

## REGULATORNI ASPEKTI I KLINIČKA ISTRAŽIVANJA U PEDIJATRIJI

SUZANA MIMICA MATANOVIĆ\*

*Tijekom povijesti su se najznačajnije promjene u regulativi lijekova događale nakon katastrofa u kojima su neki lijekovi uzrokovali smrtne ishode ili teška oštećenja (npr. talidomidska katastrofa). Uredba o pedijatrijskim lijekovima je stupila na snagu u Europskoj Uniji u siječnju 2007. godine. Cilj ove uredbe je ubrzati razvoj lijekova za djecu provođenjem kliničkih ispitivanja visoke kvalitete i na taj način povećati broj lijekova koji kod djece imaju dokazanu sigurnost i djelotvornost, uz smanjenje primjene izvan odobrene indikacije (tzv. "off-label" primjena). Prema novoj uredbi, za svaki lijek koji se planira registrirati u Europskoj Uniji mora biti odobren Plan pedijatrijskog ispitivanja. Ove planove ocjenjuje i odobrava Povjerenstvo za pedijatriju Europske agencije za lijekove. Kod lijekova koji se primjenjuju za liječenje bolesti i stanja koja se ne događaju u dječjoj dobi nije potrebno provoditi kliničkih ispitivanja kod djece, a za lijekove za koje su potrebni dodatni podaci o sigurnosti i djelotvornosti iz ispitivanja kod odraslih odobrava se tzv. "deferral", odnosno ispitivanje se odgađa. Tijekom kliničkih ispitivanja djeca ne smiju biti izložena nepotrebnim ispitivanjima i potrebno je uključiti minimalan broj djece, uz očuvanje statističke snage studije. Ekstrapolacija djelotvornosti s odraslih na djecu je moguća ukoliko se kod djece i odraslih lijek primjenjuje u istoj indikaciji, tijekom bolesti je sličan, a ishod liječenja komparabilan. U takvim situacijama kod djece treba provesti ispitivanja farmakokinetike i sigurnosti. Od 2007. stalno se povećava broj kliničkih ispitivanja kod djece te broj djece uključenih u ispitivanja, kao i broj lijekova odobrenih za djecu.*

Deskriptori: ODOBRENJE NOVOG LIJEKA, KLINIČKO ISPITIVANJE, PEDIJATRIJA

## Uvod

Promjene u regulativi na području lijekova često su se tijekom povijesti događale nakon određenih katastrofičnih događaja (1). Jedan od takvih primjera je primjena eliksira sulfanilamida 30-tih godina prošlog stoljeća, kada je u tekućoj formulaciji lijeka koja se uglavnom koristila kod djece primijenjen dietilenglikol, odnosno tvar koju koristimo kao antifriz (tvar je toksična, bezbojna, ima sladak okus). To je rezultiralo smrću 107 osoba uslijed zatajenja bubrega, od kojih je najviše bilo djece (2, 3).

Nakon ovog događaja promijenila se regulativa u SAD-u te je Američka uprava za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA) donijela zakon prema kojemu se mora dokazati netoksičnost nekog lijeka prije nego što se stavi na tržište, što do tada nije bio slučaj (2).

Drugi takav događaj, koji je rezultirao nastankom teških kongenitalnih anomalija kod preko 10.000 djece, slučaj je s primjenom lijeka talidomida kod trudnica. Lijek talidomid bio je na tržištu od sredine 50-tih godina i koristio se kao sedativ, ali krajem 50-tih godina počeo se promovirati za liječenje jutarnje mučnine u trudnoći. Rođeno je preko 10.000 djece s fkomelijom, nerazvijenim ekstremitetima (4-6).

To je rezultiralo donošenjem Kefauver-Harrisovog amandmana u SAD-u 1962. godine, kojim se definiralo da je potrebno dokazati ne samo sigurnost lijeka prije stavljanja na tržište, već i njegovu djelotvornost.

## Regulativa u Hrvatskoj i Europskoj Uniji (EU)

Lijekovi se u zemljama Europske Unije mogu registrirati nacionalnom procedurom, pri čemu odobrenje za stavljanje lijeka u promet vrijedi samo za tržište te države. Osim toga, mogu se centraliziranom procedurom (pri čemu odobrenje za stavljanje lijeka na tržište vrijedi za sve članice EU), a ovakva je procedura npr. obavezna za sve lijekove koji se proizvode biotehnoološkim procesima, za tzv. orphan lijekove (lijekove siročad), za lijekove koji sadrže novu aktivnu tvar namijenjenu liječenju AIDS-a, raka, neurodegenerativnih bolesti ili dijabetesa. Lijekovi se mogu odobriti i procedurom međusobnog priznavanja i decentraliziranom procedurom (7, 8).

## Specifičnosti primjene lijekova u pedijatriji

Farmakokinetika i farmakodinamika lijekova različite su u djece i odraslih osoba. Pri tome su najveće farmakokinetičke razlike izražene kod novorođen-

\*Klinički bolnički centar Osijek  
Klinika za unutarnje bolesti  
Medicinski fakultet Osijek  
Katedra za farmakologiju

Adresa za dopisivanje:  
Doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović, dr. med.  
Klinički bolnički centar Osijek  
Klinika za unutarnje bolesti  
31000 Osijek, Huttlerova 4  
E-mail: mimica.suzana@kbo.hr  
suzanamimica24@gmail.com

čadi i dojenčadi. U ovoj dobnoj skupini postoji nezrelost enzimskog sustava u jetri koji slabije metabolizira neke lijekove (pa se npr. sindrom sivog novorođenčeta kod primjene kloramfenikola javlja kod novorođenčadi jer se lijek konjugira s glukuronskom kiselinom, a ovaj sustav glukoronidacije nezreo je u toj dobi), drugačiji je volumen raspodjele lijekova jer je u tijelu prisutan veći postotak vode (te stoga hidrofilni lijekovi imaju veći volumen raspodjele i smanjenju koncentraciju u krvi, dok je kod lipofilnih lijekova obrnuto), bubrezna funkcija tek se negdje s godinu dana približava onoj kod mlađih odraslih osoba, a kod novorođenčadi može biti i 2-3 puta manja od tih vrijednosti. Tek negdje oko 10. godine sustav reakcija I. faze biotransformacije u jetri sazrijeva do vrijednosti odraslih osoba. Osim ovih farmakokinetičkih razlika postoje i one farmakodinamske te je npr. kod djece mlađe od 2 godine veći rizik od akutnih distoničnih reakcija kod primjene metoklopramida (uz iste koncentracije lijeka u krvi), kod novorođenčadi je veći rizik od bradikardije i depresije disanja kod primjene opioidnih analgetika, a kod male djece veći je rizik od hepatotoksičnosti uz primjenu valproične kiseline (9).

Osim prethodno navedenih povijesnih katastrofa kod primjene eliksira sulfanilamida u dječjoj dobi te kongenitalnih anomalija kod primjene talidomida tijekom trudnoće, treba navesti još neke slučajeve štetnih učinaka lijekova kod djece, koji su doveli do fatalnih ishoda. Godine 1954. je u kliničkom pokusu sulfizoksazol doveo do povećanog mortaliteta kod nedonoščadi i nastanka kernikterusa. Naknadno se istraživanjima uspio saznati i razlog: sulfizoksazol se snažno veže za bjelančevine plazme te je doveo do istiskivanja slobodnog bilirubina s veznih mjesta na tim bjelančevinama (10). Godine 1982. opisano je 16 slučajeva smrtnog ishoda kod nedonoščadi kod kojih se za održavanje prohodnosti venskih kanila korištena fiziološka otopina koja je sadržavala benzilni alkohol kao konzervans (tzv. "gasping baby syndrome", odnosno sindrom nedostatka zraka kod novorođenčadi). Međutim, otkrilo se kako se kod nedonoščadi benzilni alkohol ne može metabolizirati

do hipurične kiseline (kao kod odraslih i starije djece), već se metabolizam zaustavlja na razini benzoične kiseline, koja se potom nakuplja i izaziva metaboličku acidozu (11, 12).

Poznato je također, kako se određene nuspojave lijekova javljaju isključivo u dječjoj populaciji. Primjerice, primjena antibiotika tetraciklina dovodi do obojenosti zuba i mogućih oštećenja skeleta ako se ovi antibiotici (koji su kelatori kationa) primjenjuju u vrijeme kada se razvija osnova zuba i skeleta, tj. nakon 16. tjedna trudnoće te do 8. godine života. Kod primjene novije generacije antidepresiva, iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, odnosno inhibitora ponovnog unosa serotonina i noradrenalina, kod djece i adolescenata uočena je povećana incidencija suicida i suicidalnog ponašanja (13).

#### Regulativa na području lijekova u pedijatriji u EU

Činjenica jest da je mali broj lijekova do sada registriran za pedijatrijsku populaciju. Za veliki broj lijekova nisu provedena klinička ispitivanja kod djece i stoga je u Sažetku opisa svojstava mnogih lijekova navedeno da lijek nije indiciran za liječenje djece do 18. godine života zbog nedostatka dokaza o sigurnosti i djelotvornosti. Posljedica toga je da se značajan broj lijekova primjenjuje "off-label", odnosno izvan odobrene indikacije ili u različitoj dobi od one za koju je lijek registriran ili se primjenjuje formulacija lijeka koja nije odobrena za primjenu kod djece. Prema većini istraživanja, i do 60-70% primjene lijekova u pedijatriji odnosi se na "off-label" primjenu, dok kod djece liječene u jedinicama intenzivnog liječenja taj postotak seže i do 90%. "Off-label" primjena može uzrokovati povećanu koncentraciju lijeka i stoga rizik od nuspojava ili smanjenu koncentraciju lijeka i posljedično njegovu nedjelotvornost (14). Međutim, lijekovi se ponekad moraju primijeniti "off-label" jer je to u tom trenutku jedina terapijska opcija za teško bolesno dijete.

Zbog adekvatnijeg liječenja djece, lijekovima koji su ispitani u dječjoj populaciji, početkom 2007. godine u Europ-

skoj Uniji stupila je na snagu Uredba o pedijatrijskim lijekovima. Cilj ove uredbe je ubrzati razvoj lijekova za djecu, povećati sigurnost i dostupnost lijekova za djecu, kroz kvalitetna klinička ispitivanja. U isto vrijeme, djecu se ne smije izlagati nepotrebnim ispitivanjima i razvoj lijekova za djecu ne smije usporiti registraciju lijekova za odrasle. Prema ovoj uredbi, Plan pedijatrijskog istraživanja (engl. Paediatric Investigation Plan ili skraćeno PIP) mora se dostaviti Europskoj agenciji za lijekove za svaki novi lijek koji se planira staviti na tržište, kao i za svaku novu indikaciju, novi put primjene ili novu formulaciju prethodno već odobrenih lijekova (15).

PIP sadrži podatke o svim studijama koje se planiraju provesti za taj lijek. U sklopu takvog PIP-a detaljno su opisana klinička ispitivanja, njihov dizajn, vremenski okvir ispitivanja, planirani broj uključene djece, primarne ciljne točke ispitivanja, razvoj pedijatrijske formulacije lijeka itd. Definiraju se i nekliničke studije na životinjama, posebno ispitivanja juvenilne toksičnosti. Dostavlja se i plan ekstrapolacije rezultata ispitivanja u odraslih na dječju populaciju, često se primjenjuju studije modeliranja i simulacija, čiji je cilj smanjiti broj djece u kliničkim ispitivanjima, bez smanjenja kvalitete rezultata ispitivanja. Ove planove pedijatrijskog istraživanja razmatra i odobrava Povjerenstvo za pedijatriju, posebno povjerenstvo unutar Europske agencije za lijekove u kojem su predstavnici svih zemalja članica EU te po tri predstavnika udruga pacijenata te tri predstavnika liječničkih udruga. Plan pedijatrijskog ispitivanja dostavlja se prije nego završe ispitivanja farmakokinetike kod odraslih, odnosno tijekom faze I ispitivanja kod odraslih, kako ne bi došlo do odgode u registraciji lijeka za odraslu populaciju. Ukoliko je riječ o lijeku za bolest koja se ne javlja u dječjoj populaciji (npr. Alzheimerova demencija ili benigna hiperplazija prostate) ili o lijeku za koji se procijeni da ne predstavlja značajnu terapijsku korist za djecu, tada se dodjeljuje tzv. "waiver", odnosno odustajanje od razvijanja lijeka u pedijatriji. Isto tako, može se zatražiti tzv. "deferral" ili odgoda za lijekove za koje se prvo žele dobiti odgovarajući podaci o sigurnosti i

djelotvornosti iz ispitivanja na odraslim osobama te se tek tada započinje s ispitivanjima u dječjoj populaciji (15).

Postoji i posebno odobrenje za stavljanje u promet samo za dječju populaciju, tzv Paediatric Use Marketing Authorisation ili skraćeno PUMA, koja se odnosi na lijekove kojima je istekla patentna zaštita i koji se mogu nakon provedenih kliničkih ispitivanja odobriti za primjenu kod djece. Primjer lijekova koji su odobreni na ovaj način su bukalna formulacija midazolama za liječenje konvulzija, oralna otopina propranolola za liječenje infantilnih proliferirajućih hemangioma i antimuskarinski lijek glikopironijum bromid za liječenje salivacije kod djece s teškim neurološkim poremećajima (16).

#### Klinička ispitivanja kod djece

U skladu s novom europskom uredbom, ali i sličnim uredbama u SAD-u, potiču se klinička ispitivanja kod djece. U prošlosti se smatralo neetičnim provoditi klinička ispitivanja kod djece, ali sada se smatra da je neetično liječiti djecu lijekovima koji nikada kod djece nisu bili ispitani. Dok se lijek ne ispita kod djece, ne mogu se dobiti podatci o specifičnosti farmakokinetike i farmakodinamike. Pri tome treba voditi računa da broj djece uključenih u ispitivanje bude što manji (uz očuvanje statističkih standarda) i da se djecu ne izlaže nepotrebnim ispitivanjima. Sva se klinička ispitivanja, pa tako i ona u djece, moraju provoditi u skladu s etičkim načelima koja su u skladu s Helsinškom deklaracijom i dobrom kliničkom praksom i važećim zakonskim propisima. Odrasli ispitanici koji sudjeluju u kliničkim ispitivanjima potpisuju informirani pristanak, dok za djecu takav informirani pristanak potpisuje roditelj ili skrbnik (17, 18). Međutim, djeca također potpisuju izjavu o suglasnosti za uključivanje u ispitivanje koja je u svom sadržaju prilagođena dobi. Djeca su informirana o tome što će se u ispitivanju događati, kakvi su mogući rizici i neugode itd. Za razliku od ispitivanja kod odraslih, kod djece se nikada ispitivanje farmakokinetike ne provodi na zdravoj djeci. Kod zdrave djece može se testirati samo npr. okus formulacije

novog lijeka. U Republici Hrvatskoj pozitivno mišljenje o kliničkom ispitivanju daje Središnje etičko povjerenstvo, nakon čega Ministarstvo zdravstva izdaje odobrenje za provođenje kliničkog ispitivanja.

Kao što je prethodno navedeno, u određenim je situacija moguće ekstrapolirati djelotvornost iz ispitivanja na odraslim osobama na dječju populaciju. Na taj način moguće je smanjiti broj djece uključene u ispitivanje. Ekstrapolacija je moguća ukoliko se kod djece i odraslih lijek primjenjuje u istoj indikaciji, tijekom bolesti sličan je kod djece i odraslih, a ishod liječenja je komparabilan. Pri tome se kod djece moraju provesti ispitivanja sigurnosti i farmakokinetike te utvrditi kod kojih se doza postižu slične koncentracije lijeka u krvi kao kod odraslih. Ukoliko se kod djece lijek primjenjuje u različitoj indikaciji od one kod odraslih, tijekom bolesti i/ili ishod liječenja nisu isti kao kod odraslih, tada se kod djece mora provesti kliničko ispitivanje djelotvornosti (15).

Otkako je stupila na snagu uredba o lijekovima u pedijatriji, u Europskoj Uniji značajno je porastao broj kliničkih ispitivanja kod djece, broj djece uključene u klinička ispitivanja (osobito najmlađih dobnih skupina), a također i broj lijekova odobrenih za dječju populaciju. U budućnosti možemo očekivati da ćemo za najveći broj lijekova koji se primjenjuju kod djece imati podatke o djelotvornosti i sigurnosti u toj populaciji, što će doprinijeti kvalitetnoj farmakoterapiji te kod djece poboljšati omjer koristi i rizika liječenja određenim lijekom (19).

#### Zaključak

U prošlosti se smatralo da nije etično provoditi klinička ispitivanja kod djece, ali to je rezultiralo primjenom mnogih lijekova "off-label", odnosno izvan odobrene indikacije jer ne postoje podaci o sigurnosti i djelotvornosti kod djece. S obzirom da razlike u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova kod djece u odnosu na odrasle, pravi način doziranja i primjene lijeka kod djece možemo utvrditi jedino kliničkim ispitivanjima. Od 2007. u Europskoj je Uniji na snazi nova

uredba za lijekove u pedijatriji, kojom se potiču pedijatrijska klinička ispitivanja svakog novog lijeka koji se namjerava primjenjivati u pedijatrijskoj populaciji. Na ovaj način već se značajno povećao broj kliničkih ispitivanja u pedijatriji i broj dostupnih lijekova za djecu, a očekujemo da će u budućnosti većina lijekova koji se kod djece primjenjuju u toj populaciji i biti adekvatno ispitana.

#### Skraćenice:

FDA - Food and Drug Administration (Američka uprava za hranu i lijekove)  
EMA - European Medicines Agency (Europska agencija za lijekove)  
PIP - Paediatric Investigation Plan (Plan pedijatrijskog ispitivanja)  
PDCO - Paediatric Committee (Povjerenstvo za pedijatriju)  
PUMA - Paediatric Use Marketing Authorisation

#### NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

#### ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

#### SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi\_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

#### LITERATURA

1. Avorn J. The Role of Therapeutic Agents in Modern Medicine, B: Drug Risks, In: van Bostel CJ, Santoso B, Ralph Edwards I (editors): Drug benefits and risks - clinical pharmacology. IOS Press, Amsterdam, Netherlands, 2nd edition, 2008.
2. Geiger JC. Concerning Elixir of Sulfanilamide. Cal West Med. 1937; 47 (5): 353.
3. U.S. Food and Drug Administration. The 1938 Food, Drug, and Cosmetic Act. <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/ucm132818.htm>.
4. Avorn J. Learning about the safety of drugs-a half-century of evolution. N Engl J Med. 2011; 365 (23): 2151-3.

5. Lenz W. Deformities in children after prescribed drug use during pregnancy? Dtsch Med Wochenschr. 1961; 86: 2555.
6. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet. 1961; 2: 1358.
7. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/>
8. Downing NSI, Aminawung JA, Shah ND, Braunstein JB, Krumholz HM, Ross JS. Regulatory review of novel therapeutics-comparison of three regulatory agencies. N Engl J Med. 2012; 14: 366 (24): 2284-93.
9. Kearns GLI, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med. 2003; 18: 349 (12): 1157-67.
10. Ahlfors CE. Unbound bilirubin associated with kernicterus: a historical approach. J Pediatr. 2000; 137 (4): 540-4.
11. Medscape. Marcel J. Casavant; Jill RK. Griffith. Pediatric Pharmacotherapy Part 1: The History of Pediatric Drug Therapy: Learning from Errors, Not Trials. [http://www.medscape.com/viewarticle/726236\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/726236_2)
12. Gershanik J, Boecler B, Ensley H, McCloskey S, George W. The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. N Engl J Med. 1982; 25: 307 (22): 1384-8.
13. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Baza lijekova. <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>
14. Neubert AI, Dormann H, Weiss J et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. Drug Saf. 2004; 27 (13): 1059-67.
15. European Medicines Agency. Paediatric Regulation. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000068.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000068.jsp)
16. European Medicines Agency. Paediatric Use Marketing Authorizations. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000413.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000413.jsp)
17. World Health Organization. Clinical trials in children. <http://www.who.int/ictcp/child/en/>
18. Bavdekar SB. Pediatric clinical trials. Perspectives in Clinical Research. 2013; 4 (1): 89-99.
19. 5-year report to the European Commission. [http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2012-09\\_pediatric\\_report-annex1-2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf)

### Summary

#### REGULATORY ASPECTS AND CLINICAL RESEARCH IN PAEDIATRICS

S. Mimica Matanović

*Through history major changes in drug regulation came after disasters when certain drugs caused fatal outcomes or disabilities (e.g. thalidomide disaster). Pediatric Regulation came into force in European Union in January 2007. The regulation objectives are to facilitate development of paediatric medicines through high quality clinical research and to increase the number drugs with proven efficacy and safety in children while reducing "off-label" use. According to new regulation, a Pediatric Investigation Plan has to be agreed for new drugs that would be registered in the EU. A waiver is granted for cases of conditions or diseases unlikely in pediatric population and a deferral when further data on safety or efficacy from adult population are needed. During clinical research children should not be exposed to unnecessary clinical trials and smallest possible number of children should be enrolled but with keeping statistical strength of the study. Therefore efficacy from adults can be extrapolated if indication, disease process and outcomes are the same in adults and children; in such situations studies of pharmacokinetics and safety should be performed in children. Since 2007 the number of clinical trials and children enrolled is increasing and so is the number of drugs registered for children.*

Descriptors: NEW DRUG APPROVAL, CLINICAL TRIAL, PEDIATRICS

Primljeno/Received: 27. 2. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 21. 3. 2017.