

Dušanka Krajnović, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Beograd, Srbija; Centar za bioetičke studije, Univerzitet u Beogradu, Srbija*

Jasmina Arsić, Apoteka Vranje, Vranje, Srbija

Etička pitanja u pedijatrijskim kliničkim studijama: izazovi i problemi kod pacijenata s rijetkim bolestima

SAŽETAK

Pedijatrijske rijetke bolesti u posljednjih nekoliko godina zaokupljaju veću pažnju javnosti zbog podizanja svijesti o problemima oboljelih i članova njihovih porodica ili staratelja i kroz unapređenje zakonskih propisa u vezi s kliničkim ispitivanjima lijekova u pedijatrijskoj populaciji. Profesionalna odgovornost zdravstvenih radnika u istraživanju i razvoju lijekova za liječenje rijetkih bolesti u dječjoj populaciji nadilazi okvire zaštite djece kao vulnerabilnih subjekata u istraživanjima jer su djeca oboljela od rijetkih bolesti dvostruki "terapijski siročići". Polazeći od zakonskih propisa koji se odnose na pedijatrijske kliničke studije, autori obrađuju etičke principe i načela s posebnim osvrtom na pravednost, autonomiju, neškodljivost i informiranost, fokusirajući se na postupak dobivanja suglasnosti uz punu obaviještenost roditelja ili staratelja u davanju suglasnosti (engl. *consent*) i uz traženje pristanka djeteta (engl. *assent*), ovisno o njegovoj dobi.

Ključne riječi: rijetke bolesti, djeca, pedijatrijska klinička ispitivanja, etika, informirana suglasnost, pristanak

Uvod

Povijesno gledano, farmaceutska industrija nije bila dovoljno zainteresirana za provođenje pedijatrijskih studija koje uključuju djecu kao subjekte kliničkih istraživanja zbog malog tržišta, specifičnih bioloških, fizioloških i psiholoških

* Adresa za kontakt: Doc. dr. sc. Dušanka Krajnović, pročelnica Katedre za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe br. 450, 11 000 Beograd; istraživač u Centru za bioetičke studije, Univerzitet u Beogradu, Kraljice Natalije br. 45, 11 000 Beograd, Srbija, e-mail: dusica.krajnovic@pharmacy.bg.ac.rs

promjena koje karakteriziraju pedijatrijsku populaciju i zbog skupih istraživanja. Problem istraživanja lijekova u pedijatrijskim studijama dodatno povećava odgovornost istraživača zbog brojnih etičkih normi u vezi s poštovanjem principa dobrovoljnog pristanka djece za sudjelovanje u kliničkim istraživanjima. Jedan od paradoksa u regulativi lijekova, kojom su donedavno bila zabranjena klinička istraživanja lijekova s djecom u cilju sprečavanja nastanka katastrofa sličnih talidomidskoj tragediji, doveo je do uskraćivanja prava djeci na upotrebu učinkovitih i sigurnih lijekova. Ispitivanja lijekova na odraslima ne mogu se u potpunosti iskoristiti kao osnova za primjenu istih lijekova kod djece, prvenstveno zbog fizioloških razlika između djece i odraslih, a u slučaju rijetkih bolesti zbog činjenice da se određeni broj rijetkih bolesti pojavljuje samo u dječjem uzrastu i da oboljenja imaju drugačiji tijek.

U cilju rješavanja problema nedostatka pedijatrijski dizajniranih lijekova donijeta je Uredba EU broj 1901/2006 ("Pedijatrijska uredba") koja je stupila na snagu 1. siječnja 2007. godine kako bi se kliničkim istraživanjima poboljšalo zdravlje djece olakšavanjem razvoja i poboljšanjem dostupnosti sigurnih i učinkovitih lijekova namijenjenih djeci¹. "Pedijatrijska uredba" obavezuje kandidate da podnesu rezultate studije Europske medicinske agencije (engl. *European Medicines Agency* - EMA) za svaki novi lijek, novu indikaciju, novi put primjene i novu formulaciju u skladu s dogovorenim planom pedijatrijskog istraživanja (engl. *Paediatric Investigation Plan* - PIP)². Pet godina nakon implementacije PIP-a povećana je dostupnost lijekova pedijatrijskoj populaciji, a 30% od preko 600 planova pedijatrijskog istraživanja činile su studije na novorođenčadi³.

Sinergija između rijetkih bolesti i pedijatrijskih oboljenja

U Europskoj uniji neko oboljenje ili poremećaj definira se kao rijetko kada je učestalost manja od 1 : 2 000 (odnosno 5 na 10 000) stanovnika, uz uvjet da su kronično onesposobljavajući ili da ugrožavaju život⁴. Prema procjeni Europske komisije za rijetke bolesti 6 % do 8 % populacije ima neku rijetku bolest⁵. U svijetu je evidentirano oko 6 800 rijetkih bolesti, što znači da oko 30 milijuna Europljana i 25 milijuna osoba u SAD-u boluje od neke rijetke bolesti⁶. Rijetke bolesti su u 80%

¹ Regulation (EEC) No 1901/2006, Paediatric Investigation Plan (PIP). (2007) *Official Journal of the European Union*, L 378/1.

² Ibid.

³ Kreeftmeijer-Vegter, A. R. et al. "The influence of the European paediatric regulation on marketing authorisation of orphan drugs for children", *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2014, 9:120, str. 2.

⁴ Remuzzi, G., Sivio, G., "Rare diseases: whats next?", *The Lancet* 9629 (371/2008), str. 1978-1979.

⁵ http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm

⁶ Ibid.

slučajeva genetskog podrijetla, 3% do 4% prvih simptoma pojavljuje se pri rođenju, dok se u 50% do 75% slučajeva prvi simptomi javljaju u djetinjstvu i utječu na dalji razvoj djeteta. Najčešći problemi s kojima se suočavaju oboljela djeca i njihove porodice su: nedostatak ili kašnjenje dijagnoze, nepostojanje ili nedostupnost postojeće učinkovite terapije, veliki troškovi liječenja koji utječu na ekonomski status porodice oboljelih, umanjeње kvalitete života oboljelih i socijalna isključenost⁷. Zbog toga rijetke bolesti nisu samo medicinski problem nego i socijalno pitanje, jer je terapija vrlo često skupa, a postoje ogromni nemedicinski troškovi povezani s neliječenjem bolesti kada terapije nema ili je ona nedostupna. Kvaliteta života djece s rijetkim bolestima i njihovih obitelji ovisi o težini oboljenja, o dostupnosti terapije i podršci zdravstvenih službi oboljelima⁸. Obitelji i staratelji djece s rijetkim bolestima doživljavaju značajni psihološki stres radi socijalne izolacije, gubitka posla zbog njegovanja djeteta, diskriminacije, a djeca su stigmatizirana, ponekad prekidaju školovanje ili nemaju mogućnosti da ga nastave⁹.

Zajednički faktori koji povezuju terapiju pedijatrijskih oboljenja i rijetkih bolesti u dječjoj populaciji su: mali broj pacijenata, nepostojanje učinkovite terapije, nedovoljno ulaganje u istraživanje i razvoj lijekova, nedostatak pedijatrijski dizajniranih i evaluiranih lijekova, *off-label* upotreba i upotreba neregistriranih lijekova, komplicirana i skupa klinička istraživanja na maloj populaciji oboljeloj od različitih rijetkih bolesti.

U terapiji pedijatrijskih rijetkih bolesti teško je sprovesti medicinu zasnovanu na dokazima, jer dokaza ima veoma malo ili ih uopće nema, što liječnike dovodi u dilemu o tome trebaju li propisati postojeće dostupne lijekove za koje nema ili ima malo podataka o primjeni u dječjoj populaciji ili da oboljeloj djeci uskrate potencijalno korisnu terapiju.

Odluka o podjeli djece na starosne skupine prema uzrastu u ispitivanju vrši se na osnovi razvojne biologije i farmakologije. Prema Uredbi EC (No 1901/ 2006) predložena je jedna od mogućih podjela djece na starosne skupine:

- novorođenčad rođena prije termina (nedonoščad);
- novorođenčad rođena u terminu (od 0 do 27 dana, novorođenčad);
- djeca uzrasta od 28 dana do 23 mjeseca (dojenčad i mala djeca);
- djeca uzrasta od 2 do 11 godina (predškolska djeca, od 2 do 6 godina, i djeca uzrasta od 7 do 11 godina);

⁷ Schieppati, A., Henter, J.-I., Daina, E., Aperia, A. "Why rare diseases are an important medical and social issue", *The Lancet*, 9629 (371/2008), str. 2039-2041.

⁸ Rajmil, L., Perestelo-Pérez, L., Herdman, M., "Quality of life and rare diseases", *Advances in experimental medicine and biology* (686/2010), str. 251-272.

⁹ Zurynsk, Y. et al. "Rare childhood diseases: how should we respond?", *Arch Dis Child* (93/2008):1071-1074. str. 1071.

- adolescenti (od 12 do 16 do 18 godina, što ovisi o zemlji, npr. mlađi adolescenti (od 12 do 15 godina i stariji adolescenti od 16 do 20 godina)^{10,11}.

Oko 20 % europske populacije (otprilike 100 milijuna stanovnika) čine djeca uzrasta do 16 godina. Većina lijekova koji se koriste u pedijatrijskoj populaciji (od 50 % do 90 %) nije pedijatrijski dizajnirano, a njihova učinkovitost i sigurnost nikada nije bila potvrđena u kliničkim istraživanjima na djeci^{12,13,14}. Upotreba lijekova za liječenje pedijatrijskih bolesti iz kategorije lijekova namijenjenih isključivo odraslima za koje nema dokaza o sigurnosti i učinkovitosti kod djece, ili je nedostupan oblik lijeka za upotrebu kod djece, može izložiti djecu neučinkovitoj terapiji, neodgovarajućim dozama i nepoznatim rizicima od neželjenih posljedica, kašnjenju ili nedostupnosti inovativnih lijekova. Zbog nedostatka pedijatrijski dizajniranih novih lijekova za njihovo liječenje koriste se lijekovi izvan okvira danih u dozvoli za lijek (*off-label* upotreba) u pogledu doze, starosti pacijenta, načina primjene, indikacija i kontraindikacija, kao i neregistrirani lijekovi (engl. *unlicensed*) u pedijatrijskoj populaciji¹⁵. Odluka o pedijatrijskom razvoju lijeka donosi se na osnovi prevalencije, ozbiljnosti oboljenja, tj. stanja koje treba liječiti kod djece, postojanja i prikladnosti lijekova za liječenje oboljenja kod djece, učinkovitosti i sigurnosti, činjenice radi li se o novom lijeku ili već poznatoj skupini lijekova, specifičnosti pedijatrijske indikacije za primjenu, potrebe za specifičnim pedijatrijskim parametrima za praćenje učinkovitosti lijeka, raspona uzrasta djece kojima je lijek namijenjen, specifičnih uočenih pretkliničkih sigurnosnih problema, potrebe razvoja nove pedijatrijske formulacije lijeka¹⁶. Najznačajniji faktor za odlučivanje je postojanje ozbiljnog ili po život opasnog oboljenja za koje primjena ispitivanog lijeka može značiti važan napredak u liječenju.

¹⁰ ICH Topic E 11. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf. (16. kolovoza 2014.)

¹¹ Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC (2008) Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products with the Paediatric Population. Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf. (16. kolovoza 2014.)

¹² Bajčetić, M., Vidonja-Uzelac, T. "Raspoloživost, efikasnost i kvalitet lekova u pedijatriji". *Arhiv za farmaciju*, 2012, 62(4): 279-287; str. 281.

¹³ Raymond, S. A. "Overview of activities: European Paediatric Regulation", http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/icdra/1_EMEA_EU_OverviewRecentLegislativeChangesPaediatric-Medicines.pdf. (20. kolovoza 2014.)

¹⁴ Conroy, S., McIntyre, J., Choonara, I., Stephenson, T. "Drug trials in children: problems and the way forward", *Br J Clin Pharmacol.* (49/2000); str. 93-97.

¹⁵ Bajčetić, M., Vidonja-Uzelac, T., "Raspoloživost, efikasnost i kvalitet lekova u pedijatriji", str. 280.

¹⁶ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf (20. kolovoza 2014.)

Pedijatrijske rijetke bolesti u posljednjih nekoliko godina zaokupljaju veću pažnju javnosti radi podizanja svijesti o problemima oboljelih i članova njihovih obitelji ili staratelja, kao i kroz unaprjeđenje zakonskih propisa u vezi s kliničkim ispitivanjima lijekova u pedijatrijskoj populaciji. Različiti su razlozi nedostupnosti i nepostojanja odgovarajuće terapije rijetkih bolesti u dječjem uzrastu. Nerentabilnost proizvodnje lijekova namijenjenih maloj skupini oboljele djece koja se nalaze na velikoj geografskoj udaljenosti razlog je nedovoljne zainteresiranosti farmaceutske industrije za proizvodnju pedijatrijskih lijekova za rijetke bolesti. Nepostojanje odgovarajućih oblika doziranja namijenjenih različitim skupinama pedijatrijske populacije, a koji inače postoje i dostupni su odraslim osobama oboljelim od pojedinih rijetkih bolesti, predstavljaju dodatan problem s kojim se suočavaju oboljela djeca i članovi njihovih obitelji, pa oboljeli postaju dvostruki “terapijski siročići” (engl. *orphan*). Kao posljedica nepostojanja ili nedostupnosti odgovarajućih lijekova za pojedine rijetke bolesti oboljeloj djeci je umanjena kvaliteta života, a kod djece kojima je život ugrožen dolazi do smrtnog ishoda.

Razvoj lijekova za djecu s rijetkim bolestima predstavlja velik izazov farmaceutskim tvrtkama. Svi zahtjevi za dobivanje dozvole za lijek za nove lijekove (marketinška autorizacija - MA), uključujući *orphan* lijekove, moraju sadržavati rezultate svih istraživanja i informacije potrebne za osmišljavanje pedijatrijskog plana istraživanja (PIP) kojim se podržava upotreba lijekova u svim pedijatrijskim starosnim skupinama u odgovarajućim pedijatrijskim formulacijama. Ako ne postoje novi lijekovi, za lijekove kojima je istekla patentna zaštita (*off-patent* proizvode), a koji su namijenjeni isključivo za pedijatrijsku upotrebu, postoje dodatne olakšice u vidu proširenja desetogodišnje tržišne ekskluzivnosti, dok su za lijekove s oznakom *orphan* dodate još dvije godine tržišne ekskluzivnosti za pedijatrijske indikacije pored desetogodišnje tržišne ekskluzivnosti *orphan* lijekova. Zahvaljujući Pedijatrijskoj uredbi, broj lijekova za rijetke bolesti s oznakom *orphan* za stanja koja utječu isključivo na djecu ili za odrasle i djecu narastao je u posljednjih nekoliko godina na oko 60 godišnje¹⁷. Od implementacije Uredbe EU-a o *orphan* lijekovima (Regulation (CE) N° 141/2000) 2000. godine pa do prosinca 2012. godine 1 088 lijekova dobilo je oznaku *orphan*, od kojih je 670 (62 %) bilo namijenjeno djeci. Od tih lijekova 161 je bio isključivo namijenjen djeci, a 509 lijekova moglo se koristiti kod djece i odraslih. Od studenoga 2013. godine 81 je od svih lijekova s odobrenom oznakom *orphan*, od kojih se 65 moglo koristiti u pedijatrijskoj populaciji u vrijeme dobivanja oznake *orphan* tako što je 40 lijekova dobilo upotrebnu dozvolu u pedijatriji (*on-label*)¹⁸.

¹⁷ http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf. (20. kolovoza 2014.)

¹⁸ Kreeftmeijer-Vegter et al. “The influence of the European paediatric regulation on marketing authorisation of orphan drugs for children”, *Orphanet Journal of Rare Diseases* (9):120 /2014): 2- 16., str. 4.

Etičke smjernice u vezi s pedijatrijskim kliničkim istraživanjima

Etička procjena kliničkih istraživanja neophodna je, a važno je da je provode etički komiteti kao posebna tijela koja su neovisna o istraživačima¹⁹. Za provođenje kliničkih istraživanja koja uključuju lijekove, a provode se uz sudjelovanje djece, potrebne su znanstvena evaluacija i etička procjena koje trebaju osigurati adekvatnu zaštitu ispitanika od pretjeranog rizika koje istraživanje nosi, kao i od nesavjesnog postupanja onih koji ga provode.

Etici u pedijatrijskim istraživanjima lijekova može se pristupiti u smislu nekih etičkih teorija (etika brige, konsekventizam) koje polaze sa stajališta da djeca trebaju imati pravo na jednak pristup učinkovitoj postojećoj i novoj terapiji ili kroz četiri bioetička principa za rijetke bolesti i stanja. Donošenjem zakonskih obaveza EU je obvezao farmaceutsku industriju i istraživače da, ako žele održati lijekove na tržištu, moraju djeci omogućiti sigurne i djelotvorne lijekove koji su raspoloživi i sa znanstveno utemeljenom uputom za propisivanje u skladu s Rješenjem o stavljanju u promet za upotrebu u pedijatriji²⁰. Svjetska medicinska organizacija (engl. *World Medical Association* - WMA) pozvala je sve sudionike u znanstvenom istraživanju da usvoje principe Helsinške deklaracije i da na njima zasnivaju svoj rad. Međunarodna konferencija za harmonizaciju tehničkih uvjeta za registraciju lijekova za humanu upotrebu²¹ (engl. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* - ICH), stručne udruge^{22,23} i Savez europskih specijalista pedijatrije (engl. *Confederation of European Specialist in Paediatrics* - CESP) objavili su smjernice o etičkim aspektima kliničkih ispitivanja lijekova na djeci²⁴. Međunarodne smjernice ICH E11 (CPMP/ICH/2711/99) i Etička razmatranja o kliničkim istraživanjima na djeci (engl. *Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population*) preporučuju da se klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji dizajniraju tako da kliničkim

¹⁹ Krajnović, D., Etički aspekti kliničkih ispitivanja, *Doživeti* 100, 2014, vol 5, 19, str. 90-91.

²⁰ Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on Medicinal products for pediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (Text with EEA relevance) Official Journal L 378, 27/12/2006 P.0001.- 0019).

²¹ ICH: E 11 Harmonized Tripartite Guideline: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population, http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf. (16. kolovoza 2014.)

²² American Academy of Pediatrics, "Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations", *Pediatrics* (60/1977.), str. 90-91.

²³ CESP (Confederation of European Specialist in Paediatrics), "Guidelines for informed consent in biomedical research involving paediatric populations as research participants", *Eur J Pediatr.* (162/2003), str. 455-458.

²⁴ CESP (Confederation of European Specialist in Paediatrics), "Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research", *Eur J Pediatr.* (163/2004), str. 53-57.

ispitivanjima bude izložen minimalni potreban broj djece^{25,26}. Usporedna analiza međunarodnih dokumenata u smislu postojanja zahtjeva koji se odnose na pedijatrijske studije, kao i nekih specifičnih spornih pitanja koja se javljaju kada su istraživački subjekti djeca, prikazana je u tablici 1²⁷.

U kliničkim ispitivanjima lijekova neki principi kao što su neškodljivost, dobronamjernost, pravednost, informiranost i autonomija postaju izuzetno važni, posebno ako ta ispitivanja uključuju djecu. Princip pravednosti sadržan je u zahtjevu za nepostojanjem diskriminacije prilikom izbora uključivanja u studiju i selekcije u kontrolnu ili terapijsku skupinu. Poštovanje ovog principa je na glavnom istraživaču studije. Princip činjenja dobrog sadržan je u obavezi procjene rizika ili mogućih štetnih posljedica u odnosu na očekivanu korist za ispitanike i poštovanje ovog principa posebno je važno kod evaluacije protokola studija, dakle, prije nego što se dobije dozvola za provođenje istraživanja. Poštovanje autonomije i informiranosti sadržano je u zahtjevu za dobrovoljnim pristankom informiranog ispitanika da sudjeluje u studiji. U slučaju da se tijekom istraživanja pokaže da je rizik po ispitanike prevelik i da nadilazi očekivanu korisnost, glavni istraživač ima obavezu da istraživanje prekine u cijelosti ili prekine za određene ispitanike, jer to nalaže princip neškodljivosti. Istraživanje etičkog i pravnog okvira u europskim zemljama pokazalo je ugroženu situaciju u pogledu informiranog pristanka, suglasnosti i opće svijesti o značaju poštovanja etičkih principa u kliničkim istraživanjima na djeci. Istraživanje u europskim zemljama pokazalo je ugroženu situaciju u pogledu informiranog pristanka, suglasnosti i opće svijesti o značaju primjene etičkih pravila. Na primjer, od 139 etičkih komiteta koji su bili obuhvaćeni istraživanjem, samo 14,4 % imalo je formalno znanje o europskoj pedijatrijskoj regulativi, dok je samo 13 % etičkih komiteta imalo formalno znanje ili je implementiralo europske etičke preporuke²⁸. Uprkos značaju kliničkih istraživanja u društvenoj zajednici, kojima se može potvrditi ili opovrgnuti vrijednost pojedinih postupaka liječenja, djeca kao sudionici u ispitivanju mogu biti izložena neželjenim učincima terapije jer postoji vjerojatnost da ne mogu biti u stanju izraziti svoje potrebe ili braniti svoje interese kao što to mogu činiti odrasli^{29,30}.

²⁵ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf. (20. kolovoza 2014.)

²⁶ http://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/docs/ethical-considerations-paediatrics_en.pdf. (20. kolovoza 2014.)

²⁷ Centre of Genomics and Policy (CGP), Maternal Infant Child and Youth Research Network (MICYRN), Best Practices for Health Research Involving Children and Adolescents, 2012.

²⁸ Altavilla, A. et al. Impact of the new european paediatric regulatory framework on ethics committees: overview and perspectives. *Acta paediatrica*, (19;3/2008), str. 17-48.

²⁹ Committee for Proprietary Medicinal Products: Clinical Investigation of Medicinal Products in Children (CPMC/EWP/95); 1997.

³⁰ Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the council of 4 April 2001, *Official Journal of the European Communities*; 2001.

Tablica 1. Usporedba internacionalnih etičkih normativa koje se odnose na uključivanje djece u klinička ispitivanja (prilagođeno prema referenci 27).

Stavovi u vezi s nekim etičkim pitanjima u pedijatrijskim studijima	WMA (DOH) ³¹	UNESCO-va deklaracija ³²	CIOMS smjernice ³³	ICH (GCP) ³⁴
Djeca trebaju biti uključena u istraživanje	+	+	+	+
Potrebna je promocija zdravlja u pedijatrijskoj populaciji	+	-	+	-
Istraživanje se ne može izvesti na pravno kompetentnim osobama	+	+	+	+
Potrebno je dobiti suglasnost kompetentnih adolescenata ili roditelja / zakonskog zastupnika nekompetentnih maloljetnika	+	+	+	+
Pristanak koji su dali maloljetnici u granicama svojih mogućnosti	+	+	+	+
Uključiti prvo starije maloljetnike	-	-	+	+
U istraživanje se mogu uključiti vulnerabilne skupine maloljetnika	-	-	+	+ Ograničeno na bolesti ili stanja koja su pronađena uglavnom ili isključivo u ovim skupinama
Istraživanje može uključiti zdrave maloljetnike	+	-	-	-
Korist za društvo	-	+	-	-
Korist za kategoriju osoba kojoj pripada ispitanik	-	+	-	-
Informirana suglasnost mora biti dobrovoljna	+	+	+	+
Dužina trajanja sudjelovanja u istraživanju	-	-	+	+
Istraživanje je razumljivo	-	+	+	+
Pravo na isključivanje iz istraživanja	+	+	+	+
Zaštita privatnosti i povjerljivosti	-	+	+	+
Sudionicima su dostupne informacije i rezultati istraživanja	-	+	+	-
Mogućnost alternativnog liječenja u slučaju postojanja razloga za isključivanje iz istraživanja	-	-	+	+

³¹ Helsinška deklaracija Svjetskog medicinskog udruženja, 2013.

³² UNESCO-va Univerzalna Deklaracija o bioetici i ljudskim pravima, 2005.

³³ Međunarodne etičke smjernice za biomedicinska istraživanja koja uključuju ljude, 2002.

³⁴ Međunarodna konferencija o usklađivanju – Pravilnik o dobroj kliničkoj praksi, 2000.

Kontaktne informacije za pitanja i/ili žalbe	-	-	-	+
Sposobnost sudionika/roditelja da se povuče iz istraživanja	+	+	+	+
Suglasnost mora biti pisana	+	+	+	+
	Ako nije moguća pisana, suglasnost mora biti dokumentirana	Kulturne razlike izuzete	Može se izvesti kao dobrovoljna aktivnost ili usmeno; dokumentirano	Ako nije moguća pisana, suglasnost mora biti dokumentirana
Može li se obnoviti suglasnost?	+	+	+	-
Suglasnost nije potrebna za sekundarnu upotrebu	+	+	+	-

Istraživanja lijekova u pedijatrijskim studijama, uz posebne mjere opreza, predstavljaju velik izazov istraživačima u pogledu etičkih principa i načela da bi se zaštitila četiri osnovna osobna dobra sudionika u istraživanju: život, autonomija, integritet i dostojanstvo. Pravo na život, kao osnovno ljudsko pravo, mora se poštovati bez obzira na dužinu i kvalitetu života. Ono uključuje pravo na liječenje kojim djeca dobivaju šansu na produženje i poboljšanje kvalitete života. Pravo na život djece je pravo na milosrđe kojim se djeca štite od izlaganja nepotrebnoj patnji i bolu koji proizlazi iz izlaganja djece nepotrebim i beznačajnim tretmanima koji im ne donose značajnu korist. Pravo na život je i pravo na pravednost i jednakost djece, na dostupnost i pristupačnost odgovarajućoj zdravstvenoj zaštiti.

Moralna obaveza istraživača u kliničkim istraživanjima koja uključuju djecu usmjerena je na poštovanje nekoliko etičkih principa: distributivna pravda u izradi visokokvalitetne zdravstvene zaštite dostupne svim populacijama, što uključuje i vulnerabilnu populaciju; dobročinstvo u pružanju medicinske zdravstvene zaštite zasnovane na dokazima i neškodljivost u izbjegavanju štetnih terapija usvojene s ili bez dokaza ili ekstrapolirane iz iskustva s odraslima³⁵. Svi ovi principi dovode se u pitanje kada je potrebno sprovesti pedijatrijske studije na malom broju djece oboljele od rijetkih bolesti koja se nalaze na velikim geografskim udaljenostima, ako ne postoje dokazi o neškodljivosti postojeće terapije namijenjene liječenju odraslih kada se primijene u pedijatrijskoj populaciji i u slučaju nepostojanja pedijatrijskih formulacija postojećih lijekova za liječenje. Preporuke za etička pitanja u kliničkim ispitivanjima, a posebno ona s fokusom na pedijatrijsku populaciju (tablica 1) uvode pojmove: puna obaviještenost (engl. *consent*) roditelja ili staratelja u davanju

³⁵ Beauchamp, T. L., Childress, J., "Justice", U: Tom, L., Beauchamp and James F. Childress (ur.), Principles of Biomedical Ethics, Oxford University Press, New York 2001., str. 225–282.

suglasnosti uz traženje pristanka (engl. *assent*) djeteta ovisno o uzrastu. Davanje suglasnosti je proces (slika 1) kojim se djetetu osiguravaju informacije usklađene sa starosnim skupinama djece i njihovom sposobnošću da donose odluke o kompleksnim i teškim pitanjima u vezi s njihovim sudjelovanjem u kliničkim istraživanjima³⁶.

Kad god je potrebno dijete bi trebalo sudjelovati u procesu informiranog pristanka zajedno s roditeljima. Uloga roditelja u zaštiti svoje djece sastoji se u procjeni može li dijete dati pristanak i ne treba se zasnivati samo na starosti, nego treba ovisiti i o drugim faktorima kao što su razvojne faze, intelektualni kapaciteti, posebno kod djece s posebnim potrebama i/ili poteškoćama u učenju, iskustvo itd. Sposobnost djece da donesu dobrovoljni i punopravni pristanak za sudjelovanje u istraživanju podrazumijeva da su djeca kompetentna, dobrovoljno odlučuju o sudjelovanju i da su potpuno obaviještena i sposobna razumjeti ciljeve istraživanja. Dobivanje ili odbijanje davanja informirane suglasnosti roditelja najvjerojatnije neće biti punovažno ako je dano protiv interesa djeteta. U slučaju da dijete nema sposobnost davanja suglasnosti uz traženje pristanka, roditelji bi trebalo dati pisanu suglasnost³⁷.

Prilikom istraživanja lijekova u dječjoj populaciji različitih starosnih skupina javljaju se različiti etički problemi. U starosnoj skupini djece do 23 mjeseca života uzimanje uzorka krvi može biti otežano, ograničen je broj uzoraka i unaprijed ograničen broj pokušaja, a za klinička istraživanja je neophodna suglasnost roditelja. U populaciji djece od 2. do 11. godine najčešća etička pitanja odnose se na traženje pristanka djece školskog uzrasta koja još uvijek nemaju nikakav pravni status i kojima je potrebno dati odgovarajuće informacije u skladu s godinama, što produžava proces dobivanja pristanka djece za sudjelovanje u kliničkim istraživanjima. Kod adolescenata najčešći etički problemi s kojima se susreću istraživači su dobivanje informiranog pristanka i suglasnosti djece koja i sama mogu biti roditelji u ovom uzrastu i postojanje drugih dodatnih problema u ovom periodu života (trudnoća, kontracepcija, upotreba droge)³⁸.

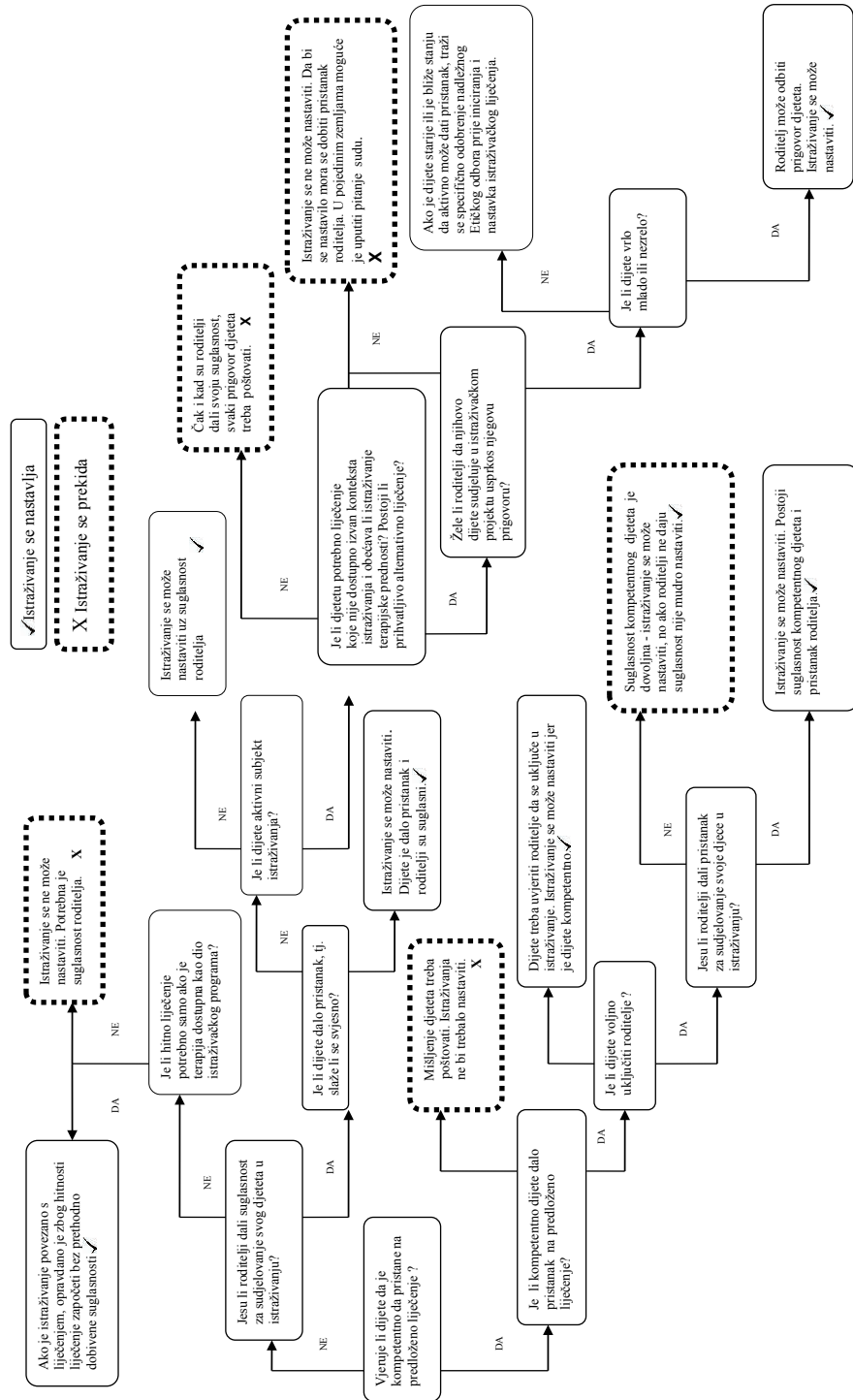
Zaključak

Specifičnost kliničkih istraživanja lijekova koja uključuju djecu kao vulnerabilnu populaciju predstavlja velik izazov i obavezuje istraživače u pogledu zaštite osnovnih etičkih principa i načela djece koja sudjeluju u istraživanjima. Činjenica je da rijetke

³⁶ MRC Ethics Guide: Medical research involving children, 2004.

³⁷ Cheah, P. Y., Parker, M. "Consent and assent in paediatric research in low-income settings". *BMC medical ethics*, (15:1/2004), str. 22.

³⁸ <http://premier-research.com/images/uploads/xto727.pdf>



Slika 1. Grafikon algoritma dobivanja suglasnosti (preuzeto prema referenci 36).

bolesti u djece nisu toliko “rijetke” koliko o njima “rijitko” mislimo. Djeca imaju pravo na jednak pristup učinkovitoj postojećoj i novoj terapiji te bi trebalo uskladiti izvodljive, znanstvene i etičke studije u dječjoj populaciji. Poticaj za razvoj učinkovite terapije liječenja djece oboljele od rijetkih bolesti su neekonomske društvene vrijednosti, tj. želja za pravednim pristupom liječenju oboljelih. Profesionalna odgovornost zdravstvenih radnika u istraživanju i razvoju lijekova za liječenje rijetkih bolesti u dječjoj populaciji nadilazi okvire zaštite djece kao vulnerabilnih subjekata u istraživanjima, jer su djeca oboljela od rijetkih bolesti dvostruki “terapijski siročići” kojima se kroz istraživanja povećava dostupnost sigurnih lijekova za rijetke pedijatrijske bolesti. Velik pomak u medicini i farmakologiji, uvođenje i definiranje novih terapijskih shema i lijekovi koji mogu u velikoj mjeri popraviti kvalitetu i očekivanu dužinu života pedijatrijske populacije, donošenje regulatornih zahtjeva kojima se farmaceutska industrija i istraživači obavezuju da djeci moraju osigurati sigurne, učinkovite i dostupne lijekove sa znanstveno utemeljenim uputama za propisivanje vode k boljoj budućnosti djece oboljele od rijetkih bolesti.

Zahvalnica: Rad je dovršen u okviru integralnog interdisciplinarnog znanstveno-istraživačkog projekta (Rijetke bolesti: molekularna patofiziologija, dijagnostički i terapijski modaliteti i socijalni, etički i pravni aspekti - br. projekta 41 004) koji financira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Rad je usmeno prezentiran na 16. riječkim danima (bio)etike u svibnju 2014. godine.

Dusanka Krajnovic, Jasmina Arsic

Ethical issues in pediatric clinical trials: challenges and problems in patients with rare diseases

ABSTRACT

Paediatric rare diseases in recent years have occupied an increasing public attention due to raising awareness about the problems of the patients and their families or legal guardians, and through the improvement of legal regulations related to clinical trials of drugs in the paediatric population. Professional responsibility of health professionals in research and development of orphan drugs in paediatric population is beyond the scope of protecting children as vulnerable research subjects, because children with rare diseases are double “therapeutic orphans”. Bearing in mind the legal regulations regarding paediatric clinical trials, the authors consider ethical principles and concepts, paying special attention to justice, autonomy, harmless strategies and awareness, and focusing on the procedure of getting a well-informed consent of parents or legal guardians as well as getting an informed assent of children depending on their age.

Keywords: rare diseases, children, paediatric clinical trials, ethics, informed consent, informed assent

