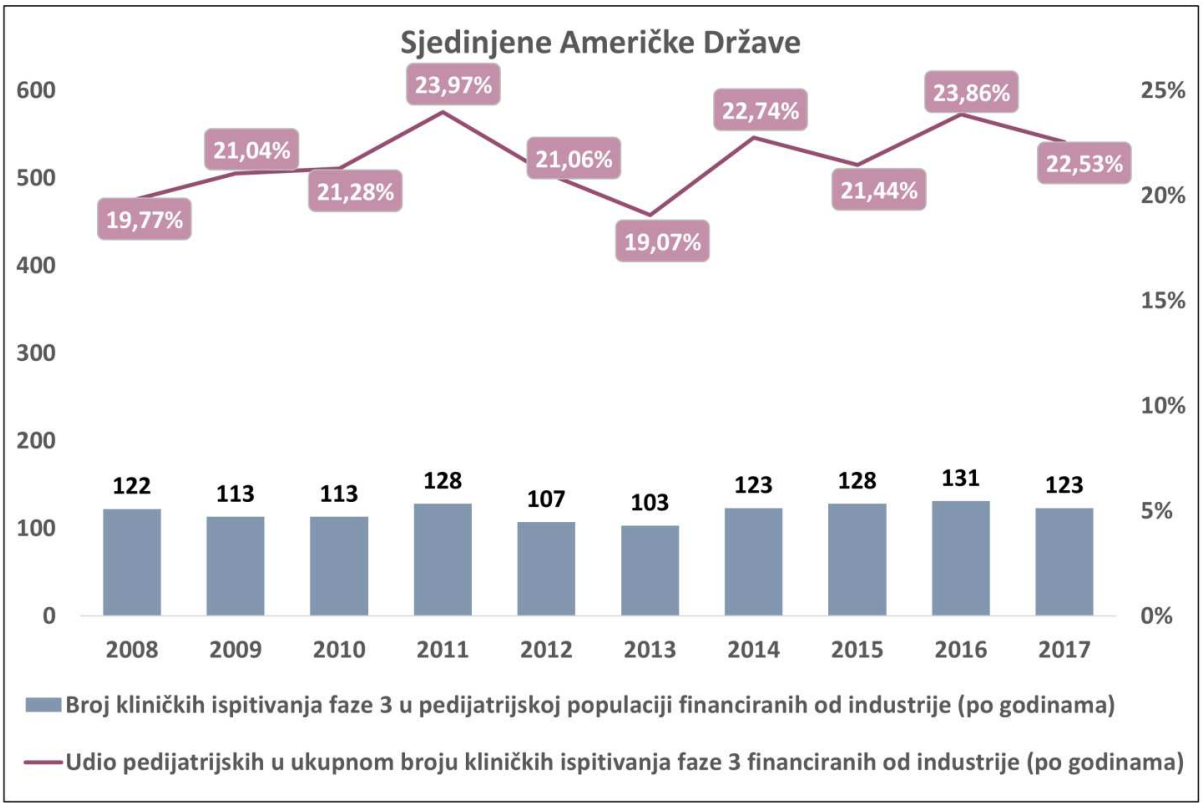
Od nositelja odobrenja za lijek koji je stavljen na tržište se može zahtijevati provođenje ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u slučaju da nedostatak adekvatnih informacija može predstavljati ozbiljan rizik za zdravlje pedijatrijskih pacijenata, a postoji sumnja da se gotovi

lijek koji je stavljen u promet u SAD-u koristi u velikom broju pacijenata ili postoje opravdani razlozi da bi lijek mogao predstavljati veliku terapijsku korist za pedijatrijsku populaciju. Mogućnosti izuzeća ove obveze su istovjetne kao i za lijekove koji su tek u postupku ishodovanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (35).

Nadalje, FDA u suradnji s Nacionalnim institutom za zdravlje (engl. *National Institutes of Health* - NIH) sastavlja listu lijekova i terapijskih područja od posebnog interesa za ispitivanje u pedijatrijskoj populaciji. NIH sastavlja prijedlog kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji (engl. *Proposed Pediatric Study Request* - PPSR). Temeljem ovog prijedloga FDA upućuje nositeljima odobrenja pisani zahtjev (engl. *Written Request*) za razvoj prikladnih formulacija za pedijatrijsku populaciju i provođenje kliničkih ispitivanja u istoj za gotove lijekove odobrene za primjenu u odrasloj populaciji ili za lijekove u razvoju. Provođenje ispitivanja nije obvezno (36). Alternativno, nositelj odobrenja može zatražiti pisani zahtjev temeljem dostavljenog PPSR-a (37). Ukoliko je pisani zahtjev upućen prije podnošenja zahtjeva za odobravanje novog lijeka te su tražena ispitivanja provedena do 9 mjeseci prije isteka patentne zaštite za lijek, lijeku se patentna zaštita produljuje šest mjeseci (38). Ovo produljenje se odnosi na sve gotove lijekove, odnosno formulacije nositelja odobrenja s djelatnom tvari koja je istraživana u pedijatrijskoj populaciji (39). Ukoliko nositelj odobrenja odbije provedbu ovakvog ispitivanja, pisani zahtjev se može uputiti NIH-u koji zatim dodjeljuje financiranje i provodi ispitivanje (37). Nadalje, ako lijek više nije pod patentnom zaštitom i nositelj odobrenja odbije provedbu ispitivanja, NIH dodjeljuje sredstva i provodi ispitivanje. Rezultati ovih ispitivanja se podnose Agenciji kako bi se dopunile informacije o lijeku (40). Prema podatcima FDA, do listopada 2018. godine upućena su 442 pisana zahtjeva (41).

Svaki zahtjev podnesen FDA, koji uključuje izmjene informacija o lijeku koje se odnose na pedijatrijsku populaciju, smatra se prioritetnim (38).

Nositelj odobrenja za lijek koji ima odobrenje za stavljanje u promet za indikaciju koja se smatra rijetkom pedijatrijskom bolesti, prilikom dobivanja odobrenja, dobiva i vaučer FDA za prioritetni pregled zahtjeva (engl. *Priority review voucher*). Prioritetni pregled obvezuje FDA na postupanje unutar 6 mjeseci od zaprimanja zahtjeva. Vaučer se može prenositi uz financijsku naknadu, a broj prijenosa nije ograničen (42). Rijetkom bolesti se smatra bolest od koje boluje manje od 200 000 Amerikanaca, odnosno bolest za koju nije moguće razviti lijek koji će na tržištu SAD-a ostvariti povrat uloženih sredstava za razvoj istog (43,44).



Slika 4. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u SAD-u

Na Slici 4 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja kretao se između 103 (2013.) i 131 (2016.), a promatrano kao udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja od 19,07% (2013.) do najviše 23,86% (2016.) u razdoblju 2008. – 2017. godine. Nema vidljivog trenda porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u razdoblju 2008. – 2017.

4.3. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Japanu

Za reguliranje lijekova u Japanu nadležna je Japanska agencija za lijekove i medicinske proizvode (engl. *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* – PMDA) (45). Unutar PMDA je osnovana radna skupina za pedijatrijske lijekove čija je uloga formirati strategije za poticanje farmaceutskih društava na klinička ispitivanja u u pedijatrijskoj populaciji te nastoji ojačati suradnju s s nacionalnim institucijama, kao i s agencijama država diljem svijeta (46).

U sklopu Japanskog udruženja dječjih bolnica i povezanih institucija (engl. *Japanese Association of Children's Hospitals and Related Institutions* - JACHRI) formirana je baza

podataka čija je uloga prikupljanje, vrednovanje i analiza informacija vezanih za doziranje, način upotrebe i nuspojave lijekova u pedijatrijskoj populaciji, a sve kako bi se poboljšale sigurnosne mjere i potaknuo razvoj istih (47).

Patentna zaštita koja se dobiva za razvoj lijekova u Japanu uključuje ekskluzivnost na tržištu i zaštitu podataka. Različite duljine patentne zaštite za različite vrste lijekova koji dolaze na tržište u Japanu prikazane su u Tablici 3.

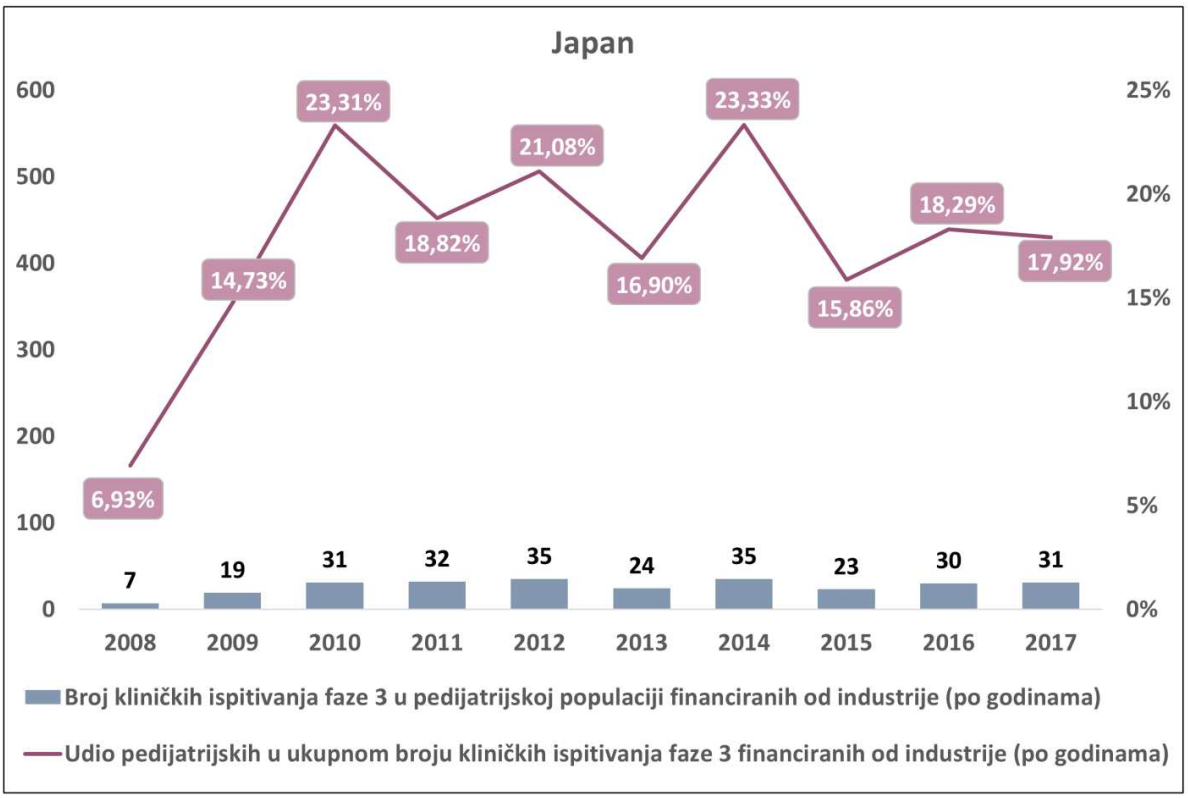
Patentna zaštita može se produljiti do 10 godina ukoliko se kliničko ispitivanje ispita doziranje lijeka u pedijatrijskoj populaciji tijekom ili nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (48).

Japan spada u ICH regije, zajedno s SAD-om i EU. Pedijatrijski odbori ICH regija su dobro uspostavljeni, iako su manje strukturirani u Japanu (49). SAD i EU promiču pedijatrijska klinička ispitivanja kombinacijom zakonskih ovlasti te stimulacijom ili nagrađivanjem farmaceutskih društava. S druge strane, Japan ima drugačiji model mogućeg poboljšanja. Ministarstvo zdravstva, rada i socijalne skrbi u Japanu (engl. *Ministry of Health, Labour and Welfare* – MHLW) ima jedinstveni sustav za utvrđivanje i kontrolu cijene lijekova pri čemu njihova vrijednost opada svako dvije godine. Ukoliko farmaceutske tvrtke provedu kliničko ispitivanje u pedijatrijskoj populaciji, kao nagrada se cijene lijekova koji se ispituju neće smanjivati u dogovorenom razdoblju (2).

Tablica 3. Duljina patentne zaštite ovisno o vrsti lijekova koji dolaze na tržište u Japanu

DULJINA PATENTE ZAŠTITE	VRSTA LIJEKA
10 godina	'lijekovi siročići' ili lijekovi čiji razvoj zahtjeva farmakoepidemiološke metode
8 godina	Lijekovi s novom djelatnom tvari
4 godine	Nova kombinacija lijekova ili novi način primjene lijekova
4 – 6 godina	Lijekovi s novom indikacijom ili lijekovi s novim načinom doziranja

Na Slici 5 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Vidljiv je trend porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja od 2009. god. kada je udio pedijatrijskih u ukupnom broju kliničkih ispitivanja bio 14,73% te se održao u rasponu 14,73% - 23,33% do 2017.godine.



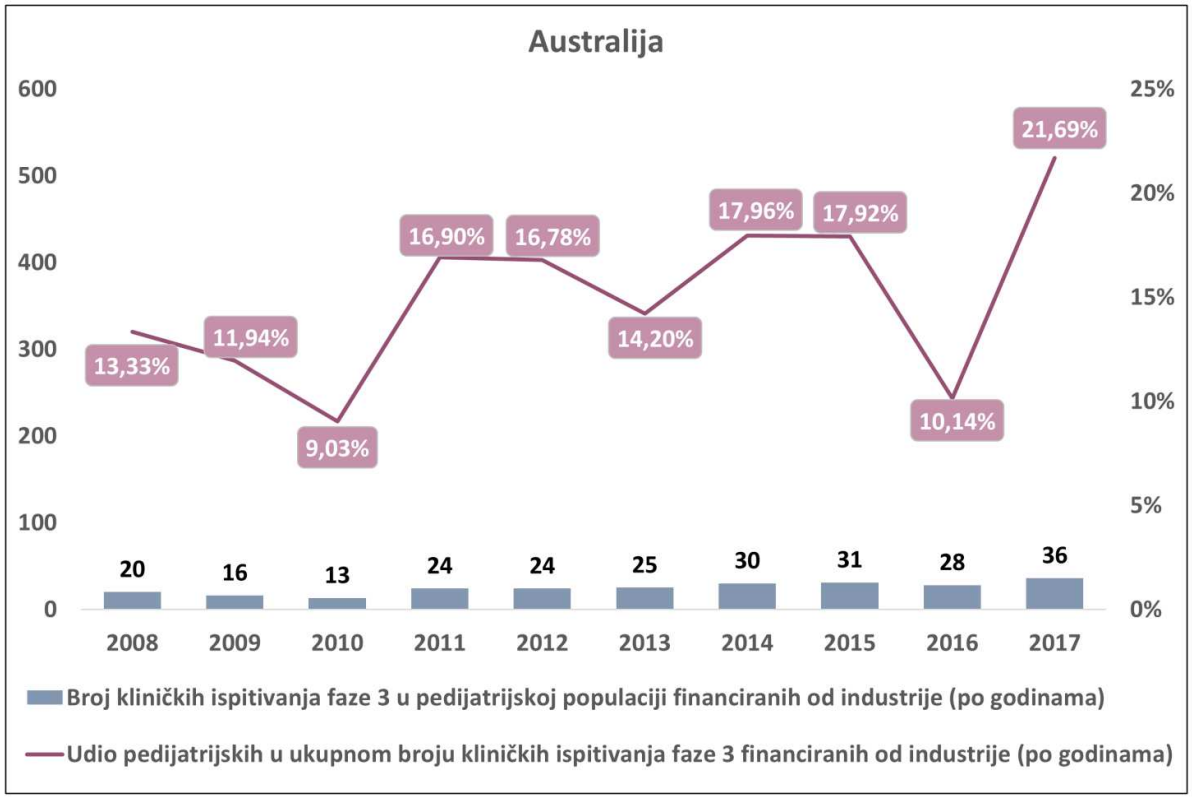
Slika 5. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Japanu

4.4. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Australiji

Za reguliranje lijekova u Australiji nadležna je Australska agencija za lijekove (engl. *Therapeutic Goods Administration* – TGA). Prilikom razvoja lijeka u pedijatrijskoj populaciji, uvjet je da u razvojni plan kliničkog ispitivanja mora biti uključena nova ljekovita tvar ili kombinacije tvari, nova indikacija ili značajna varijacija lijeka u različitim populacijama pacijenata. Podnositelj zahtjeva dužan je ispuniti obrazac za pedijatrijski razvojni program. Obrazac se predaje TGA, koja kontrolira podnesene podatke, ispunjene obveze za kliničko ispitivanje u pedijatrijskoj populaciji te provjerava informacije o odobrenim izuzećima od kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u EU i SAD-u. Također su usvojene i EMA-ine međunarodno priznate smjernice koje se odnose na: provođenje kliničkih ispitivanja lijekova u pedijatrijskoj populaciji (ICH E11), utjecaju farmakokinetike u razvoju pedijatrijskih lijekova (EMEA/CHMP/EWP/147013/2004Corr), kliničkom ispitivanju lijekova u nedonoščadi i novorođenčadi (EMEA/536810/2008), reguliranje farmakovigilancije lijekova korištenih u

pedijatriji (EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005/rev.1), izbor prikladne formulacije lijekova za pedijatrijsku populaciju (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005), klinička ispitivanja pedijatrijskih lijekova u liječenju poremećaja lipida (EMA/CHMP/494506/2012) te klinička ispitivanja pedijatrijskih lijekova u liječenju plućne arterijske hipertenzije (EMA/CHMP/213972/2010) (50).

Na Slici 6 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Nije uočen trend porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u odnosu na usvojene smjernice.



Slika 6. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Australiji

4.5. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Kanadi

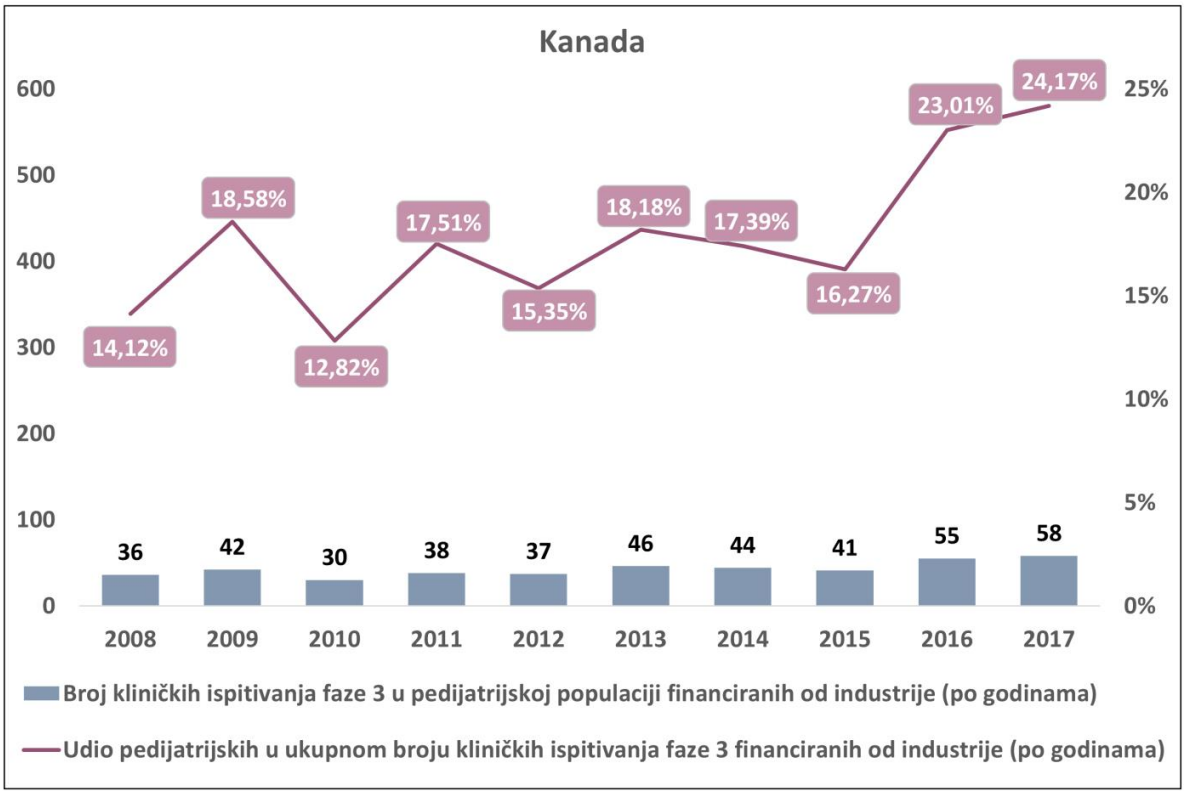
U Kanadi ne postoji konačno formulirano zakonodavstvo za klinička ispitivanja koja uključuju pedijatrijsku i odraslu populaciju, međutim postoji mreža propisa koja pruža zakonski okvir za ispitivače i sponzore. U mrežu su uključeni Ministarstvo zdravstva Kanade (u daljnjem tekstu: Ministarstvo) unutar kojeg djeluje Kanadski institut za zdravstveno ispitivanje (engl.

Canadian Institute for Health Research – CIHR), Vijeće za društvene i humanističke znanosti (engl. *Social Sciences and Humanities Research Council* - SSHRC) i Vijeće za prirodne znanosti i istraživačko inžinjerstvo (engl. *Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada* – NSERC). Konačno, u mrežu spada i Kanadski odbor za opće standarde (engl. *The Canadian General Standards Board* - CGSB) koji pripada vladinim javnim udrugama (51).

Za razvoj lijekova za pedijatrijsku upotrebu u Kanadi nadležan je Ured za pedijatrijske inicijative, kao dio Ministarstva, koji je izvršio izmjenu zakona o zaštiti podataka za lijekove koji se upotrebljavaju u pedijatrijskoj populaciji kako bi bili u skladu s europskim i američkim. Međutim, u Kanadi ne postoji odgovarajuća nacionalna obveza za klinička ispitivanja lijekova u pedijatrijskoj populaciji. Paradoksalno, Kanada ima više pedijatrijskih kliničkih farmakologa po stanovniku od većine razvijenih država i mnoge pedijatrijske subspecijaliste uključene u klinička ispitivanja, a do 2011. nije bilo pokušaja formiranja istraživačkih mreža poput onih u SAD-u, EU, Japanu i Australiji (52).

Odlučeno je da će prizvođač koji prijavljuje izvorni lijek dobiti osam godina zaštite podataka, a ona će biti produžena na osam godina i šest mjeseci ukoliko se sklopu kliničkog ispitivanja uključi pedijatrijska populacija. Kako bi se dobilo šestomjesečno produljenje patentne zaštite, u kliničko ispitivanje se mora uključiti barem jedan od definiranih uzrasta pedijatrijske populacije (53) (nedonošče do 37. tjedna gestacijskog razdoblja, novorođenče do 27. dana života, djeca do 2. godine, starija djeca do 11. godine te adolescenti do 18. godine života) (54), a produljenje se dobije čak i ako se rezultati ispitivanja pokažu negativnima (53).

Na Slici 7 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja kretao se između 30 (2010.) i 58 (2017.), a promatrano kao udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja od 12,82% (2010.) do najviše 24,17% (2017.) u razdoblju 2008. – 2017. godine. Nema vidljivog trenda porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u razdoblju 2008. – 2017.



Slika 7. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Kanadi

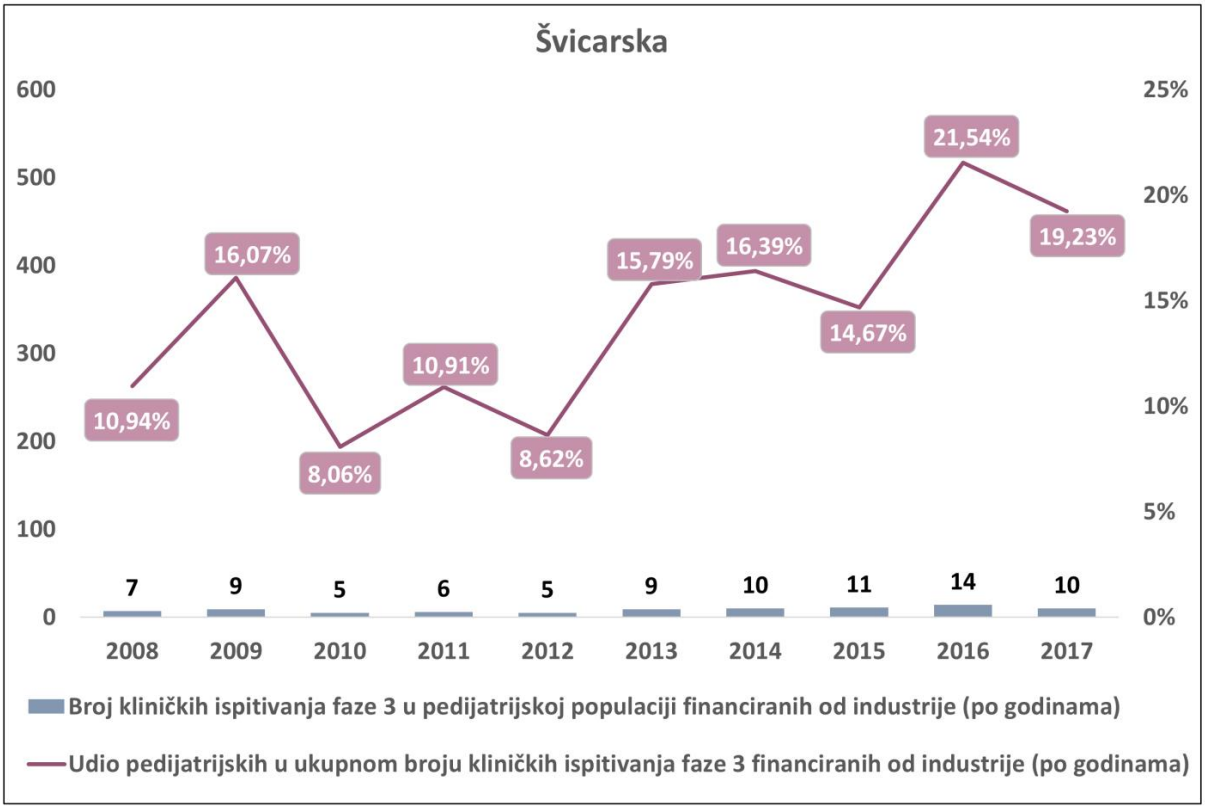
4.6. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Švicarskoj

Za reguliranje lijekova u Švicarskoj nadležna je *Swissmedic* – Švicarska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Kako bi potaknula klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji, Švicarska farmacutskim tvrtkama, na njihov zahtjev, nudi produljene patentne zaštite lijeka ukoliko ga razviju za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji. Prema pravilniku o naknadama predloženom od *Swissmedica*, a na snazi od 1. siječnja 2013., predviđeno je smanjenje naknade za pedijatrijska klinička ispitivanja za 90% ukoliko se odobri novi lijek ili se točno definira primjena određenog lijeka u pedijatrijskoj populaciji. To može uključivati, primjerice, novu indikaciju, preporuku doziranja ili jačinu doze. Pri procjeni zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet, *Swissmedic* kontrolira jesu li praćene međunarodne preporuke za vođenje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji.

Švicarska je također usvojila smjernicu ICH E11: Kliničko ispitivanje lijekova u pedijatrijskoj populaciji. U razdoblju od 2013. do 2016. godine revidiran je Zakon o lijekovima i medicinskim prozvodima koji uključuje obvezu izrade pedijatrijskog plana ispitivanja za

podnositelje zahtjeva za odobravanje lijekova. Ova obveza podrazumijeva da će uz plan kliničkog ispitivanja za razvoj lijekova u odrasloj populaciji priložiti i razvojni plan u pedijatrijskoj populaciji (55).

Na Slici 8 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi clinicaltrials.gov koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Vidljiv je trend porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u razdoblju 2013. – 2017. godine nakon što je provedena revizija zakona za klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji kada su uvedeni smanjenje naknade i sustav obveza za provođenje istih.



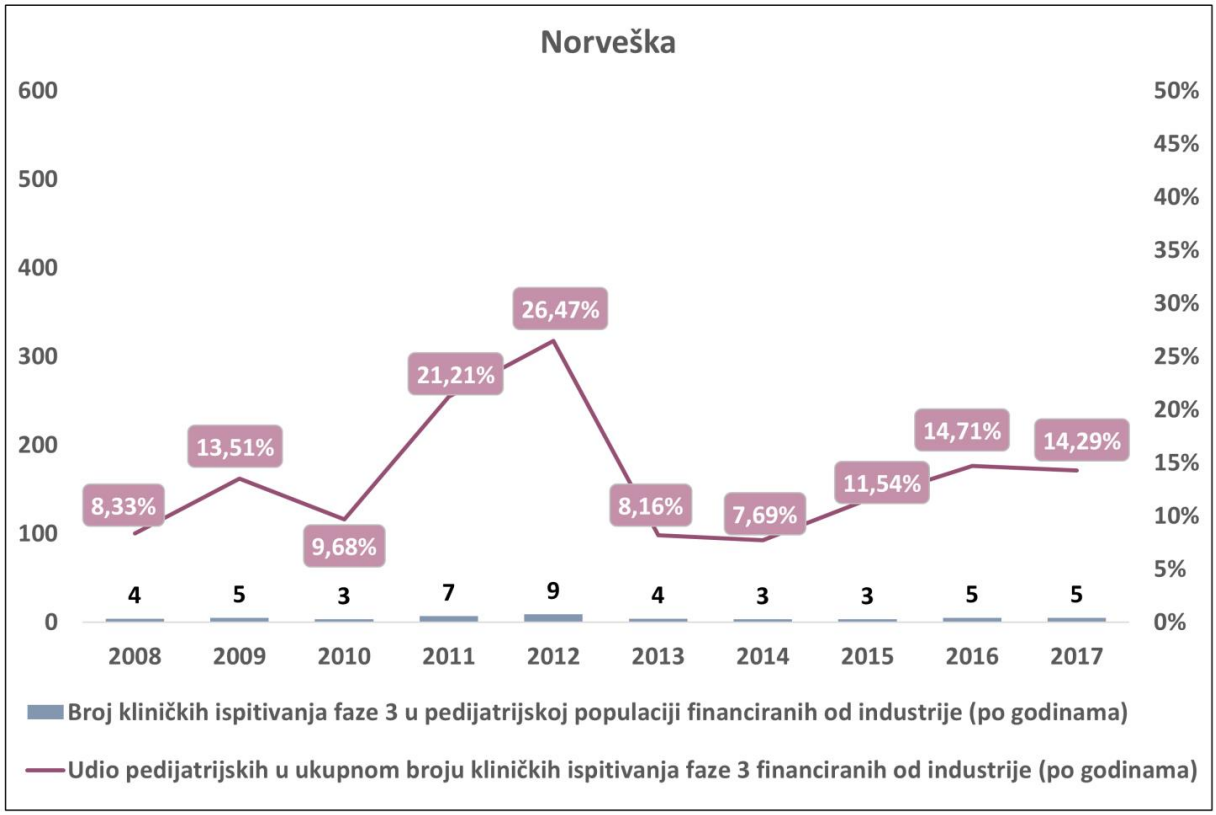
Slika 8. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Švicarskoj

4.7. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Norveškoj

Za reguliranje lijekova u Norveškoj nadležna je Norveška agencija za lijekove (engl. *The Norwegian Medicines Agency* – NoMA) (56). Pedijatrijska uredba koja je 2007. godine stupila na snagu u EU, 12. svibnja 2017. postala je dijelom norveškog zakonodavstva. Norveškim farmaceutskim tvrtkama koji su razvili lijekove za pedijatrijsku populaciju sada je

omogućeno predati zahtjev za šestomjesečnim produljenjem SPC-a, sukladno Pedijatrijskoj uredbi (57).

Na Slici 9 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja kretao se između 3 (2010., 2014. i 2015.) i 9 (2012.), a promatrano kao udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja od 7,69% (2014.) do najviše 26,47% (2012.) u razdoblju 2008. – 2017. godine. Nema vidljivog trenda porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u razdoblju 2008. – 2017.



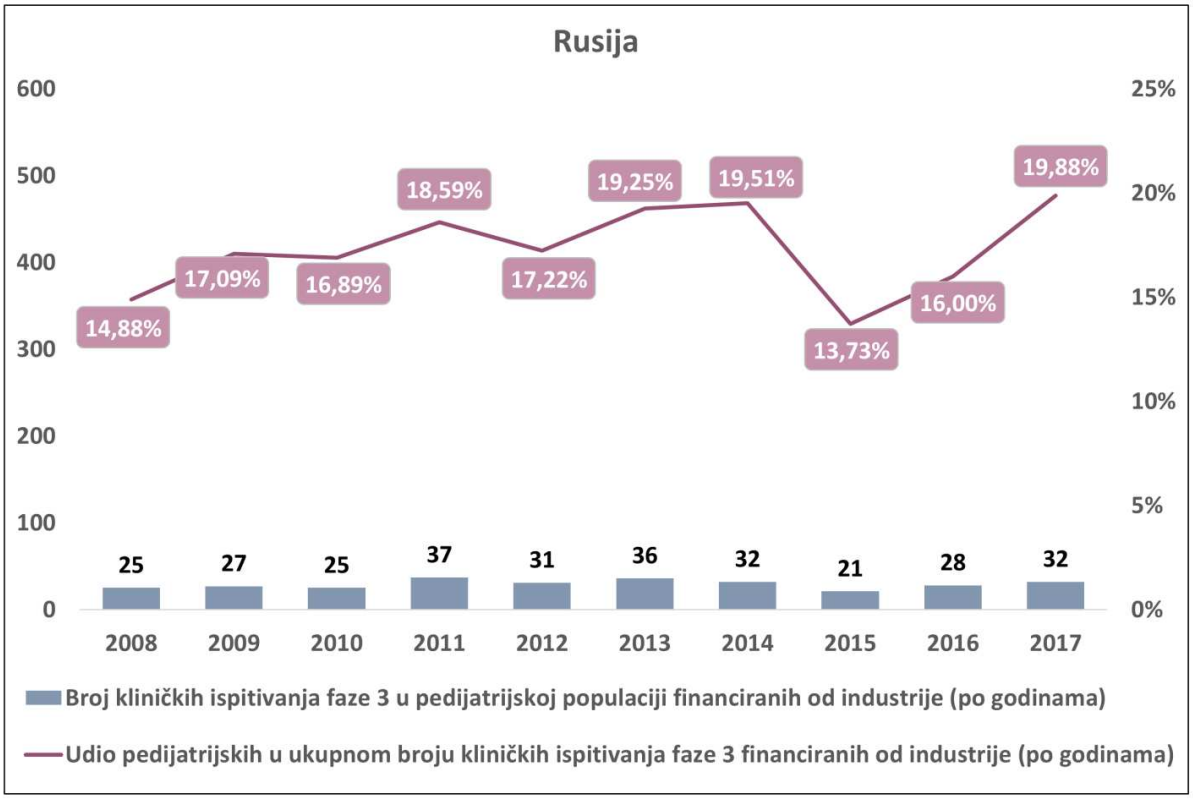
Slika 9. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Norveškoj

4.8. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Rusiji

Za reguliranje lijekova u Rusiji nadležna je Federalna služba za nadzor u zdravstvu – *Roszdravnadzor*. *Roszdravnadzor* nadzire neklinička i klinička ispitivanja lijekova i medicinskih proizvoda (58).

Kao jedna od država bivšeg Sovjetskog saveza, čini dobru podlogu za klinička ispitivanja na ljudima iz više razloga; velik broj stanovnika, rapidno regrutiranje pacijenata svih dobnih skupina, uključujući pedijatrijsku te centralizirani zdravstveni sustav koji to omogućuje (59). Ipak, nema politiku koja će poticati klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji (60).

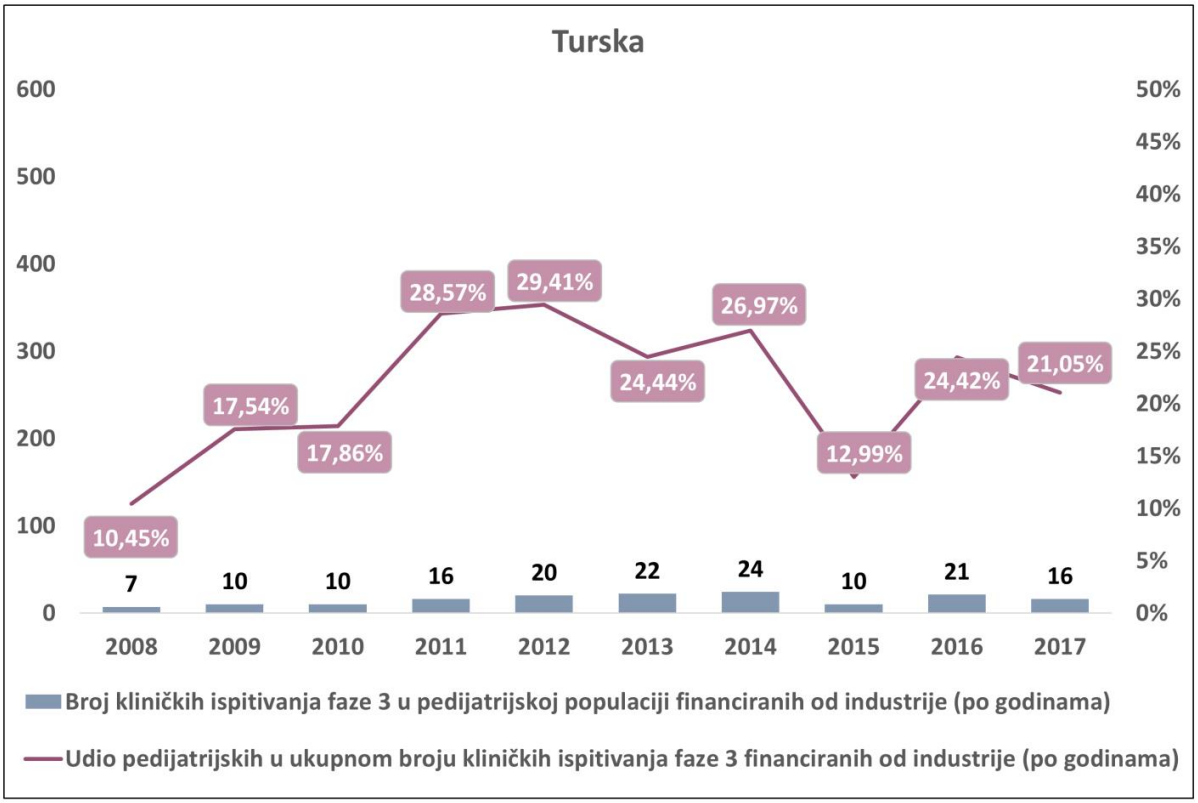
Na Slici 10 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja kretao se između 21 (2015.) i 37 (2011.), a promatrano kao udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja od 13,73% (2015.) do najviše 19,88% (2017.) u razdoblju 2008. – 2017. godine. Nema vidljivog trenda porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u razdoblju 2008. – 2017.



Slika 10. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Rusiji

4.9. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Turskoj

Za reguliranje lijekova u Turskoj nadležna je Agencija za lijekove i medicinske proizvode Turske (engl. *Turkish Medicines and Medical Devices Agency* – TMMDA) (61). Turska je poznata po jedinstvenom zemljopisnom položaju na kontinentima Europe i Azije, što njeno gospodarstvo čini utjecajnim u svim sektorima, uključujući i farmaceutski, stoga je imala povijesno razvijeno zakonodavstvo vezano za klinička ispitivanja. Međutim, danas je, kao država kandidat za ulazak u EU (62), poduzela važne korake ka usklađivanju zakonodavstva s EU na području kliničkih ispitivanja te su turski propisi su u potpunosti u skladu s europskim direktivama 2001/20/EC i 2005/28/EC (63). Međutim, još uvijek ne postoji politika poticaja na klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji (60).



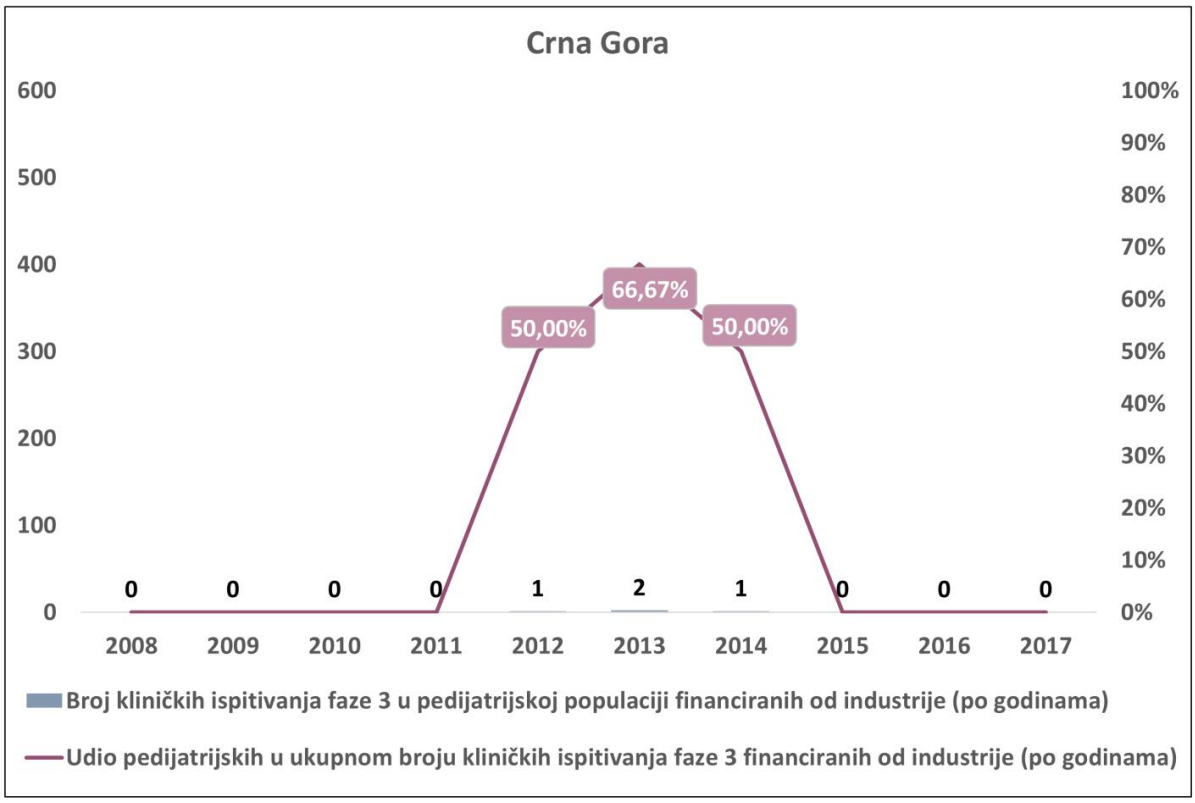
Slika 11. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Turskoj

Na Slici 11 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja kretao se između 7 (2008.) i 24 (2012.), a promatrano kao udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja od 10,45% (2008.) do najviše 29,41% (2012.) u

razdoblju 2008. – 2017. godine. Nema vidljivog trenda porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u razdoblju 2008. – 2017.

4.10. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Crnoj Gori

Za reguliranje lijekova u Crnoj Gori nadležna je Agencija za lijekove i medicinske proizvode Crne Gore – CALIMS. Lijekovi se ispituju u skladu s načelima medicinske etike (Helsinška deklaracija) i uz obaveznu zaštitu osobnih podataka ispitanika. Kliničko ispitivanje u pedijatrijskoj populaciji obavlja se u skladu s protokolom kliničkih ispitivanja i smjernicama Dobre kliničke prakse koje su usklađene sa smjernicama: ICH E6 za dobru kliničku praksu i ICH E11 za klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji (64).



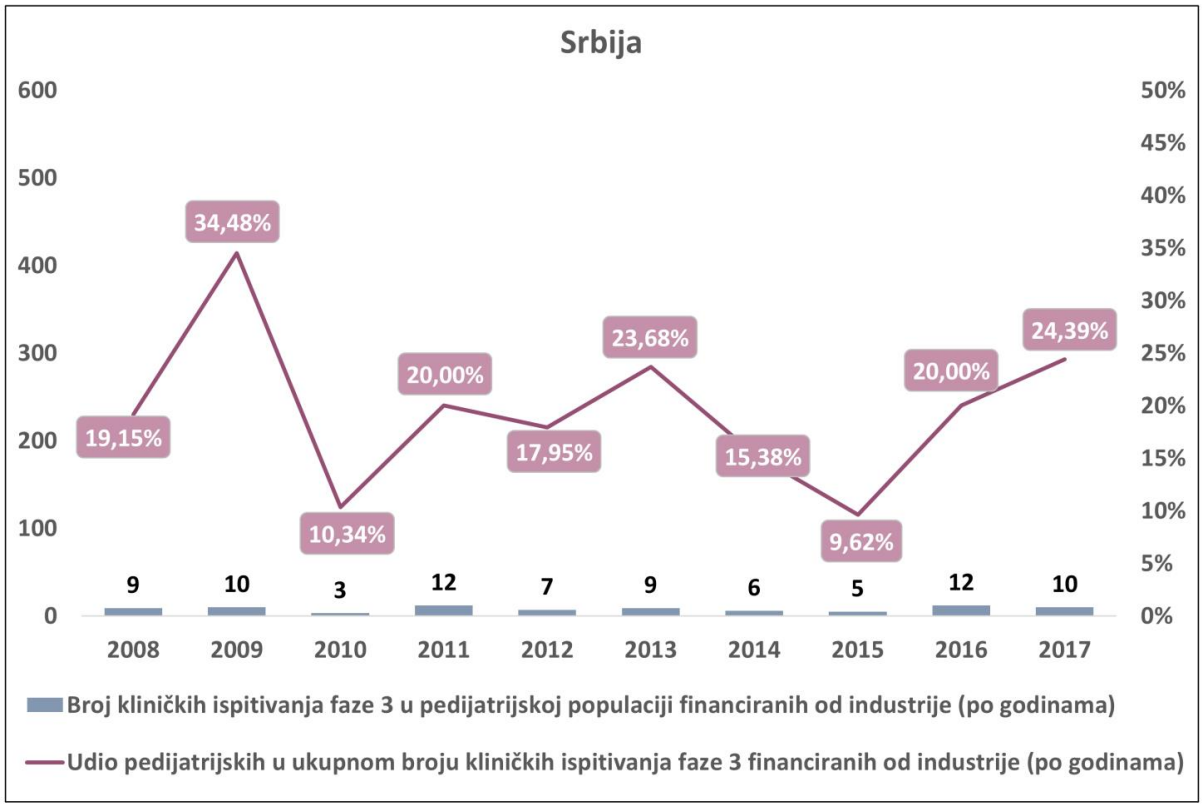
Slika 12. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Crnoj Gori

Na Slici 12 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Provedena su ukupno 4 pedijatrijska klinička ispitivanja u razdoblju 2012. – 2014. što čini velike udjele

(50,00% u 2012. i 2014. te 66,67% u 2013.) u ukupnom broju kliničkih ispitivanja zbog malog broja ukupno provedenih kliničkih ispitivanja.

4.11. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Srbiji

Za reguliranje lijekova u Srbiji nadležna je Agencija za lijekove i medicinske proizvode Srbije – ALIMS. Agencija obrađuje zahtjeve od proizvođača inovativnih lijekova za provođenje III. a., III.b. i IV. faze kliničkih ispitivanja lijekova, odnosno lijekova u fazi razvoja i lijekova već stavljenih u promet. Zahtjeve obrađuje ALIMS u suradnji s Komisijom za klinička ispitivanja lijekova. Suglasnost za sudjelovanje u kliničkim ispitivanjimase izdaje u skladu s Direktivom 2001/20/EC, a uvjerenje o provođenju Dobre kliničke prakse u skladu sa smjernicama ICH (65).



Slika 13. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Srbiji

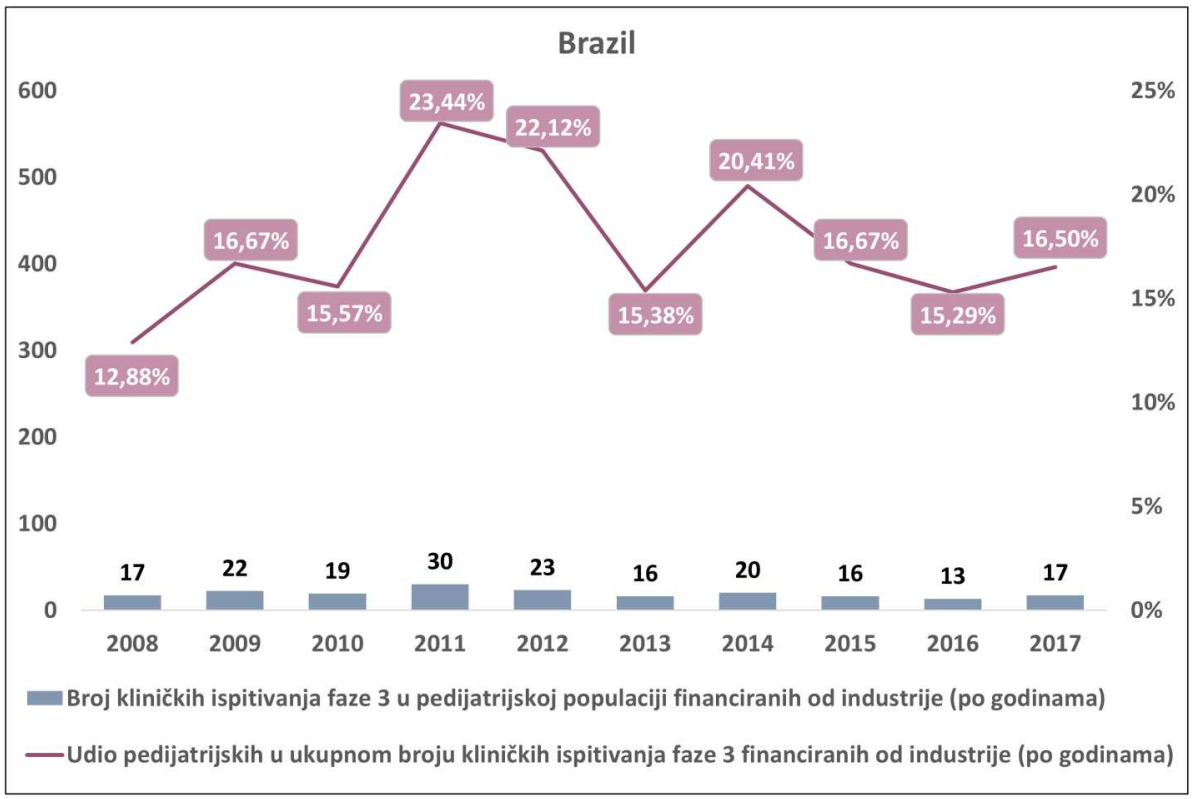
Na Slici 13 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja kretao se između 3 (2010.) i 12 (2016.), a promatrano kao

udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja od 9,62% (2015.) do najviše 34,48% (2009.) u razdoblju 2008. – 2017. godine. Nema vidljivog trenda porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u razdoblju 2008. – 2017.

4.12. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Brazilu

Glavna zakonodavna tijela koje nadgleda klinička ispitivanja u Brazilu su Brazilska nacionalna agencija za zdravstveni nadzor (port. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* – ANVISA*)* i Brazilsko nacionalno povjerenstvo za etiku kliničkih ispitivanja (port. *Comissão Nacional de Ética em Pesquisa* – CONEP). Brazilska zakonodavna tijela imaju praksu dugih zakonodavnih rokova za procjenu i odobravanje kliničkih ispitivanja. Ovakva praksa je dugoročno nepovoljno utjecala na mogućnost Brazila da sudjeluje u globalnim kliničkim ispitivanjima, zbog čega je izgubio mjesto u multicentričnim međunarodnim kliničkim ispitivanjima. Paradoksalno je što Brazil ima najpoželjnije etničke karakteristike za provođenje kliničkih ispitivanja kao što su genetska raznolikost, značajan broj dobrovoljnih sudionika u ispitivanjima, te iskusne kliničke ispitivače. Posljedično tomu, jača politički pritisak za optimizaciju rokova za odobravanje kliničkih ispitivanja u Brazilu zbog čega se poduzimaju akcije za poboljšanje situacije u državi (66). Međutim, još uvijek ne postoji politika za poticanje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji (67).

Na Slici 14 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja kretao se između 13 (2016.) i 30 (2011.), a promatrano kao udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja od 12,88% (2008.) do najviše 23,44% (2011.) u razdoblju 2008. – 2017. godine. Nema vidljivog trenda porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u promatranom razdoblju.



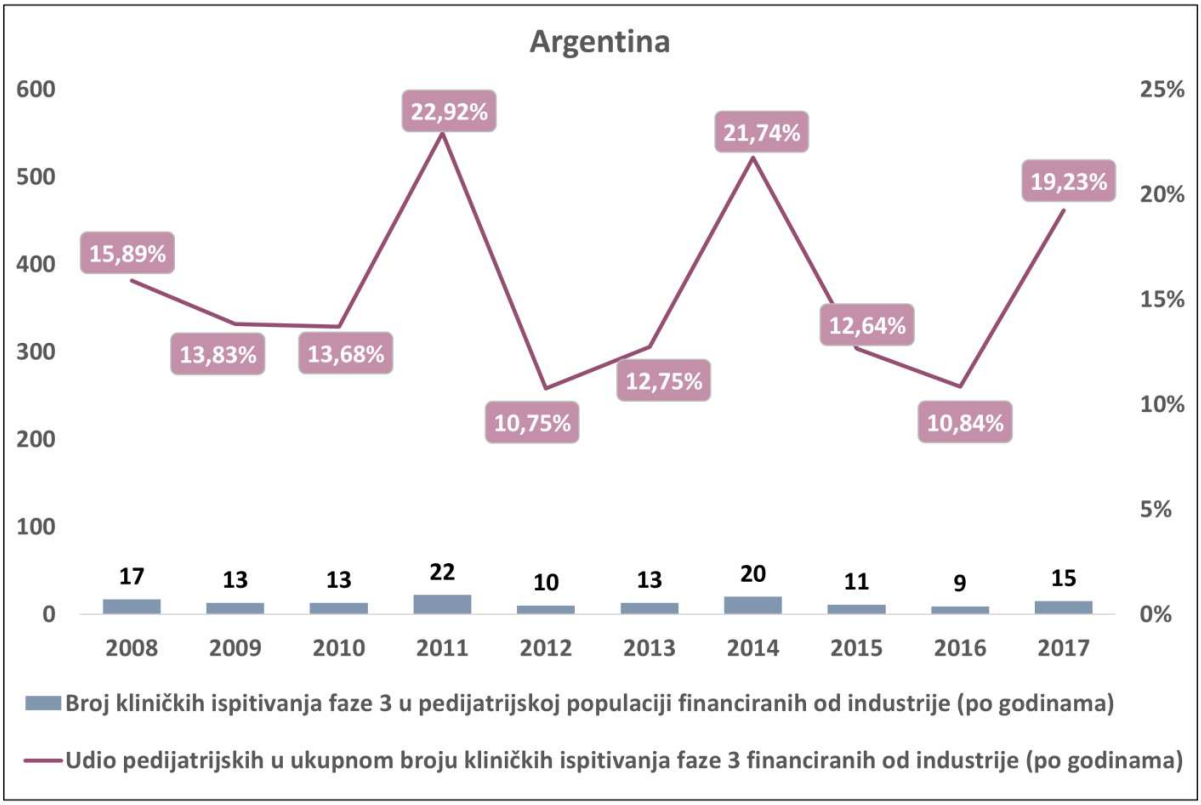
Slika 14. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Brazilu

4.13. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Argentini

Za reguliranje lijekova u Argentini nadležna je Argentinska nacionalna agencija za hranu, lijekove i medicinske proizvode (engl. *National Administration of Food, Drugs and Medical Technology* – ANMAT) koja djeluje u okviru argentinskog Ministarstva zdravstva. Argentina je vodeća država u Latinskoj Americi po broju kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji. Razlog tome je kratko vrijeme potrebno za odobravanje kliničkih ispitivanja, odnosno kraće nego u Brazilu, ali ipak duže nego u EU ili SAD-u. Usporedno s Brazilom gdje je potrebno 7-8 mjeseci za dobivanje odobrenja, u Argentini je dovoljno 5-6 mjeseci (68). Ipak, ANMAT nema razvijenu politiku poticaja na provođenje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji (60).

Na Slici 15 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja kretao se između 9 (2016.) i 22 (2011.), a promatrano kao udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja od 10,75% (2012.) do najviše 22,92% (2011.). u

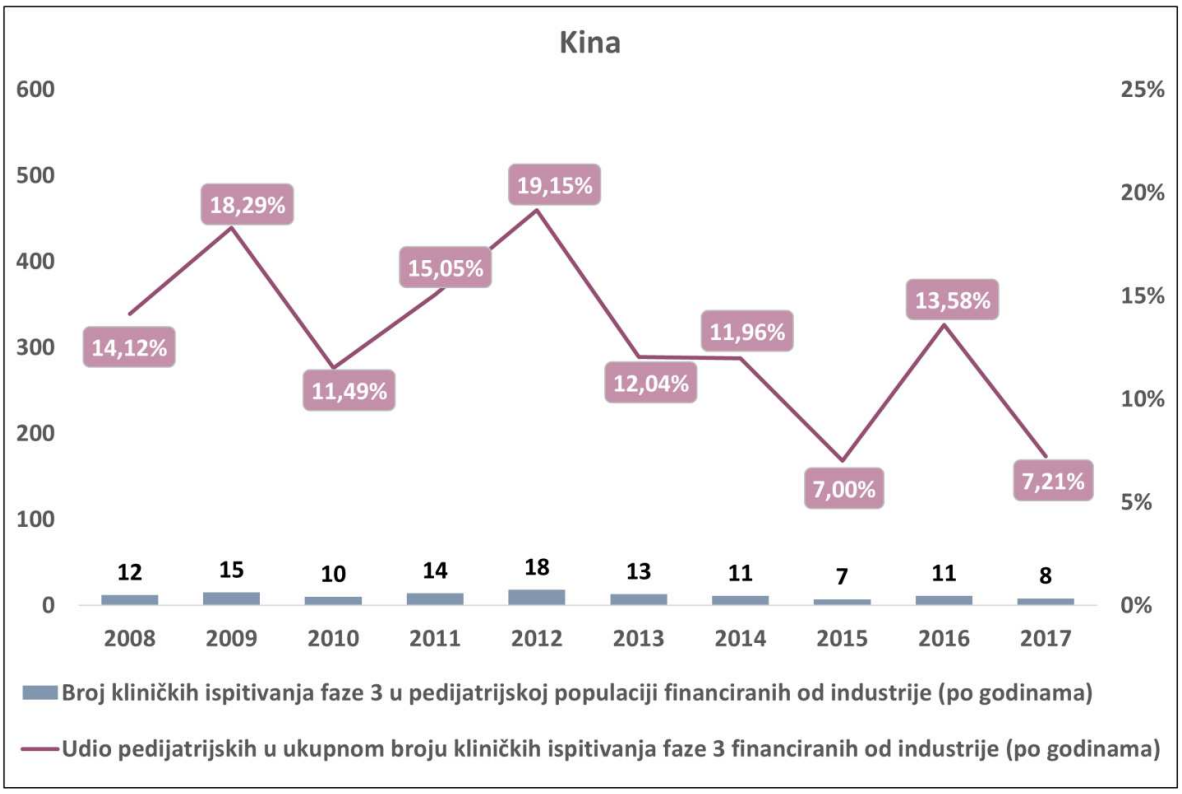
razdoblju 2008. – 2017. godine. Nema vidljivog trenda porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u razdoblju 2008. – 2017.



Slika 15. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Argentini

4.14. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Kini

Za reguliranje lijekova u Kini nadležna je Kineska agencija za hranu i lijekove (engl. *China Food and Drug Administration* - CFDA) (69). Procijenjeno je da je u Kini 70% nuspojava u pedijatrijskoj populaciji uzrokovala neracionalna upotreba lijekova. Ipak, još uvijek ne postoje propisi ili inicijative koji bi poboljšali kliničku sigurnost i djelotvornost upotrebe lijekova ili potaknuli klinička ispitivanja u toj populaciji. Dobra namjera zaštite tako osjetljive populacije u Kini i dalje ima suprotan učinak, odnosno troškove i rizik s kojima se farmaceutske tvrtke suočavaju (70). Dodatna poteškoća je najduže vrijeme potrebno za dobivanje zakonodavnog i etičkog odobrenja za klinička ispitivanja na cijelom azijskom području, a traje dvanaest do šesnaest mjeseci (71).



Slika 16. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Kini

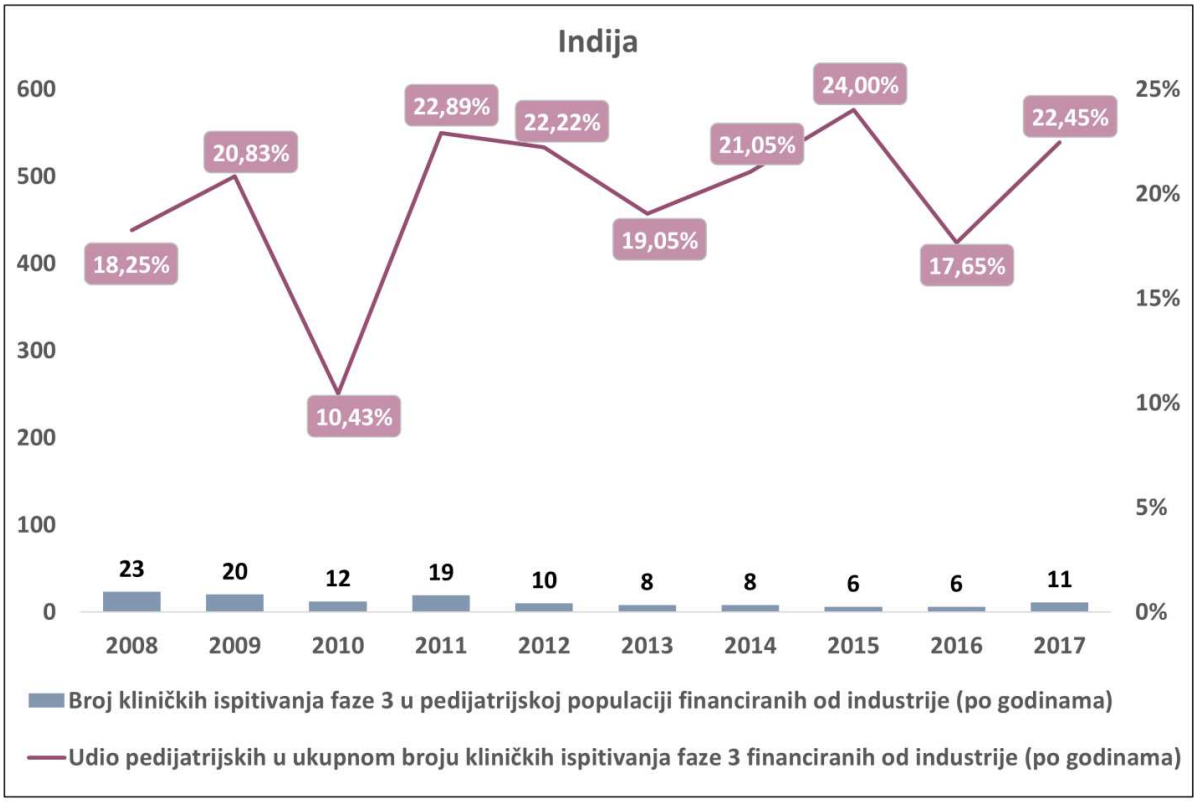
Na Slici 16 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Vidljiv je trend pada broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja od 2014. – 2017. sukladno poteškoćama pri dobivanju odobrenja za provođenje istih.

4.15. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Indiji

Za reguliranje lijekova i medicinskih proizvoda u Indiji nadležno je Indijsko središnje kontrolno tijelo za lijekove (engl. *Central Drugs Standard Control Organization* - CDSCO). Usmjerava ga središnja institucija (engl. *the Drugs Controller General of India* – DCGI) koja je nadležna za odobrenja, nadzor i inspekciju kliničkih ispitivanja. CDSCO i DCGI djeluju unutar Ministarstva zdravstva i obiteljske skrbi Indije (engl. *Ministry of Health and Family Welfare* – MOHFW) (72).

Indija broji 1,21 milijardu stanovnika čime predstavlja gotovo 17% svjetske populacije. U Indiji se svake godine rodi oko 26 milijuna djece. Uz porast populacije, potražnja za cjepivima i lijekovima za pedijatrijsku upotrebu također je zabilježila značajan porast.

Međutim, u Indiji se pedijatrijski lijekovi razvijaju na temelju kliničkih ispitivanja na odrasloj populaciji. Ne postoje posebni propisi o razvoju lijekova za pedijatrijsku populaciju. Regulirano je potpisivanje informiranog pristanka, kojeg, u slučaju pedijatrijkog pacijenta sudionika, potpisuje roditelj ili zakonski skrbnik (73). U slučaju zrelog pedijatrijskog pacijenta, koji se u Indiji klasificira između sedam i osamnaest godina, potreban je i njegov pristanak. (74). Indijska klinička praksa uvelike se oslanja na podatke o sigurnosti i učinkovitosti objavljenim u drugim razvijenim državama ili ekstrapolacijom podataka iz odrasle populacije (73). Međutim, ukoliko kliničko ispitivanje zahtjeva izričito pedijatrijsku populaciju, preporuka je da se počne sa što starijom skupinom pedijatrijskih pacijenata prije no što se isto produži na mlađe skupine, sve do novorođenčadi (75).



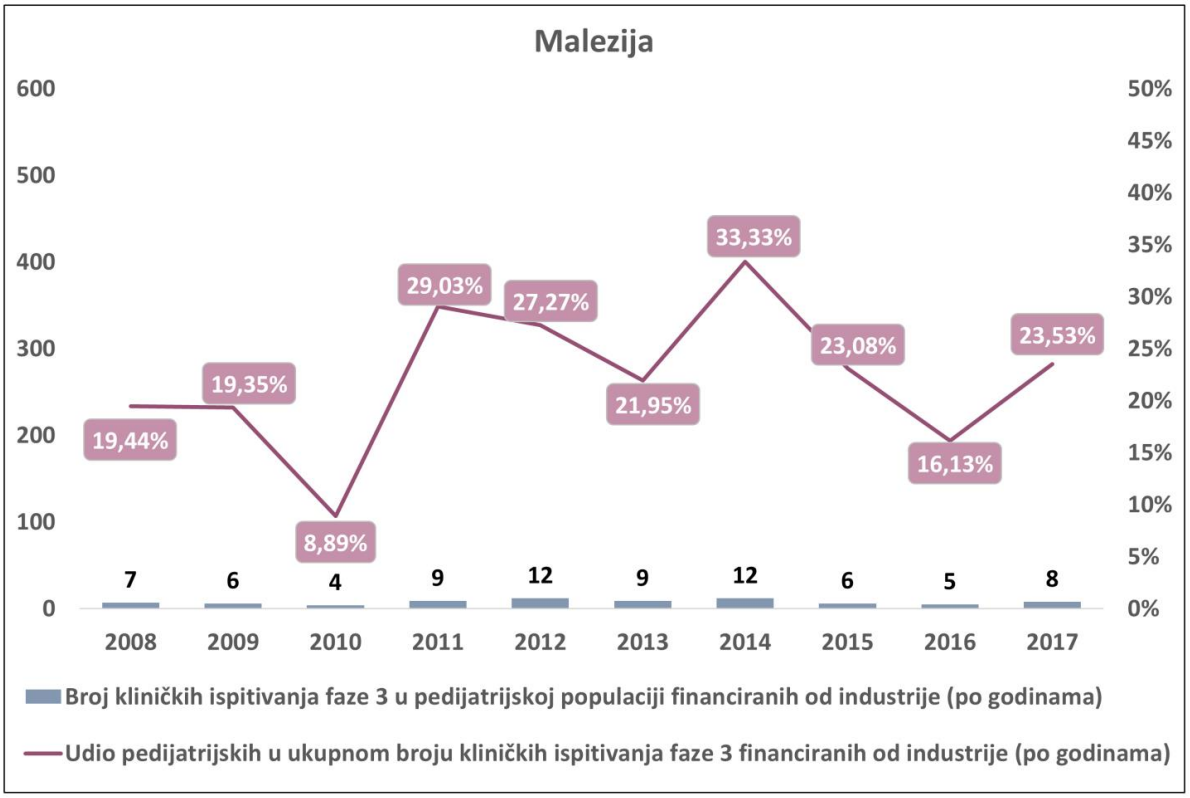
Slika 17. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Indiji

Na Slici 17 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja kretao se između 6 (2015. i 2016.) i 23 (2008.), a promatrano kao udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja od 10,43% (2010.) do najviše 24,00% (2015.)

u razdoblju 2008. – 2017. godine. Nema vidljivog trenda porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u razdoblju 2008. – 2017.

4.16. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Maleziji

Za reguliranje lijekova u Maleziji nadležna je Malezijska nacionalna farmaceutska regulatorna agencija (engl. *National Pharmaceutical Regulatory Agency* – NPRA) (76).
Zbog povijesnih razloga, Malezija ima mali kapacitet regrutiranja pedijatrijskih pacijenata u svrhu kliničkih ispitivanja. Ipak, usvojili su smjernice Dobre proizvođačke prakse kao i smjernice ICH, a prednost u svojoj regiji, odnosno jugoistočnoj Aziji, ima zbog brzog procesa odobravanja kliničkih ispitivanja u usporedbi s okolnim državama (68). Međutim, ne postoji politika poticaja na klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji (60).



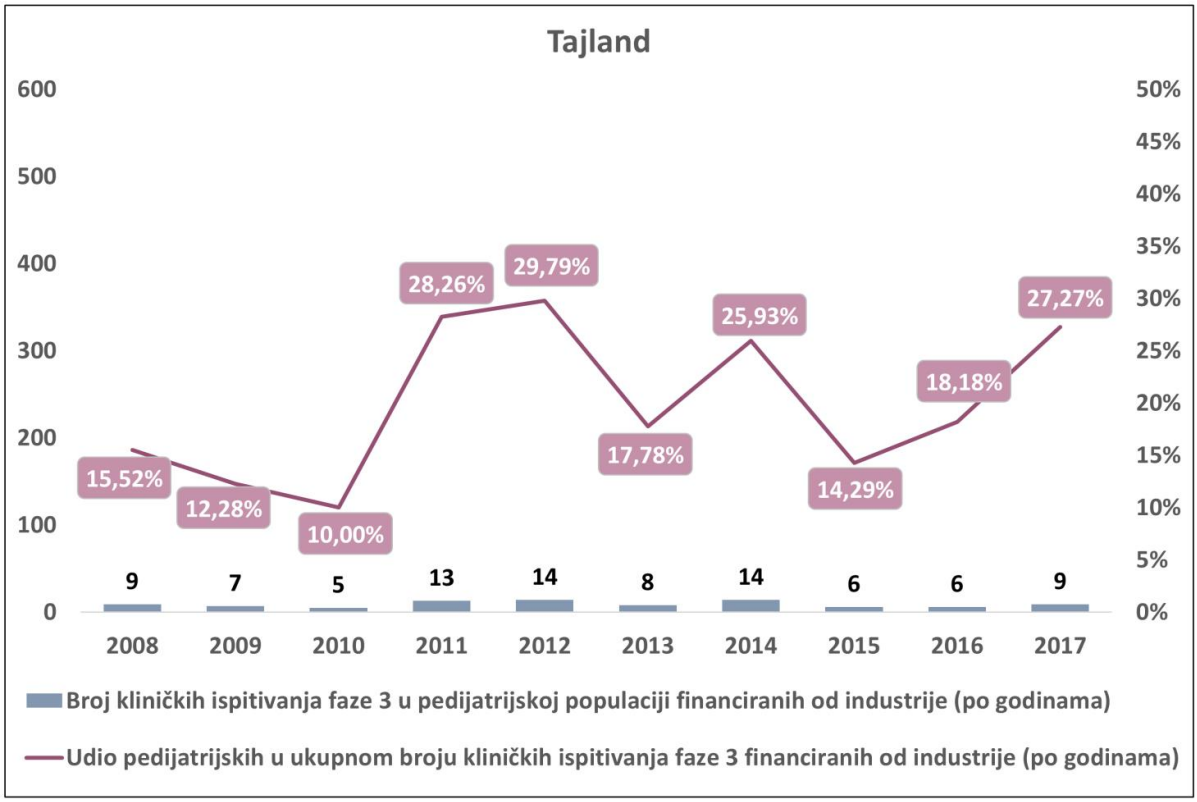
Slika 18. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Malezija

Na Slici 18 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja kretao se između 4 (2010.) i 12 (2012. i 2014.), a promatrano kao udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja od

8,89% (2010.) do najviše 33,33% (2014.) u razdoblju 2008. – 2017. godine. Nema vidljivog trenda porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u razdoblju 2008. – 2017.

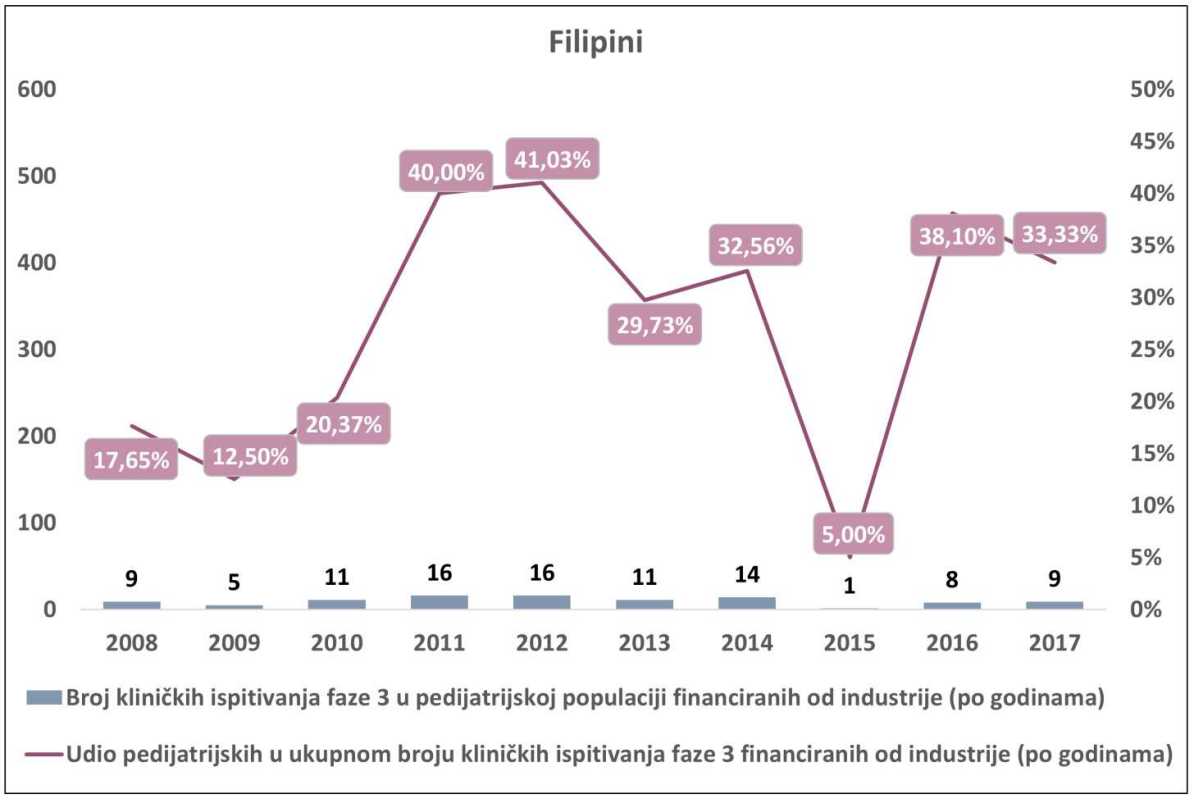
4.17. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji na Tajlandu i Filipinima

Nadležne za reguliranje lijekova u ovim državama su Agencija za hranu i lijekove Tajlanda (engl. *Thailand Food and Drugs Administration* – Thai FDA) (77) te Agencija za hranu i lijekove Filipina (engl. *Food and Drug Administration Philippines*) (78). Tajland i Filipini imaju niz privlačnih obilježja za provedbu kliničkih ispitivanja među kojima se ističu velik broj stanovnika i nizak ukupni trošak provedbe istih u usporedbi sa zapadnim državama (71). Sukladno tomu, smatraju se podobnom destinacijom za provedbu kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji. Glavni klinički ispitivači ovih država su najčešće obučeni u SAD-u, a ispitivanja se provode u skladu sa smjernicama ICH i smjernicama Dobre proizvođačke prakse (68). Međutim, ne postoje poticaji kojima bi se potaknula klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji (60).



Slika 19. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Tajlandu

Na Slici 19 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja kretao se između 5 (2010.) i 14 (2012. i 2014.), a promatrano kao udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja od 10,00% (2010.) do najviše 29,79% (2012.) u razdoblju 2008. – 2017. godine. Nema vidljivog trenda porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u razdoblju 2008. – 2017.

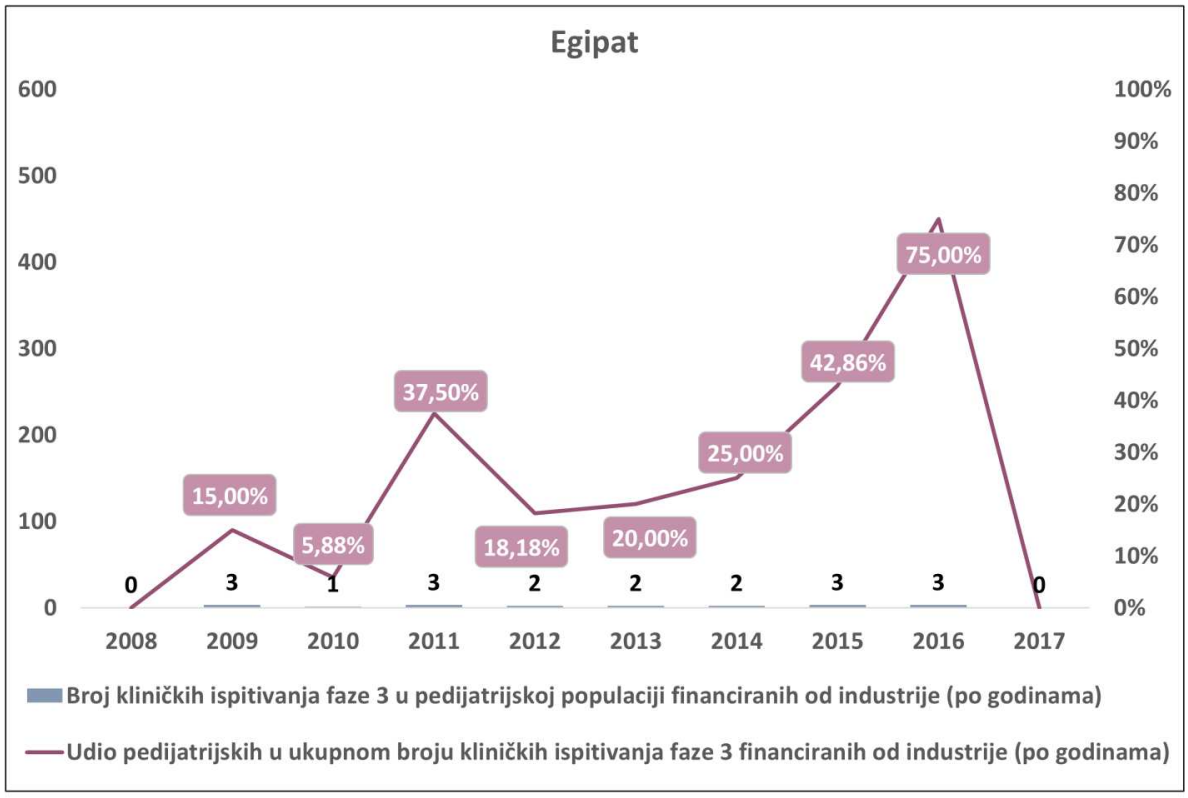


Slika 20. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije na Filipinima

Na Slici 20 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja kretao se između 1 (2015.) i 16 (2011. i 2012.), a promatrano kao udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja od 5,0% (2015.) do najviše 41,03% (2012.) u razdoblju 2008. – 2017. godine. Nema vidljivog trenda porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u razdoblju 2008. – 2017.

4.18. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Egiptu

Za reguliranje lijekova u Egiptu nadležna je Egipatska uprava za lijekove (engl. *Egyptian Drug Authority* - EDA) koja djeluje u okviru egipatskog Ministarstva zdravstva (79). Egipat je najveća država na MENA području (engl. *Middle East and North Africa*) koji obuhvaća Srednji Istok i Sjevernu Afriku, a pedijatrijsku populaciju čini više od 30 milijuna stanovnika (68). Ipak, Egipat nema politiku kojom bi se potaknula klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji (60).

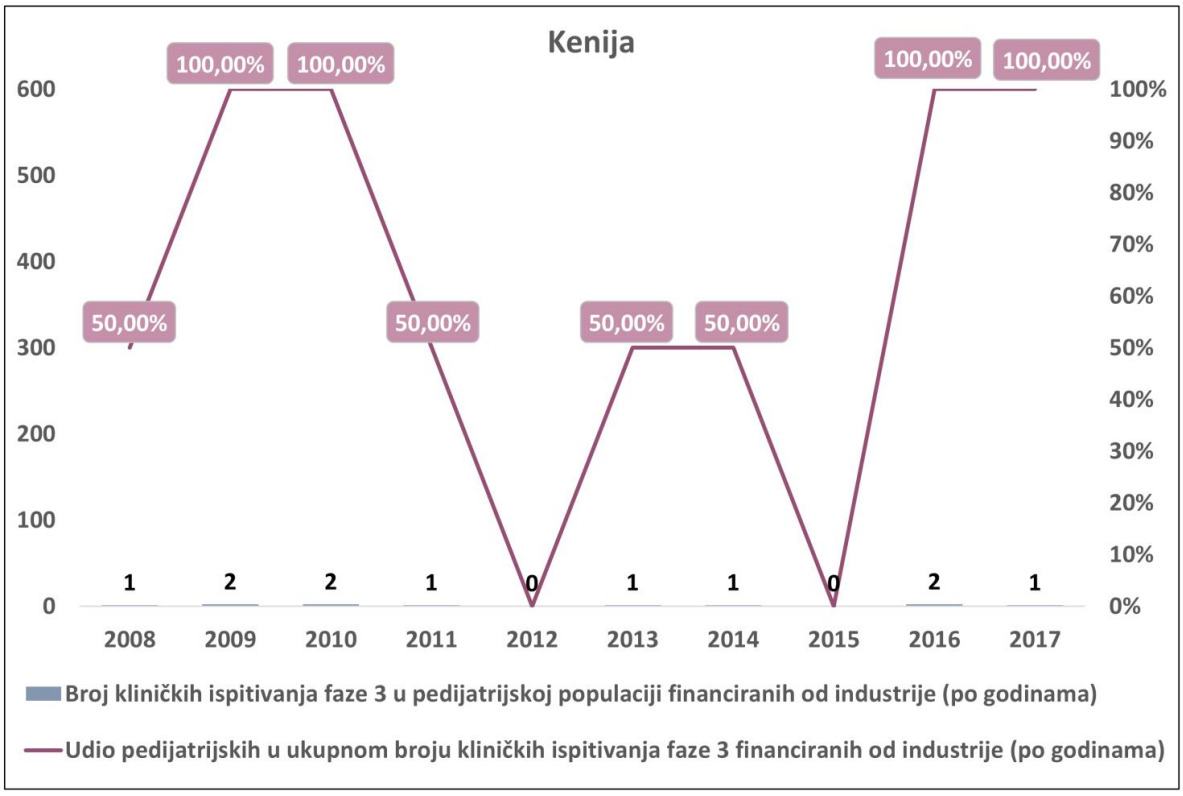


Slika 21. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Egiptu

Na Slici 21 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. U razdoblju 2008. – 2017. godine provelo se ukupno 19 pedijatrijskih kliničkih ispitivanja, a zbog malog broja ukupno provedenih kliničkih ispitivanja, udio pedijatrijskih u ukupnom broju kliničkih ispitivanja doseže i do 75% (2016.). Nema vidljivog trenda porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u razdoblju 2008. – 2017.

4.19. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Keniji

Za reguliranje lijekova u Keniji nadležan je Odbor za farmaciju i otrove (engl. *The Pharmacy and Poisons Board*) (80). Kenija je 2014. usvojila međunarodne etičke smjernice za klinička ispitivanja. Sukladno tome, pedijatrijsku populaciju će se uključiti u klinička ispitivanja ukoliko se istraživani lijek koristi u toj populaciji, nakon što su ispitivanja o sigurnosti lijeka provedena na odrasloj populaciji, potpisan je informirani pristanak za sudjelovanje, određena je nužda takvog ispitivanja, ispitivanje je prilagođeno potrebama pedijatrijske populacije te se pedijatrijska populacija neće uključivati u I. fazu ili II. fazu kliničkog ispitivanja, osim ako se ne radi o ispitivanju cjepiva koji preveniraju ciljane bolesti (81). Međutim, ne postoje smjernice vezane za odobravanje lijekova (82).



Slika 22. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Keniji

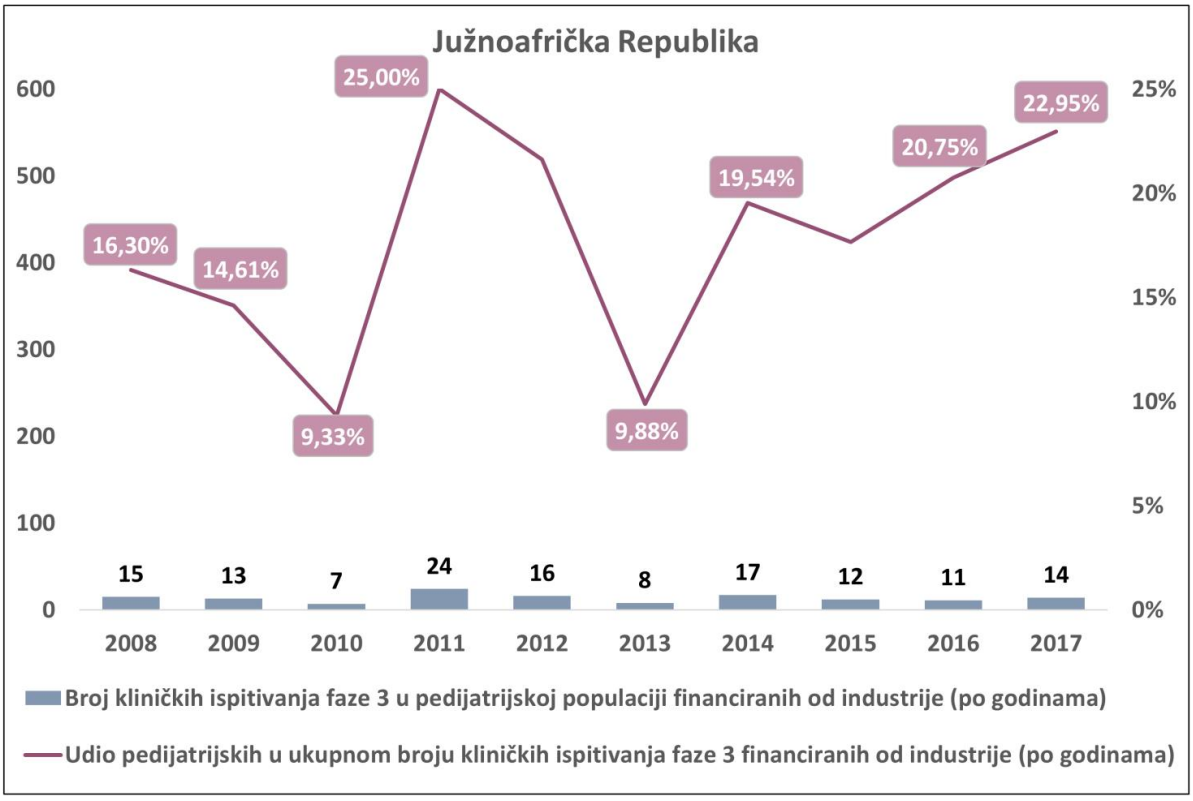
Na Slici 22 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. U razdoblju 2008. – 2017. godine provelo se ukupno 11 pedijatrijskih kliničkih ispitivanja, a zbog malog broja ukupno provedenih kliničkih ispitivanja, udio pedijatrijskih u ukupnom broju kliničkih

ispitivanja doseže i do 100% (2009., 2010., 2016. i 2017.). Nema vidljivog trenda porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u razdoblju 2008. – 2017.

4.20. Reguliranje kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u Južnoafričkoj Republici

Za reguliranje lijekova u Južnoafričkoj Republici nadležno je Zakonodavno tijelo za zdravstvene proizvode Južnoafričke Republike (engl. *South African Health Products Regulatory Authority* – SAHPRA) (83). Južnoafrička Republika je 2006. godine formirala smjernice Dobre kliničke prakse za vođenje kliničkih ispitivanja na ljudima. Prema tim smjernicama, pedijatrijskom populacijom se smatra skupina do dvadeset prve godine života. Klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji se provode ukoliko postoji snažna potreba za istima, rizici tijekom njihovog provođenja ne prelaze minimalno definirane rizike, ili ako prelaze, potencijalne koristi moraju nadvladati te potencijalne rizike te je potpisan informirani pristanak (81). Međutim, ne postoje smjernice za odobravanje lijekova na području pedijatrije (82).

Na Slici 23 je prikazan broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* koja su bila financirana od industrije u posljednjih 10 godina. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja kretao se između 7 (2010.) i 24 (2011.), a promatrano kao udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja od 9,33% (2010.) do najviše 25,00% (2011.) u razdoblju 2008. – 2017. godine. Nema vidljivog trenda porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u razdoblju 2008. – 2017.



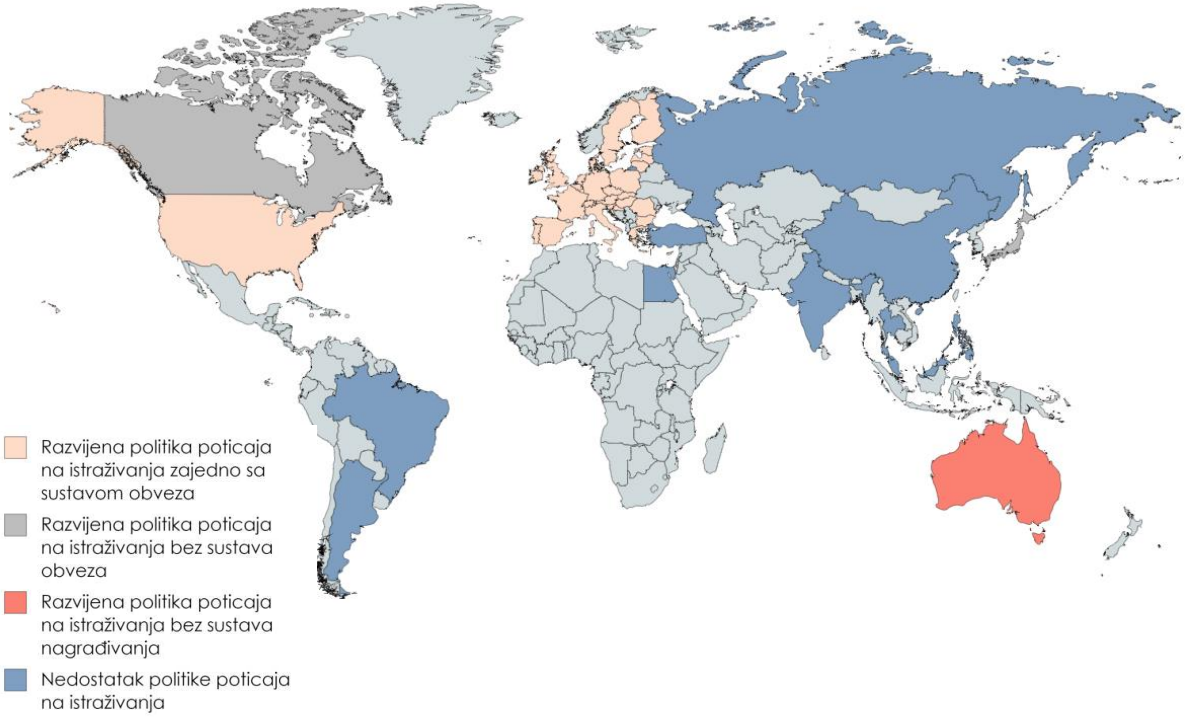
Slika 23. Broj pedijatrijskih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihov udio u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije u Južnoafričkoj Republici

5. RASPRAVA

Najčešće usvojeni poticaji za razvoj lijekova u pedijatrijskoj populaciji su SPC te višegodišnja patentna zaštita, predloženi Pedijatrijskom uredbom formiranom u EU 2007. god. Ovakvi poticaji povećavaju razinu troškova zdravstvene zaštite jer odgađaju uvođenje jeftinijih generičkih lijekova. To u konačnici znači prihod proizvođaču, ali trošak zdravstvenom sustavu države koja je ovakvu politiku usvojila (84). Poticaje određene Pedijatrijskom uredbom usvojio je dijelom i Japan, koji ovisno o vrsti razvijenog lijeka daje farmaceutskim tvrtkama različit broj godina patentne zaštite, kao i njeno produljenje. Norveška kliničkim ispitivačima u pedijatrijskoj populaciji dodjeljuje šestomjesečno produljenje SPC-a. U skupinu koje su usvojile Pedijatrijsku uredbu spada i Kanada koja dodjeljuje patentnu zaštitu u trajanju od osam godina za inovativni lijek, a produljuje ju na još šest mjeseci ukoliko se u ispitivanje uključi pedijatrijska populacija. Švicarska također dodjeljuje produljenje patentne zaštite lijeka ukoliko se razvije u pedijatrijskoj populaciji, kao i smanjenje naknade za kliničko ispitivanje za 90% ukoliko se novi lijek odobri ili se točno definira njegova primjena u pedijatrijskoj populaciji. U SAD-u se dobiva šestomjesečno produljenje patentne zaštite za razvoj pedijatrijskog lijeka. Specifičnost poticaja ove države je što daje prioritetni pregled plana ispitivanja ukoliko se u ispitivanje uključi indikacija za definirano rijetku bolest. Prilikom dobivanja odobrenja od FDA dodjeljuje se vaučer koji se može prenositi uz financijsku naknadu, s neograničenim brojem prijenosa, s obzirom da je razvijen lijek za rijetke bolesti kojim se neće moći dobiti povrat sredstava uloženih u ispitivanje. Zatim postoje države koje nastoje razvijati klinička ispitivanja u pedijatriji sukladno europskim direktivama, kao što je Turska, kandidat za ulazak u EU. Nadalje, neke od ispitanih država su usvojile određene smjernice ICH za klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji kako bi sukladno njima vodili ista. U te države spadaju: Crna Gora, Malezija, Tajland i Filipini. Republika Srbija i Australija su pak usvojile i europske direktive i ICH smjernice. Ostale države uključene u ispitivanje bi trebale usvojiti zakone i poticaje za klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji uz održivu potporu vlade i društva (85).

Poticaji za klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji određene troškove povećavaju, dok druge smanjuju. Povećavaju se troškovi agencija koje dodjeljuju poticaje za razvoj prikladnih lijekova u pedijatriji, međutim obogaćivanjem znanja o cjelokupnoj terapiji u pedijatrijskoj skupini se dugoročno smanjuju cjelokupni troškovi liječenja (84).
Za očekivati je da poticaji za pedijatrijska klinička ispitivanja koštaju kako agencije, tako i cjelokupan zdravstveni sustav država koje ih daju pa je moguće da si takvu politiku mogu priuštiti samo razvijene države.

Iz rezultata ovog ispitivanja proizlazi da razvijenu politiku poticaja na klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji, zajedno s obvezama za provođenje istih, imaju SAD, EU i Švicarska. Japan i Kanada imaju razvijenu politiku poticaja, međutim razvitak sustava obveza za provođenje pedijatrijskih kliničkih ispitivanja je još uvijek u procesu. Nadalje, Australija usvojenim zakonima potiče provođenje pedijatrijskih kliničkih ispitivanja, ali bez politike poticaja, dok azijska, južnoamerička i MENA regija, zajedno s Turskom, Rusijom i Kinom, nemaju razvijenu politiku poticaja na ista. Slika 24 pokazuje različito formirane zakone država za klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji (60).



Slika 24. Zakoni država za klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji

Nedovoljan stupanj ispitanosti lijekova u pedijatrijskoj populaciji postao je predmet interesa najutjecajnijih svjetskih organizacija u području lijekova: EMA, FDA i ICH. Razlog tomu je osiguravanje optimalne primjene lijekova u pedijatrijskoj populaciji (86). Formirani programi i zakoni povećali su broj kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji smanjujući troškove pokretanja istih kroz poticaje i nagrade (87). Pedijatrijska klinička ispitivanja su doživjela spor, ali velik napredak po pitanju međunarodnog priznavanja njihove važnosti. Ključ tog uspjeha je razvijena suradnja na nacionalnoj i međunarodnoj razini među glavnim zakonodavnim organima, farmaceutskim i znanstvenim zajednicama, kliničarima i društvu u

cjelini (85). Važnost koordiniranja pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima na međunarodnoj razini rezultiralo je češćom razmjenom znanstvenih informacija među državama. Čak i prije uspostavljenih zakona, u SAD-u i EU bila je evidentna potreba za koordinacijom zbog prevencije uključivanja ove osjetljive skupine u duplicirana ispitivanja. Nadalje, obzirom na broj država koje su usvojile smjernice ICH, potreba za usklađivanjem pojavila se i u SAD-u kako bi se povećale njegove koristi od pedijatrijskih kliničkih ispitivanja, minimalizirala nesvrsishodna izloženost pacijenata rizicima te povećala učinkovitost uključivanja ovako ograničene populacije u klinička ispitivanja. Kako bi se proces međunarodne povezanosti poboljšao, FDA centri nastoje održavati mjesečne konferencijske pozive s kolegama specijaliziranim za pedijatrijska klinička ispitivanja iz EU, Australije, Kanade i Japana. Ova suradnja je imenovana kao "Pedijatrijska skupina" sukladno svojoj ulozi da se bavi regulacijom i razvojem pedijatrijskih lijekova, ponajprije opsegom i dizajnom pedijatrijskih kliničkih ispitivanja te sigurnosnih pitanja. Tako su FDA i EMA formirale jednostrani dokument nazvan 'Zajedničko tumačenje' (engl. *Common Commentary*) kojim obavještavaju sponzore o raspravama i važnim zaključcima od strane regulatornih tijela (88).

Po pitanju broja kliničkih ispitivanja, akademske zajednice zajedno s farmaceutskim tvrtkama prate proces globalizacije. Štoviše, praksa razvijenih država postala je da svoja ispitivanja provode u nerazvijenim državama. Ovakvom praksom se olakšava regrutiranje pacijenata jer im je u nerazvijenim državama nerijetko to jedini način da dođu do potrebitog lijeka. Također, povijest katastrofa koje su pratile klinička ispitivanja provedena u razvijenim država (npr. spomenuta talidomidska katastrofa) rezultirala je većom regulacijom istih. Stoga, obzirom na financijska i zakonodavna pitanja, vođenje kliničkih ispitivanja u nerazvijenim krajevima olakšano je farmaceutskim tvrtkama (89), iako, paradoksalno, razvijene države nude poticaje za ista. Međutim, unatoč navedenim poticajima na klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji, roditelji i kliničari se opet često odlučuju na standardnu zdravstvenu skrb radije nego sudjelovanje u ispitivanju zbog nesigurnosti prilikom odabira najbolje opcije za pedijatrijskog pacijenta (90).

Klinička ispitivanja III. faze su multicentrična, a uzimajući u obzir limitacije sučelja za pretraživanje *clinicaltrials.gov*, broj kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji III. faze koji je izračunat u EU je preuveličan što je ujedno i limitacija ovog istraživanja. Tako je izračunat i broj ukupnih kliničkih ispitivanja III. faze pa možemo pretpostaviti da ovako izračunat udio kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji u ukupnom broju kliničkih ispitivanja odgovara stvarnom udjelu. Nadalje, u određenim državama se ne provodi velik broj kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije tako da udio pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u ukupnom

broju kliničkih ispitivanja ispada značajano velik, a primjeri za to su Crna Gora, Egipat i Kenija. Zatim, stranica *clinicaltrials.gov* nije obvezujuća stranica za prijavu kliničkih ispitivanja, pa neke države imaju mali broj registriranih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije jer postoji mogućnost da je dio kliničkih ispitivanja registriran u drugim bazama. Konačno, istraživanje zakonodavstva za pedijatrijske lijekove različitih država ograničeno je javno dostupnim informacijama.

6. ZAKLJUČCI

Zaključci koji proizlaze iz ovog istraživanja su:

1. Postoje nejednakosti u stupnju reguliranosti obveze provođenja kliničkih ispitivanja novih lijekova u pedijatrijskoj populaciji među državama.
2. Nije utvrđena povezanost udjela pedijatrijskih u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze i stupnja regulacije obveza i poticaja za provođenje pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u pojedinoj državi.
3. U najviše država su usvojene ICH smjernice, smjernice Dobre proizvođačke prakse i smjernice EU.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Zisowsky J, Krause A, Dingemanse J. Drug Development for Pediatric Populations: Regulatory Aspects. Pharmaceutics. 2010;2:364-88.
2. Tsukamoto K, Carroll KA, Onishi T, Matsumaru N, Brasseur D, Nakamura H. Improvement of pediatric drug development: regulatory and practical frameworks. Clinical Therapeutics. 2016;38(3):574-81.
3. EMEA17967/04. The European pediatric initiative: History of the Pediatric Regulation. 2007 Jul:Rev 1. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/documents/other/european-paediatric-initiative-history-paediatric-regulation_en.pdf
4. Hill P. Off licence and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. Arch Dis Child. 2005;90 Suppl 1:17-8.
5. Kleiber N, Tromp K, Mooij MG, Vathorst S, Tibboel D, Wildt S. Ethics of drug research in the pediatric intensive care unit. Pediatr Drugs. 2014;17(1):43-53.
6. Paediatric Age Categories to be Used in Differentiating Between Listing on a Model Essential Medicines List for Children [Internet]. Archives.who.int. 2007 [pristupljeno 17. rujna 2018.]. Dostupno na: http://archives.who.int/eml/expcom/children/Items/PositionPaperAgeGroups.pdf
7. Ross LF. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Editorial Comment: Therapeutic Orphans. J Pediatr. 2018;192:59.
8. Baroukh MA. Therapeutic Orphans: European Perspective. Pediatrics. 1999;104(3Pt2):591-2.
9. Cummings E, Edens M. Baby, Gray Syndrome [Internet]. StatPearls Publishing LLC.; 2018 [pristupljeno 18. rujna 2018.]. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448133/
10. sindrom sivoga djeteta | Struna | Hrvatsko strukovno nazivlje [Internet]. Struna.ihjj.hr. 2018 [pristupljeno 18. rujna 2018.]. Dostupno na: http://struna.ihjj.hr/naziv/sindrom-sivoga-djeteta/40088/
11. New FDA Pregnancy Categories Explained - Drugs.com [Internet]. Drugs.com. 2018 [pristupljeno 18. rujna 2018.]. Dostupno na: https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html
12. Shirkey HC. Therapeutic Orphans – Everybody's business. Ann Pharmacother. 2006;40(6);1174.
13. Shirkey H. Editorial Comment: Therapeutic Orphans. J Pediatr. 1968;73:119-20.
14. Naspitz CK, Warner JO. Children are pharmaco-therapeutic orphans. Pediatr Allergy Immunol. 2010;21(2Pt1):249-50.

15. Ward RM, Sherwin CMT. Ethics of Drug Studies in the Newborn. Pediatr Drugs. 2014;17(1):37-42.
16. Ryan KJ, Brady JV, Cooke RE, Height DI, Jonsen AR, King P. The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. J Am Coll Dent. 2014;81(3):4-13.
17. Harjaček M. Informirani pristanak u pedijatrijskim ispitivanjima. Paediatr Croat. 2003.1(47).
18. Karbwang J, Koonrungsesomboon N, Torres CE, Jimenez EB, Kaur G, Mathur R. What information and the extent of information research participants need in informed consent forms: a multi-country survey. BMC Medical Ethics. 2018;19(1):79.
19. Leibson T, Koren G. Informed Consent in Pediatric Research. Pediatr Drugs. 2014;17(1):5-11.
20. Uredbe, direktive i ostali pravni akti - Europska unija - European Commission [Internet]. Europska unija. 2018 [pristupljeno 20. rujna 2018.]. Dostupno na: https://europa.eu/european-union/eu-law/legal-acts_hr
21. International Conference on Harmonisation of Tehnical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11. 2000.p.2-7.,10-12.
22. Breitkreutz J. European Perspectives on Pediatric Formulations. Clin Ther. 2008;30(11):2146-54.
23. Background & Mission | EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines [Internet]. Edqm.eu. 2018 [pristupljeno 20. rujna 2018]. Dostupno na: https://www.edqm.eu/en/pan-european-paediatric-formulary-background-mission
24. Uredbe, direktive i ostali pravni akti - Europska unija - European Commission [Internet]. Europska unija. 2018 [pristupljeno 20.rujna 2018.]. Dostupno na: https://europa.eu/european-union/eu-law/legal-acts_hr
25. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use [Internet]. 2001 [pristupljeno 21. rujna 2018.]. Dostupno na: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf
26. What we do | European Medicines Agency [Internet]. Ema.europa.eu. 2018 [pristupljeno 23. rujna 2018]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do

27. Uredba (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu i izmjeni Uredbe (EEZ) br. 1768/92, Direktive 2001/20/EZ, Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004. Publications.europa.eu. 2007 [pristupljeno 24.rujna 2018]. Dostupno na: https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/f02fd0de-82a9-42d8-9cd1-723176bb5ce0/language-hr
28. Paediatric medicines: Overview | European Medicines Agency [Internet]. Ema.europa.eu. 2018 [pristupljeno 24.rujna 2018]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines-overview
29. Paediatric investigation plans | European Medicines Agency [Internet]. Ema.europa.eu. 2018 [pristupljeno 24.rujna 2018]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans
30. Rewards and incentives for paediatric medicines | European Medicines Agency [Internet]. Ema.europa.eu. 2018 [pristupljeno 24. rujna 2018]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/rewards-incentives-paediatric-medicines
31. Paediatric-use marketing authorisations | European Medicines Agency [Internet]. Ema.europa.eu. 2018 [pristupljeno 24. rujna 2018]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/paediatric-medicines/paediatric-use-marketing-authorisations
32. Paediatric clinical trials | European Medicines Agency [Internet]. Ema.europa.eu. 2018 [psitupljeno 24.rujna 2018]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-clinical-trials
33. Drugs [Internet]. Fda.gov. 2018 [pristupljeno 28. rujna 2018]. Dostupno na: https://www.fda.gov/Drugs/default.htm
34. Pediatric Research Equity Act of 2003. Public Law 108-155, 2003. [pristupljeno 28. rujna 2018]. Dostupno na: https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-108publ155/pdf/PLAW-108publ155.pdf
35. Guidance for Industry: How to Comply with the Pediatric Research Equity Act (Draft Guidance). Food and Drug Administration. 2005. [pristupljeno 28. rujna 2018]. Dostupno na: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm079756.pdf
36. Written Requests Issued [Internet]. Fda.gov. 2018 [pristupljeno 28. rujna 2018]. Dostupno na: https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm050002.htm

37. Qualifying for Pediatric Exclusivity Under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act: Frequently Asked Questions on Pediatric Exclusivity (505A) [Internet]. Fda.gov. 2018 [pristupljeno 28. rujna 2018]. Dostupno na: https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm077915.htm
38. Pediatric studies of drugs. 21 U.S.C. §355 a [pristupljeno 28. rujna 2018]. Dostupno na: http://uscode.house.gov/view.xhtml?req=(title:21%20section:355a%20edition:prelim)%20OR%20(granuleid:USC-prelim-title21-section355a)&f=treesort&edition=prelim&num=0&jumpTo=true
39. Qualifying for Pediatric Exclusivity Under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act: Frequently Asked Questions on Pediatric Exclusivity (505A) [Internet]. Fda.gov. 2018 Dostupno na: https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm077915.htm
40. Ren Z, Zajicek A. Review of the Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act – what can the obstetric community learn from the pediatric experience? Semin Perinatol. 2015;39:530-1.
41. Written Requests Issued [Internet]. Fda.gov. 2018 [pristupljeno 28. rujna 2018]. Dostupno na: https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm050002.htm
42. Priority review to encourage treatments for rare pediatric diseases. 21 U.S.C. §360 ff [pristupljeno 28. rujna 2018]. Dostupno na: http://uscode.house.gov/view.xhtml?req=(title:21%20section:360ff%20edition:prelim)%20OR%20(granuleid:USC-prelim-title21-section360ff)&f=treesort&edition=prelim&num=0&jumpTo=true
43. Designation of drugs for rare diseases or conditions. 21 U.S.C. §360 bb [pristupljeno 28. rujna 2018]. Dostupno na: http://uscode.house.gov/view.xhtml?req=(title:21%20section:360bb%20edition:prelim)%20OR%20(granuleid:USC-prelim-title21-section360bb)&f=treesort&edition=prelim&num=0&jumpTo=true
44. Addressing the Barriers to Pediatric Drug Development [Internet]. Washington (DC): Institute of Medicine (US) Forum on Drug Discovery, Development, and Translation; 2008 [pristupljeno 28. rujna 2018]. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3994/
45. Our Philosophy | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. Pmda.go.jp. 2018 [pristupljeno 28. rujna 2018]. Dostupno na: https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/outline/0007.html

46. 9. Pediatric Drugs WG | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. Pmda.go.jp. 2018 [pristupljeno 28. rujna 2018]. Dostupno na: http://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/rs/0007.html
47. Kajiwara E, Yamazaki E. PMDA perspective and experience with long-term safety study data collection in children [Internet]. Pediatric Drugs Working Group; 2016 [pristupljeno 30. rujna 2018]. Dostupno na: http://www.pmda.go.jp/files/000216530.pdf
48. Hirata M. Pediatric drug development in Japan and International Regulatory Collaboration [Internet]. Tokyo; 2017 [pristupljeno 2. listopada 2018]. Dostupno na: http://www.pmda.go.jp/files/000224497.pdf
49. Pflieger M, Bertram D. Pediatric drug development: ICH harmonised tripartite guideline E11 within the United States of America, the European Union, and Japan. Arch Pediatr. 2014;21(10):1129-38.
50. Information relating to paediatrics [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA). 2018 [pristupljeno 3. listopada 2018]. Dostupno na: https://www.tga.gov.au/book-page/110-information-relating-paediatrics
51. Alas JK, Godlovitch G, Mohan CM, Jelinski SA, Khan AA. Regulatory Framework for Conducting Clinical Research in Canada. Can J Neurol Sci. 2017;44:469-74.
52. Reider MJ. Drug research and treatment for children in Canada: A challenge. Paediatr Child Health. 2011;16(9):560.
53. Canada H. Guidance Document: Data Protection under C.08.004.1 of the Food and Drug Regulations - Canada.ca [Internet]. Canada.ca. 2018 [pristupljeno 5. listopada 2018]. Dostupno na: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/guidance-document-data-protection-under-08-004-1-food-drug-regulations.html#a4
54. Food and Drug Regulations (C.R.C., c. 870) [Internet]. Government of Canada. 2018 [pristupljeno 5. listopada 2018]. Dostupno na: https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/C.R.C.,_c._870/page-137.html?txthl=pediatric#s-C.08.004.1
55. Medicines for children [Internet]. Swissmedic.ch. 2017 [pristupljeno 7. listopada 2018]. Dostupno na: https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/besondere-arzneimittelgruppen--ham-/paediatrie.html
56. Services M. The Norwegian Medicines Agency [Internet]. Government.no. 2018 [pristupljeno 8. listopada 2018]. Dostupno na: https://www.regjeringen.no/en/dep/hod/organisation-and-management-of-the-ministry-of-health-and-care-services/etater-og-

virksomheter-under-helse--og-omsorgsdepartementet/Subordinate-institutions/the-norwegian-medicines-agency/id279753/
57. The Pediatric Regulation implemented in Norway - Advokatfirmaet Haavind [Internet]. Haavind EN. 2018 [pristupljeno 8. listopada 2018]. Dostupno na: https://haavind.no /en/news/the-pediatric-regulation-will-finally-be-implemented-in-norway/
58. Federal service for surveillance in healthcare : Main page [Internet]. Roszdravnadzor.ru. 2018 [pristupljeno 10. listopada 2018]. Dostupno na: http://www.roszdravnadzor.ru/en
59. Deal G, Nikitin N. European and non-European paediatric clinical trials. Regulatory Rapporteur. 2009;6(5):4-7.
60. The Role of Regulatory Policy on the Pediatric Therapies of Tomorrow [Internet]. San Francisco: University of California, Schools of Pharmacy and Medicine, Department od Bioengineering and Therapeutic Sciences; 2017 [pristupljeno 10. listopada 2018]. Dostupno na: http://file:///C:/Users/Korisnik/Downloads/ACDRS2017-pedsworkshop_BucciiRechtweg_ 1.pdf
61. Ceyhan EM, Gürsöz H, Alkan A, Coşkun H, Koyuncu O, Walker S. The Turkish Medicines and Medical Devices Agency: Comparison of Its Registration Process with Australia, Canada, Saudi Arabia, and Singapore. Front Pharmacol. 2018;9:9.
62. Zemlje - Europska unija - European Commission [Internet]. Europska unija. 2018 [pristupljeno 17. listopada 2018]. Dostupno na: https://europa.eu/european-union/about-eu/countries_hr#28-dr%C5%BEava-%C4%8Dlanica-europske-unije
63. Ilbars H. Clinical Trials in Turkey. Turk J Haematol. 2013;30(2):111-4.
64. Klinička ispitivanja - Regulativa [Internet]. Agencija za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore. 2018 [pristupljeno 18. listopada 2018]. Dostupno na: https://www. calims.me/Portal/faces/dinamickeStrane?_afrLoop=2272411388962286&paramPut=+%3E+Klini%C4%8Dka+ispitivanja+%3E+Regulativa&paramRender=1&paramS=86&_adf.ctrl-state =b1yhektpx_68
65. Klinička ispitivanja [Internet]. Alims.gov.rs. 2018 [pristupljeno 18. listopada 2018]. Dostupno na: https://www.alims.gov.rs/latin?s=klini%C4%8Dka+ispitivanja
66. Fagundes P, Dresel P, Miller A. Brazil's Regulatory Environment Offers Positive Changes for Clinical Trials [Internet]. 2018 [pristupljeno 19. listopada 2018]. Dostupno na: http://file:///C:/Users/Korisnik/Downloads/2018%20June%20Regulatory%20Focus%20Brazil %20Fagundes%20Dresel%20Miller.pdf
67. da Costa PQ, Rey LC, Coelho HL. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. J Pediatr (Rio J). 2009;85(3):229-35.

68. Mulberg A, Murphy D, Dunne J, Mathis L. Pediatric drug development CONCEPTS AND APPLICATIONS [Internet]. 2nd ed. 2018 [pristupljeno 19. listopada 2018]. Dostupno na: https://books.google.hr/books?id=BGINKD7k2ccC&pg=PT644&lpg=PT644&dq=russia+pediatric+drug+development&source=bl&ots=mL5PCYfR8f&sig=eMPa49p77rgN4SCy0VbqjZpr5Rw&hl=hr&sa=X&ved=2ahUKEwibopjyypLeAhUP0xoKHWIaAAcQ6AEwA3oECAYQAQ#v=onepage&q=russia%20pediatric%20drug%20development&f=false
69. China food and drug administration – main responsibilities. [Internet]. 2018 [pristupljeno 20. listopada 2018]. Dostupno na: http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0756/
70. Li Z, Wang Y, Wu D, Gao X, Wang Z. Current Status of Pediatric Labeling in China and the near Future Efforts Needed for the Country. Front Pediatr. 2014;2:17.
71. Sheraz A, Oluwaseun E, Zaheer Ud DB, Syed Shahzad H. Challenges of conducting clinical trials in Asia. Ali S et al. Int J Clin Trials. 2018;5(4):194-99.
72. India | ClinRegs [Internet]. Clinregs.niaid.nih.gov. 2018 [pristupljeno 21. listopada 2018]. Dostupno na: https://clinregs.niaid.nih.gov/country/india#regulatory_authority
73. Venkatensh MP. Regulation for Peadiatric Drug Development in India: Need of the Hour. J Clin Stud. 2014;6(1):14-7.
74. India | ClinRegs [Internet]. Clinregs.niaid.nih.gov. 2018 [pristupljeno 21. listopada 2018]. Dostupno na: https://clinregs.niaid.nih.gov/country/india#children/minors
75. The Drugs and Cosmetics Act and Rules [Internet]. Government of India, Ministry of Health and Family Welfare (Department of Health); 2005 [pristupljeno 21. listopada 2018]. Dostupno na: http://dfda.goa.gov.in/images/PDF-DOCUMENTS/Drugs--Cosmetics-Act.pdf
76. National Pharmaceutical Regulatory Agency (NPRA) - About NPRA [Internet]. National Pharmaceutical Regulatory Agency (NPRA). 2018 [pristupljeno 22. listopada 2018]. Dostupno na: https://www.npra.gov.my/
77. The Roles and Responsibilities of Thai FDA [Internet]. FDA Thailand, Ministry of Public Health. 2018 [pristupljeno 22. listopada 2018]. Dostupno na: http://www.fda.moph.go.th/sites/FDA_EN/SitePages/Roles.aspx
78. Functions [Internet]. Ww2.fda.gov.ph. 2018 [pristupljeno 22. listopada 2018]. Dostupno na: https://ww2.fda.gov.ph/index.php/mandate-functions-and-officials/functions
79. EDA - Egyptian Drug Authority [Internet]. Eda.mohp.gov.eg. 2018 [pristupljeno 23. listopada 2018]. Dostupno na: http://www.eda.mohp.gov.eg/Articles.aspx?id=4
80. Pharmacy & Poisons Board » About Us [Internet]. Pharmacyboardkenya.org. 2018 [pritupljeno 23. listopada 2018]. Dostupno na: https://www.pharmacyboardkenya.org/about-us

81. Bero L. Review of Clinical Trial Ethical Standards for Inclusion of Children [Internet]. Geneva: University of California San Francisco; 2010 [pristupljeno 24. listopada 2018]. Dostupno na: http://www.who.int/childmedicines/paediatric_regulators/PNet_Clinical_Trial_Standards.pdf?ua=1
82. Walters S. Report to WHO concerning international guidelines for paediatric medicines [Internet]. Geneva; 2010 [pristupljeno 24. listopada 2018]. Dostupno na: http://www.who.int/childmedicines/paediatric_regulators/International_guidelines.pdf?ua=1
83. SAHPRA - South African Health Products Regulatory Authority [Internet]. Sahpra.org.za. 2018 [pristupljeno 25. listopada 2018]. Dostupno na: https://www.sahpra.org.za/About
84. The Pediatric Exclusivity Provision [Internet]. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration; 2001 [pristupljeno 25. listopada 2018]. Dostupno na: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM049915.pdf
85. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. Br J Clin Pharmacol. 2015;79(3):357-69.
86. Stanulović M, Stanulović V. Nove međunarodne smjernice i upute za ispitivanja na djeci. Paediatr Croat 2010;54(Supl 1):1-6.
87. Do the Rewards of Pediatric Exclusivity Outweigh the Benefits? Researchers Discuss [Internet]. Raps.org. 2018 [pristupljeno 27. listopada 2018]. Dostupno na: https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2018/9/do-the-rewards-of-pediatric-exclusivity-outweigh-t?feed=Regulatory-Focus
88. Califf R. Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act [Internet]. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2016 [pristupljeno 27. listopada 2018]. Dostupno na: http://file:///C:/Users/Korisnik/Downloads/FINAL%202016%20BPCA%20and%20PREA%20Report%20to%20Congress.pdf
89. Weigmann K. The ethics of global clinical trials. 2015;16 (5):566–70.
90. Caldwell PHY, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. The Lancet Journal. 2004;364(9436):803-11.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja je pregledati zakone i poticaje na klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji odabranih država i usporediti ih s brojem kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji III. faze financiranih od industrije, kao i udio pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze zadnjih deset godina.

Materijal i metode: Sastavljen je usporedni pregled zakonodavstva i poticaja na klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji dvadeset država različite razvijenosti i EU. Pregledane su publikacije i smjernice regulatornih agencija pojedine države te znanstvene publikacije i publikacije stručnih organizacija koje se bave problematikom razvitka lijekova za pedijatrijsku populaciju. Za odabrane države napravljen je pregled broja pedijatrijskiih kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije i njihovog udjela u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze financiranih od industrije registriranih u bazi *clinicaltrials.gov* u razdoblju 2008.-2017.godine.

Rezultati: Najčešće usvojeni poticaji za razvoj lijekova u pedijatrijskoj populaciji su SPC ili višegodišnja patentna zaštita. Razvijeno zakonodavstvo zajedno sa sustavom obveza za provođenje istih imaju EU, SAD i Švicarska. Razvijene države imaju strogo regulirano zakonodavstvo i formirane poticaje za pedijatrijska klinička ispitivanja, dok se ista često izvode u nerazvijenim državama zbog lakoće njihova provođenja. U EU, Japanu i Švicarskoj su uočeni trendovi porasta broja pedijatrijskih kliničkih ispitivanja nakon uvođenja inicijativa za provođenje istih.

Zaključci: Postoje nejednakosti u stupnju reguliranosti obveze provođenja kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji među državama. Nije utvrđena povezanost udjela pedijatrijskih u ukupnom broju kliničkih ispitivanja III. faze i stupnja regulacije obveza i poticaja za provođenje pedijatrijskih kliničkih ispitivanja u pojedinoj državi. Najčešći propisi koji reguliraju provođenje istih su smjernice ICH, smjernice Dobre proizvođačke prakse i smjernice EU.

9. SUMMARY

Dipoma Thesis title: Review of Legislation for Pediatric Medicines

Objectives: The aim of this study was to review the laws and incentives for clinical trials in pediatric population of selected countries and compare them to the number of phase III clinical trials in pediatric population funded by the industry, as well as the percentage of phase III. pediatric clinical trials in the total number of phase III clinical trials, both funded by the industry, in the last ten years.

Material and Methods: A comparative review was conducted of legislation and incentives for clinical trials in pediatric population of twenty differently developed countries and the EU. Publications and guidelines of the country's legislative agencies, as well as the scientific publications and publications of professional organizations dealing with the development of drugs for the pediatric population have been reviewed. Furthermore, number of phase III pediatric clinical trials and their percentage in the total number of phase III clinical trials, funded by the industry and registered at *clinicaltrials.gov* for the period from 2008th to 2017th was calculated for countries included in the study.

Results: The incentives for clinical trials in pediatric population that have been adopted by most countries included in the study were a supplementary protection certificate or a multi-year data exclusivity. The EU, the USA and Switzerland have developed legislation for clinical trials in pediatric population, along with the system of obligations for their implementation. Highly developed countries have strictly regulated legislations and incentives for clinical trials in pediatric population. However, underdeveloped countries are prefered for conducting pediatric clinical trials because of the ease of their conducting. In EU, Japan and Switzerland there was an increase in the number of pediatric clinical trials after forming incentives for conducting them.

Conclusions: This study identified inequalities in the level of regulations and obligations to conduct clinical trials on pediatric population among the countries included in the study. No consistent relation between phase III pediatric clinical trials in the total number of phase III clinical trials and the incentives for conducting clinical trials among the countries included in the study has been established. The most common legislations that govern clinical trials in pediatric population are ICH Guidelines, Good Manufacturing Practice Guidelines and EU Guidelines.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

IME I PREZIME: Erna Knežević

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 28. lipnja 1994. Tuzla, Bosna i Hercegovina

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Primorska ulica 24, 21213, Kaštel Gomilica

E-ADRESA: erna.knezevic@gmail.com

OBRAZOVANJE

2001. - 2009. Osnovna škola kneza Trpimira, Kaštel Gomilica

2009. - 2013. IV. gimnazija Marka Marulića, Split

2013. - 2018. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

AKTIVNOSTI NA FAKULTETU

2016. – 2018. predstavnica godine

2017. – član Studentskog zbora

2018. – nagrada za natjecanje u kliničkim vještinama na engleskom jeziku (engl. *Interdisciplinary Skills Competition*), 1. mjesto

STRANI JEZIK:

Engleski (C2)