

## VAIKŲ GYDYMO VAISTAIS TEISINIO REGLAMENTAVIMO ASPEKTAI

Donatas Stakišaitis\*

*Mykolo Romerio universiteto Teisės fakulteto Bioteisės katedra  
Ateities g. 20, LT-08303 Vilnius  
Telefonas 271 4576  
Elektroninis paštas dstakisaitis@yahoo.com*

Pateikta 2008 m. spalio 20 d., parengta spausdinti 2008 m. lapkričio 29 d.

**Santrauka.** Daugelis vaistų vaikams naudojami neatlikus klinikinių vaistinių preparatų tyrimų, o tai reiškia, jog gamintojai, o kartu ir gydytojai, skirdami vaisto dozes pagal vaiko amžių ir svorį, neturi reikalingų veiksmingumo bei saugumo duomenų, nežino, kokia tokio gydymo nepageidaujamo poveikio tikimybė. Vaisto skyrimo būdai ir vartojamo vaisto formos vaikams turi būti moksliai pagrįsti, nes kitaip yra galimybė gydyti nepakankama vaisto doze ar vaistas gali būti perdozuotas. Straipsnio tikslas – apžvelgti istorines susiklosčiusios vaikų gydymo vaistais padėties prielaidas bei apibendrinti teisinį pediatriinių klinikinių vaistinių preparatų tyrimų reglamentavimą, kuriuo siekiama užtikrinti, jog vaikai būtų gydomi saugiais ir veiksmingais vaistais Jungtinės Amerikos Valstijose ir Europos Sąjungoje. Straipsnyje tai pat pateikiama ir Lietuvos Respublikos teisės aktų, kurie reglamentuoja vaikų klinikinių tyrimų atlikimą, apžvalga.

**Pagrindinės sąvokos:** vaikai, vaistai, pediatriiniai tyrimai, vaiko teisė į sveikatos priežiūrą.

## IVADAS

Vaistinių preparatų klinikinių tyrimų (toliau – klinikiniai tyrimai) atlikimo istorinės aplinkybės lėmė, jog šiandien daugelio gyvybiškai svarbių vaistų vaikams gydyti indikacijos nėra patvirtintos klinikiniais tyrimais, vadinasi – nėra moksliai pagrįstos. Registruodamos vaistus suaugusiems gydyti įvairių valstybių vaistų kontrolės tarnybos taiko aukštus, teisės aktais numatytus reikalavimus. Tačiau egzistuoja ir labai plati pacientų grupė – vaikai, kurių gydymui šie vaistai naudojami nepagrįstai, t. y. neturint klinikinių tyrimų duomenų, rodančių, kaip vaistai veikia vaikus, kokia reikiama gydymui dozė pagal vaiko amžių, svorį, koks yra nepageidaujamo poveikio vaikams pavojus.

Klinikiniai tyrimų duomenys (dozė, saugumas, veiksmingumas) yra informacijos apie vaisto savybes pagrindas – esminė informacija, reikalinga ne tik suteikiant vaisto rinkodaros teisę, bet ir gydytojams bei pacientams. Šie reikalavimai yra išdėstyti Europos Sąjungos Tarybos reglamente Nr. 2309/93 ir Direktyvoje 2001/83/EC. Vaistų rinką kontroliuojančiai institucijai pareiškėjas pateikia paraišką, kurioje nurodo, kokioms

pacientų grupėms jis prašo registruoti indikaciją: jis gali prašyti patvirtinti indikaciją tik suaugusiems arba vaikams (pediatriinė indikacija), bet labai dažnai tiesiog nepateikia reikiamų duomenų, kuriais būtų pagrįstas vaisto skyrimas vaikams. Pastarasis paraiškos variantas yra būdingas didžiajai daugumai atvejų, tuomet vaisto informaciniame lapelyje turi būti nurodoma, kad vaisto veiksmingumo ir saugumo pediatriiniai klinikiniai tyrimai nebuvo atlikti. Tokia informacija yra būtina, kad vaikas netaptų kasdienio eksperimento dalyviu, kai gydytojas jam paskiria klinikiniais tyrimais su vaikais netirtus vaistus. Vaisto skyrimo būdai ir vartojimo formos vaikams turi būti moksliai pagrįsti, nes kitaip egzistuoja didelė galimybė skirti vaikui nepakankamą vaisto dozę arba vaistą perdozuoti.<sup>1,2</sup>

Kadangi vaikai – viena iš pažeidžiamiausių populiacijų, o jų fiziologija, psichologija ir ligų raida dažnai gerokai skiriasi nuo suaugusiųjų, pediatriinių vaistų kliniki-

<sup>1</sup> European Agency for Evaluation of Medicines Products / CPMP. Notes for guidances on clinical investigation of medicinal products in children. ICH harmonized tripartite guideline; Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (E11), (EWP/462/95) London: EMEA. 1997.

<sup>2</sup> Rylance, G.; Harvey, D., et al. Neonatal Clinical pharmacology and therapeutics. Butterworth Heineman: Oxford, 1991.

\* Mykolo Romerio universiteto Teisės fakulteto Bioteisės katedros profesorius.

niai tyrimai yra neabejotinai svarbūs pačių vaikų labui.<sup>3</sup> Todėl vaikų klinikiniai tyrimai fundamentaliai skiriasi nuo suaugusiųjų. Jie gali būti atliekami, kai vaisto saugumas ir veiksmingumas yra įrodytas atlikus tyrimus su suaugusiais, kai yra papildomai atlikti būtini ikiklinikiniai tyrimai *in vitro* ir *in vivo*.<sup>4</sup> Atliekant klinikinius tyrimus su vaikais yra didesnė tikimybė pažeisti tiriamojo asmens teises ir interesus, nei tiriant suaugusiuosius, todėl turint omeny, kad „vaikui, atsižvelgiant į jo fizinių ir psichinių nebrandumą, reikia ypatingos apsaugos ir priežiūros, taip pat atitinkamos teisinės apsaugos, tiek iki gimimo, tiek ir po jo“<sup>5</sup>, būtina turi būti sustiprinta tokių vaikų apsauga ir klinikiniuose tyrimuose.<sup>6,7</sup> Vaikai, kaip ir suaugusieji, turi teisę būti apsaugoti nuo galimų pavojų vykdant klinikinius tyrimus, vaikai ar jų tėvai arba globėjai turi teisę nebūti įtraukti į tyrimą prieš savo valią.<sup>8</sup>

Jungtinėse Amerikos Valstijose nuo 1997 metų, o Europos Sąjungoje 2008 metais įsigaliojusiais teisės aktais farmacijos pramonė yra skatinama vaikams gydyti skirtus vaistus iširti klinikiniais tyrimais ir jų duomenimis pagrįsti vaikų gydymą ateityje. Tik šitaip gali būti garantuotas vaikų gydymas saugiais ir veiksmingais vaistais. Kartu labai svarbu užtikrinti, kad būtų ilgalaikis vaisto poveikis po gydymo ir įvertintas galimas vaisto poveikis vaiko augimui ir raidai.<sup>9</sup>

## 1. ISTORINĖS VAIKŲ KLINIKINIŲ TYRIMŲ PAMOKOS

XX amžiaus pradžioje tiriant vaistus vaikams būta šiurkščių etikos pažeidimų. Vaistų ar vakcinų vaikams tyrimai buvo atliekami vaikų, turinčių psichinę negalią prieglaudoje, Josefas Mengelis eksperimentavo su vaikais nacių koncentracijos stovyklose, Niujorko valstijos Willowbrook mokykloje Saulas Krugmanas atliko eksperimentus, kuriuose psichikos sutrikimų turintys vaikai buvo užkrečiami hepatito virusu.<sup>10</sup> Iki 1960 metų teisės aktai vaistų tyrimų nereguliuo.

1967 metais išleista Mauriko Poppowortho knyga viena iš pirmųjų atkreipė dėmesį į tai, jog biomediciniųjų

tyrimų metu yra pažeidžiamos žmogaus teisės.<sup>11</sup> Jis pateikė informaciją apie kitų autorių aprašytus antibiotikų tyrimus, sukėlusius vaikams sunkius kepenų pažeidimus<sup>12</sup>, bei kartu su kitais autoriais padėjo išaiškinti Talidomido tragedijos priežastis.<sup>13</sup> Vėliau buvo paskelbta daugiau straipsnių apie apgaulės atvejus, medicinos studentų išnaudojimą klinikinių tyrimų metu.<sup>14,15,16,17</sup>

Klinikiniai vaikų vaistinių preparatų tyrimai ilgai nebuvo atliekami dėl istoriškai susiklosčiusio požiūrio, jog neetiška į tyrimus įtraukti vieną iš labiausiai pažeidžiamų populiacijų. Kita svarbi priežastis buvo ta, jog rinkos svertai neužtikrina gamintojui vaisto vaikams kūrimo išlaidų grąžos.<sup>18</sup>

Po Talidomido tragedijos buvo kuriami teisės aktai, siekiantys užtikrinti, kad nauji vaistai į rinką galėtų patekti tik nepriklausomiems ekspertams įvertinus jų saugumą ir patvirtinus, kad vaisto klinikiniai tyrimai visiškai atitinka teisinius reikalavimus ir vaisto saugumas yra įrodytas.<sup>19</sup> 2000 metais Anglijos karališkoji pediatrijos kolegija parengė gaires, kaip etiškai vykdyti vaikų klinikinius tyrimus. Gairių pagrindą sudaro 6 punktai: 1) vaikų tyrimai yra svarbūs siekiant naudoti visiems vaikams, todėl jie turi būti remiami, skatinami ir atliekami laikantis etikos reikalavimų; 2) vaikai nėra maži suaugusieji, jie turi papildomų, tik jiems būdingų savitumų; 3) tyrimai su vaikais gali būti atliekami tik tais atvejais, kai suaugusiųjų tyrimai negali atsakyti į aktualius klausimus; 4) tyrimo procedūra, kuri nėra tiesiogiai naudinga vaikui, yra neetiška arba neteisėta; 5) visi planuojami vaikų tyrimai turi būti patvirtinti etikos komitetų; 6) visiems tyrimams turi būti gautas teisiškai galiojantis vaiko, tėvų ar globėjų sutikimas; jei vaikas yra mokyklinio amžiaus, turi būti gautas ir vaiko susitikimas.<sup>20</sup>

Būtina atkreipti dėmesį ir į kitą problemą, susijusią su tuo, kad farmacijos kompanijoms atlikus klinikinius tyrimus ir gavus neigiamus rezultatus, dalis tokių tyrimų rezultatų niekada nebuvo paskelbti. Šiaurės Amerikos tyrimas parodė, kad 28 proc. mokslinėse konferencijose paskelbtų tezių apie klinikinių tyrimų rezultatus niekada nebuvo išsamiau publikuoti moksliniuose straipsniuose.<sup>21</sup> Iš visų Didžiosios Britanijos farmacijos kompanijų konferencijose 1996 metais paskelbusių tezes apie vaikų ty-

<sup>3</sup> Clinical trials of medical products for human use. Committee on the Environment, Public Health and Consumer Policy A5-0349/2000; Amendment 28, Rechal 3, 12/12/2000.

<sup>4</sup> Medicines for children. RCPCH Publications Limited on behalf of the Royal College of Paediatrics and Child Health and the Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. 2<sup>nd</sup> Edition, London; 2003.

<sup>5</sup> Jungtinių Tautų vaiko teisių deklaracija. *Valstybės žinios*. Nr. I-983.

<sup>6</sup> The Griffiths Report [žiūrėta 2008-10-09] <[www.doh.gov.uk/wmro/northstaffs/](http://www.doh.gov.uk/wmro/northstaffs/)>.

<sup>7</sup> Aynsley-Green, A.; Barker, M., et al. Who is speaking for children and adolescents and for their health at the policy level? *BMJ*. 2000, 321(229).

<sup>8</sup> Stephenson, T. Medicines for children – past, present and future. *Paediatric clinical research manual*. Euromed Communications. 2005(8.1).

<sup>9</sup> European Agency for Evaluation of Medicines Products/ CPMP. Notes for guidances on clinical investigation of medicinal products in children. ICH harmonised tripartite guideline; Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (E11), (EWP/462/95) London: EMEA. 1997.

<sup>10</sup> Craft, S. A. Foreword – children are not small adults. *Paediatric clinical research manual*. Euromed Communications. 2005.(ix).

<sup>11</sup> Pappoworth, M. H. *Human guinea pigs: Experimentation on man*. London. Routledge, 1967.

<sup>12</sup> Ticktin, H. E.; Zimmerman, H. J. Hepatic dysfunction and jaundice in patients receiving triacetyloleandomycin. *NEJM*. 1962. Vol. 267(964).

<sup>13</sup> Youngson, R. M.; Scott, I. *Medical Blunders – amazing true stories of mad, bad and dangerous doctors*. London: Robinson, 1996.

<sup>14</sup> Lock, S. Lessons from the Pearce affair: handling scientific fraud. *BMJ*. 1995, 310(15477).

<sup>15</sup> The Royal Liverpool Children's enquiry report (the Redfern Report) London: the stationary Office, 2002 [žiūrėta 2008-10-05] <[www.rlcinquiry.org.uk](http://www.rlcinquiry.org.uk)>.

<sup>16</sup> Smith, R. Cheating at medical school. *BMJ*. 2000, 321(398).

<sup>17</sup> Glick, S. M. Cheating at medical school. *BMJ*. 2001, 322(250).

<sup>18</sup> Stephenson, T. Medicines for children – past, present and future. *Paediatric clinical research manual*. Euromed Communications. 2005. (8.1).

<sup>19</sup> Youngson, R. M.; Scott, I. *Medical Blunders – amazing true stories of mad, bad and dangerous doctors*. London: Robinson, 1996.

<sup>20</sup> Craft, S. A. Foreword – children are not small adults. *Paediatric clinical research manual*. Euromed Communications. 2005. (ix).

<sup>21</sup> Hartling, L.; Craig, W. R., et al. Factors influencing the publication of randomized controlled trials in child health research. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004, 158(983).

rimų duomenis, beveik 49 proc. išsamių straipsnių nebuvo išspausdinta 1999 metais.<sup>22</sup> Taigi galima konstatuoti, kad nesant įsakmių reikalavimų dėl tyrimų rezultatų publikavimo farmacijos pramonė gali pateikti duomenis, rodančius teigiamą naudą ir rizikos santykį gydant ligonius, bet ir gali nuslėpti nepalankius vaikų gydymo duomenis<sup>23</sup> arba tyrėjų finansinį suinteresuotumą.<sup>24</sup>

## 2. TARPTAUTINĖS DERINIMO KONFERENCIJOS GAIRĖS

2000 metais vykusio Tarptautinė derinimo konferencija (angl. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) priėmė suderintas mokslines šalių gaires „Vaistinių preparatų klinikiniai tyrimai vaikų populiacijose“, skatinančias klinikinius vaikų gydymui vartojamų vaistų tyrimus tarptautiniu mastu (tikslas – pateikti unifikuotą standartą Europos Sąjungos, Japonijos ir JAV valstybinėms tarnyboms siekiant, kad klinikinius duomenis šių tarnybų reguliuojamoje srityje būtų tarpusavyje lengviau derinti). Gairės nurodo labai svarbius saugių, veiksmingų vaistų kūrimo ir tyrimų atlikimo etinių reikalavimų aspektus, kaip kad: „*Vaistų kūrimo programos paprastai turi įtraukti ir pediatriinių populiacijų ligonius, kai preparatas yra kuriamas suaugusiųjų ligos ar būklės gydymui ir tikimasi, kad preparatas bus vartojamas pediatriinei populiacijai gydyti.*“ Turi būti atsižvelgiama į tai, kad vaisto įsisavinimas, metabolizmas, farmakokinetika bei farmakodinamika gali labai reikšmingai skirtis – tai priklauso nuo vaiko amžiaus. Šios gairės turi būti derinamos su kitomis gairėmis bei teisės aktais, reglamentuojančiais vaistų kūrimą ir rinkodaros teisės suteikimą.

Tarptautinės derinimo konferencijos gairių nurodymu vaistai vaikams turi būti ištirti mažiausiai 5-iose amžiaus populiacijose: 1) neišnešiotų naujagimių (<36 savaičių gestacinio amžiaus, 0–27 dienų); 2) išnešiotų naujagimių (0–7 dienų); 3) kūdikių ir ropojančių kūdikių (28 dienų–23 mėnesių); 4) vaikų (2–11 metų); 5) paauglių (12–17 metų). Prieš suteikiant vaistui, kuris yra skirtas vaikams gydyti, rinkodaros teisę klinikinių tyrimų metu turi būti atlikti ir papildomi ikiklinikiniai saugumo tyrimai bei tyrimai su juveniliniiais gyvūnais.<sup>25</sup> Vaikų organizme vaisto metabolizmas gali reikšmingai skirtis – tai priklauso nuo amžiaus ir organizmo jautrumo įvairioms nepageidaujamoms reakcijoms, kurios gali pasireikšti tik atlikus klinikinius tyrimus. Atsižvelgiant į tai, vaistų klinikiniai tyrimai su vaikais gali būti atliekami tokiu atveju, jei tikimasi nors minimalios naudos tiriamajam, kuris serga liga, kenčia nuo patologinės būklės ar turi jos riziką, o

vaistas skiriamas jiems gydyti ar profilaktiškai. Šie ypatingi reikalavimai kelia papildomų sunkumų, būtina atlikti papildomų klinikinių tyrimų.

## 3. VAIKAMS SKIRIAMŲ VAISTŲ DABARTINĖ SITUACIJA

Tyrimai rodo, kad iki 90 proc. atvejų vaistai skiriami ne pagal registruotą indikaciją (vaisto skyrimas esant tokiai sveikatos būklei, kurios gydymas vaistu nėra tirtas klinikinių tyrimų metu, ir suteikiant rinkodaros teisę neturėta duomenų apie vaisto saugumą, veiksmingumą tos būklės asmenims; registruota indikacija – būklė, kurios gydymas vaistu yra mokslškai pagrįstas ir dėl to buvo pareikšta kompetentingos institucijos nuomonė, suteikiant vaistui rinkodaros teisę) naujagimių intensyviosios terapijos skyriuose ir iki 33 proc. pirminėse sveikatos apsaugos grandyse.<sup>26,27</sup> Conroy su kitais autoriais atliko tyrimus penkiuose Europos Sąjungos šalių vaikų klinikų stacionaruose ir nustatė, kad 46 proc. vaistų buvo skiriami ne pagal registruotą indikaciją.<sup>28</sup> Olandijoje universitetinės ligoninės pediatrijos ir 3 intensyviosios terapijos skyriuose per 5 dienas iš 2139 vaistų skyrimo atvejų 66 proc. buvo ne pagal registruotą indikaciją.<sup>29</sup> Melburne (Australija) naujagimių intensyviosios terapijos skyriuose 97 naujagimiams vaistai išrašyti 1442 kartus; iš jų ne pagal registruotą indikaciją vaistai skirti 58 proc. naujagimių ir 93 proc. neišnešiotų naujagimių.<sup>30</sup> Paryžiuje 58 proc. iš 989 ligonių gydyti 1 ar 2 vaistais, kurių pediatriinė indikacija neregistruota.<sup>31</sup>

Kai vaikui vaistas skiriamas ne pagal registruotą pediatriinę indikaciją, skiriama dozė yra ekstrapoliuojama nuo registruotos suaugusiam skiriamos dozės, nepaisant reikšmingų biologinių skirtumų tarp suaugusiojo ir vaiko bei reikšmingų skirtumų tarp įvairių amžiaus vaikų grupių.<sup>32,33</sup> Tokiais atvejais visada išlieka galimybė gydyti netinkamomis dozėmis ir sukelti pavojų vaiko sveikatai. Be to, yra duomenų, kad vartojant vaistus ne pagal patvirtintą pediatriinę indikaciją, dažniau pasireiškia nepageidaujamos reakcijos.<sup>34</sup> Dėl šių priežasčių daugelio vaikams

<sup>26</sup> McIntyre, J.; Conroy, S., et al. Unlicensed and off label drug use in general practice. Arch Dis Child. 2000, 83(498).

<sup>27</sup> Chalumeau, M.; Treluyer, J. M., et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. Arch Dis Child. 2000, 83(502).

<sup>28</sup> Conroy, S.; Choonara, I., et al. On behalf of the European Network for Drug investigation in children. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. BMJ. 2000, 320(79).

<sup>29</sup> Chalumeau, M.; Treluyer, J. M., et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. Arch Dis Child. 2000, 83(502).

<sup>30</sup> O'Donell, C. P. F.; Stone, R. J., et al. Unit unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care. Pediatrics. 2002, 110(52).

<sup>31</sup> Chalumeau, M.; Treluyer, J. M., et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. Arch Dis Child. 2000, 83(502).

<sup>32</sup> British Paediatric Association/Association of British Pharmaceutical Industries. Licensing Medicines for children. Joint Report. London: BPA/ABPI; 1996.

<sup>33</sup> Rylance, G; Harvey, D., et al. Neonatal Clinical pharmacology and therapeutics. Butterworth Heineman: Oxford; 1991.

<sup>34</sup> Turner, S.; Nunn, A. J., et al. Adverse reaction to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards. Acta Paediatr. 1999, 88(965).

<sup>22</sup> Fiordan, F. A. I. Do presenters to pediatric meetings get their work published? Arch Dis Child. 2000, 83(524).

<sup>23</sup> Whittington, C. J.; Kendall, T., et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systemic review of published versus unpublished data. Lancet. 2004, 363(1341).

<sup>24</sup> Jureidini, J. N.; Doেকে, C. J., et al. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. BMJ. 2004, 328(879).

<sup>25</sup> European Agency for Evaluation of Medicines Products / CPMP. Notes for guidances on clinical investigation of medicinal products in children. ICH harmonized tripartite guideline; Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (E11), (EWP/462/95) London: EMEA. 1997.

gydyti vartojamų vaistų naudos ir rizikos santykis nėra žinomas.<sup>35</sup>

#### 4. VAIKAMS SKIRTŲ VAISTŲ REGISTRACIJA IR INFORMACIJOS PRIEINAMUMAS

Farmacijos kompanija neturėtų skatinti vaisto prekybos vaikams gydyti, kol vaistas ir jo pediatrinė indikacija nėra registruoti.<sup>36</sup> Skirtingų šalių teisės aktuose nustatyta informacijos apie vaistą pateikimo tvarka skiriasi, bet principai išlieka tie patys: registruoto preparato charakteristikų santraukoje (PCS) turi būti nurodyta dozė, indikacija ir kokioms vaikų amžiaus grupėms vaistas skiriamas. Pagal Europos Tarybos reglamento EEC Nr.2309/93 reikalavimus, informacija PCS turi sutapti su informacija ligoniui skirtame informaciniame lapelyje.<sup>37</sup> Juose turi būti nurodyta, ar pediatrinė indikacija patvirtinta klinikiniais tyrimais. Nesant registruotos pediatrinės indikacijos informaciniame lapelyje visada turi būti pastaba, jog vaistas „negali būti vartojamas vaikams gydyti“.<sup>38</sup>

Europos Sąjungoje tik 10 iš 45 naujai 1995–1998 metais registruotų vaistų turėjo registruotas pediatrinės indikacijas. Farmacijos kompanijos kuria naujus plataus spektro antibiotikus ir iki 50 proc. jų yra skiriami vaikams gydyti. Duomenų bazėje *Medline* galima rasti 900 straipsnių apie vaikų gydymą amoksacilinu. Tik 5 iš šių straipsnių yra apie meningitu sergančių naujagimių gydymą antibiotiku, tačiau tai nėra klinikinio tyrimo duomenys.<sup>39</sup> Šie faktai rodo, kad yra sunkumų atliekant klinikinio tyrimo su labiausiai pažeidžiamų vaikų – naujagimių populiacija, nes tai susiję ir su atitinkamos vaisto formulotės kūrimu, etiniais ir informuoto asmens sutikimo reikalavimais. Kompanijos turi iširti pagamintas specialias vaisto formulutes, tinkamas vartoti tiriamai amžiaus grupei (lašai, sirupai ar suspensijos; paaugliams tinka ir suaugusiųjų vartojamos vaistų formos, bet turi būti modifikuota dozė).

#### 5. TEISINIAI SPRENDIMAI KURIANT VAIKAMS VAISTUS JUNGTINĖSE AMERIKOS VALSTIJOSE

JAV vyriausybė pirmoji pasaulyje ėmėsi teisinių priemonių siekiant užtikrinti vaikų gydymo vaistais saugumą. 1994 metais JAV Maisto ir vaistų administracija (*FDA*) paskelbė reglamentą, kuriuo užsakovai turi kaupti duomenų bazėse informaciją apie vaikų gydymą jų gaminamais vaistais. 1997 metais įsigaliojo Maisto ir vaistų

modernizacijos aktas (*FDA Modernization Act*).<sup>40</sup> Jo pagrindu 2002 metais išleistas įstatymas „Geriausių vaistų vaikams aktas“ (*Best Medicines for Children Act*), kuriuo remdamasi FDA parengė išsamias gaires<sup>41</sup> ir įkūrė pediatrinio gydymo ir etikos vertinimo instituciją. Ši institucija skatina ir koordinuoja vaikams gydyti vartojamų vaistų tyrimus; atlieka suaugusiesiems registruotų veiksmingų vaistų klinikinius tyrimus su vaikais; fiksuoja nepageidaujama vaistų poveikį gydant vaikus; gamintojui suteikia išimtinumo teisę papildomai 6 mėnesius pardavinėti vaistus išvengiant konkurencijos su generiniais preparatais.

2003 metais įsigaliojo naujas Pediatrinio tyrimų teisingumo aktas (*Pediatric Research Equity Act*). Jo nurodymu, FDA turi reikalauti, kad visi nauji vaistai, kuriuos farmacijos kompanijos siekia registruoti JAV, turėtų atliktus reikiamus vaikų klinikinius tyrimus. Nustatyta, kad turi būti iširti ir įvertinti klinikiniais tyrimais visų naujų aktyviųjų medžiagų vaistai – nauji aktyvūs ingredientai, indikacijos, vaistų dozių formos, dozavimo režimai ir skyrimo būdai, išskyrus atvejus, kai užsakovas pagrindžia vaikų klinikinio tyrimo išimtis ir atidėjimus (atvejai, kai PK sutinka, kad dėl tam tikrų priežasčių pediatriniai tyrimai gali būti atidėti kuriam laikui). Šiais teisės aktais kompanijoms atlyginama už vaistų tyrimų atlikimą patento pratęsimo 6 mėnesiams laikotarpiu.<sup>42</sup>

Įsigaliojus minėtiems teisės aktams, pediatrinio problemų sprendimas JAV pažengė toli – nemaža dalis vaistų vaikams gydyti jau turi patvirtintas pediatrinės indikacijas<sup>43</sup>, nors Amerikos pediatrijos akademijos duomenimis, iki 75 proc. vaikams vartojamų vaistų klinikiniais tyrimais dar netirti.<sup>44</sup> 2007 metų rugsėjo mėnesį JAV Kongresas abu teisės aktus papildė reikalavimu, kad FDA įsteigtų vidinius peržiūros komitetus, kurie įvertintų visus vaikams gydyti registruotus vaistus ir kad visuomenei pateiktų daugiau duomenų apie visas gautas vaikus gydyti skirtų vaistų rinkodaros teisei gauti paraiškas, t. y. padaryti visuomenei prieinamus FDA raštišką reikalavimą kompanijai ir gautų duomenų įvertinimo duomenis (iki tol buvo pateikiamos tik duomenų suvestinės).

2007 m. rugpjūčio 31 d. duomenimis, po atliktų klinikinio tyrimo, ženklinimo ir informacijos pakeitimų, FDA patvirtino apie 200 vaistų vaikams gydyti. 150 vaistų buvo tirti norint gauti išimtinumo teisę papildomai 6 mėnesių prekybai, 133 vaistų papildyta ženklinimo bei gydytojams ir pacientams skirta informacija; 29 vaistams papildyta nauja ar išplėsta saugumo duomenų informacija, kuri iki tol nebuvo žinoma; 25 vaistams patvirtinta nauja veiksminga dozė ar dozavimas; 29 vaistams papildyta informacija apie tai, jog tyrimais nustatyta, kad vaistas yra neveiksmingas gydant vaikus. Šie tyrimų duomenys aiškiai parodė, kad iki tol penktadalio vartotų vaistų vaikams gydyti dozė buvo neteisinga, penktadalio vaistų buvo

<sup>35</sup> Sutcliffe, A. G. Testing new pharmaceutical products in children. – a positive step, but ethical concerns remain. *BMJ*. 2003, 326(64).

<sup>36</sup> Stephenson, T. Implications of the Crown Report and nurse prescribing. *Arch Dis Child*. 2000. Vol. 83(199).

<sup>37</sup> 1993 m. liepos 22 d. Europos Tarybos reglamentas (EEB) Nr. 2309/93, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantis Europos vaistų vertinimo agentūrą. *OL L* 214, 1993 8 24, p. 1.

<sup>38</sup> Stephenson, T. Medicines for children – past, present and future. *Paediatric clinical research manual*. Euromed Communications. 2005 (8.1).

<sup>39</sup> Gennery, B. A. The growing need for clinical trials in children. *Paediatric clinical research manual*. Euromed Communications. 2005(1.1).

<sup>40</sup> United States Code 307. Food and Drugs Modernization Act. Public Law 105-115, Washington DC 1997.

<sup>41</sup> United States Code 301. Best Pharmaceuticals for Children Act. Public Law 107-109, Washington DC 2002.

<sup>42</sup> United States Code 351. Paediatric Research Equity Act. Public Law 108-155, Washington DC 2003.

<sup>43</sup> Fox, A. W. Regulatory initiatives in the United States: Present and future. *Paediatric clinical research manual*. Euromed Communications. 2005(6.1).

<sup>44</sup> Sinha, G. EU Law mandates drug testing in children. *JNCI*. 2008, 2(84).

neveiksmingi, o trečdaliui buvo nustatytos naujos saugumo problemos.<sup>45</sup>

Praėjus 5 metams po vaisto registravimo farmacinės kompanijos mokslinėse publikacijose nepaskelbė apie 50 proc. atliktų klinikinių tyrimų duomenų. Todėl 2007 metų rugsėjo mėnesį JAV išleido įstatymą (*Public Law 110-85, Title VIII*), kuriuo kompanijos įpareigojamos pateikti visus atliktų klinikinių tyrimų duomenis specialioje valstybinėje duomenų bazėje (*ClinicalTrials.gov*), numatant dideles baudas už įpareigojimo nepaisymą.<sup>46</sup>

## 6. VAIKŲ GYDYMO PROBLEMŲ SPRENDIMAS EUROPOS SAJUNGOJE

Europos Sąjungoje vaikų gydymo problemomis susirūpinta vėliau. Europos vaistų agentūros (EMA) duomenimis, pagal centralizuotą registracijos procedūrą 1995–2001 metais tik 35 proc. visų registruotų vaistų turėjo registruotą pediatriinę indikaciją ir tik 16 vaistų (tarp jų 10 vakcinų) turėjo registruotą indikaciją vaikams iki 2 metų.<sup>47</sup>

1999 metais Europos Taryba pasiūlė Europos Komisijai imtis skatinančių ir reguliuojančių priemonių, kad būtų atlikti vartojamų ir kuriamų vaistų vaikams gydyti klinikiniai tyrimai, visapusiškai atitinkantys šiandien keliamus saugumo ir veiksmingumo reikalavimus.<sup>48</sup>

2006 m. sausio 26 d. įsigaliojo Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentas (EB) Nr. 1901/2006 dėl pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų (Reglamentas), kuris yra privalomas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse. Jo tikslas yra užtikrinti, kad prieš pateikiant vaikams skirtus vaistus į rinką, reikiamos apimties ikiklinikiniais ir klinikiniais tyrimais būtų užtikrintas jų saugumas, aukšta kokybė ir veiksmingumas. Europos Sąjungos teisės aktai nustatė privalomus reikalavimus atlikti pediatriinius klinikinius tyrimus visiems naujiems ir vaikams gydyti jau vartojamiems registruotiems, bet pediatriinėse populiacijose netirtiems vaistams. Reglamente pabrėžiama, kad iki šiol nemažai vaistų buvo skiriami vaikams gydyti neatlikus reikiamų tyrimų ar negavus leidimo juos vartoti šiam tikslui ir dėl to stigo informacijos apie adekvacias vaistų dozes, padidėjusių nepageidaujamų reakcijų (ir mirties) riziką, gydymo neveiksmingumą dėl per mažos vaisto dozės, netinkamų vaisto formuluočių ir vartojimo būdo. Reglamentu įteisintas Europos Pediatriinis komitetas (PK). PK vertina kuriamų ir vartojamų vaikams gydyti vaistinių preparatų tinkamumą, įvertina ir patvirtina vaistų pediatriinių tyrimų planus (angl. *Pediatric Investigation Plan, PIP*), nustato pediatriinių išimčių (atvejai, kai pediatriiniai tyrimai neaktualūs – vaikai tokiomis ligomis neserga) suteikimo ir atidėjimo sistemą, atkreipia dėmesį į būtiny-

bę vengti nereikalingų tyrimų kuriant vaistus ir užtikrina, kad jų kūrimas taptų sudėtinė suaugusiems skirtų vaistų kūrimo programos dalimi ir būtų laikomasi Bendrijos reikalavimų klinikiniams tyrimams, tarp jų ir Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/20/EB Dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo nuostatas.

Pagal Reglamento nuostatas 2008 metais įsigaliojo tvarka, jog farmacijos kompanijos pateikta paraiška gauti leidimą prekiauti vaistu Bendrijoje turi apimti ir vaisto Pediatriinį tyrimo planą arba gauti išimtį, jei vaistas netaikomas vaikams gydyti. Pagal Reglamento nuostatas EMA turi parengti ir visuomenei paskelbti pediatriines išimtis konkreitiems preparatams, jų grupėms arba grupių daliai, o tobulėjant mokslui tikslinti išimčių sąrašus. Kaip paskatą už pediatriinių vaistų kūrimą, EMA pratęsia kompanijoms 6 mėnesiams naujo vaisto patentą. Pasikonsultavęs su Komisija, valstybėmis narėmis ir suinteresuotomis šalimis PK rengia ir atnaujina vaikų populiacijos terapinių poreikių sąrašą, į kurį įtraukia visus, bet kurio amžiaus vaikams gydyti vartojamus, vaistus, nustato vaikų populiacijos terapinius poreikius bei mokslinių tyrimų ir vaistų kūrimo prioritetus. Be to, siekdamas informuoti gydytojus ir pacientus bei užtikrinti skaidrumą pateikia PCS atliktų tyrimų vaikų populiacijose tyrimų duomenis, PIP statusą, suteiktas išimtis ir atidėjimus. Reglamentas tuo neapsiriboja. Kad informacija apie vaistų vartojimą vaikams gydyti būtų prieinamesnė, rinkodaros teisės turėtojai 2008 metais leidimą prekiauti vaistiniu preparatu suteikusioms valstybių narių kompetentingoms institucijoms privalėjo pateikti duomenis apie registruoto preparato atliktus ir numatytus atlikti pediatriinius tyrimus. Be to, Reglamente nustatyta, kad visuomenei turi būti prieinama informacija apie pediatriinių klinikinių tyrimų duomenis (palankius, nepalankius ir gautus nutrauktų tyrimų metu).<sup>49</sup>

Nors Europos Sąjungos teisinio reguliavimo šioje itin jautrioje srityje istorija nesiekia vienerių metų, tačiau jo praktinės pasekmės akivaizdžios. Vienas iš akivaizdžiausių pavyzdžių – atsiradusi tikimybė, kad greitai laiku ir vaikams bus prieinami nauji vaistai onkologinėms ligoms gydyti, t. y. su pediatriine indikacija. Vaikų onkologinės ligos yra reta patologija, kuriai gydyti iki šiol buvo vartojami tik keli formaliai su vaikais iširti vaistai, nes industrija ignoravo šiuos tyrimus kaip finansiškai neapsimokančius. Iki šiol dažnesnių vaikų onkologinių ligų gydymo vaistinėmis preparatais tyrimai buvo atliekami tik akademinio lygmeniu, o tai, beje, davė akivaizdžius rezultatus. Šiuo tikslu Europoje 2004 metais įkurtas ir skirtingų ES valstybių finansuojamas Vaikų vėžinių susirgimų pažangaus gydymo konsorciumas vienija 6 valstybių mokslininkus. Pastaruoju metu nemažai kompanijų kreipėsi į konsorciumą su prašymais atlikti klinikinius vaikų vėžinių susirgimų gydymo tyrimus.<sup>50</sup>

<sup>45</sup> FDA Information. Should your child be in clinical trials? 15 Oct 2007 [žiūrėta 2008 10 05] <<http://www.fda.gov/consumer/updates/pediatrictrial101507.html>>.

<sup>46</sup> Public Law 110-85, Title VIII [žiūrėta 2008-10-05] <<http://prsinfo.clinicaltrials.gov/fdaa.html>>.

<sup>47</sup> Ceci, A.; Felisi, M.; Catapano, M. et al. Medicines for children licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicines Products. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002, 58(495).

<sup>48</sup> Impicciatore, P.; Choonara, I. Status of the new medicines approved by the European Medicines Evaluation Agency regarding paediatric use. *Br J Clin Pharm.* 1999, 48(15).

<sup>49</sup> 2006 m. gruodžio 12 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 1901/2006 Dėl pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų, iš dalies keičiantis Reglamentą (EEB) Nr. 1768/92, Direktyvą 2001/20/EB, Direktyvą 2001/83/EB ir Reglamentą (EB) Nr. 726/2004. LT Europos Sąjungos oficialusis leidinys *OL L 378* 2006 12 27, p. 1.

<sup>50</sup> Sinha, G. EU Law mandates drug testing in children. *JNCI.* 2008, 2(84).

## 7. TEISINIAI KLINIKINIŲ TYRIMŲ SU VAIKAIS REIKALAVIMAI LIETUVOJE

Europos Sąjungos teisės aktais tiesiogiai reguliuojama, kokius pediatriškus tyrimus privaloma atlikti su neregistruotais ir vaikams naudojamais registruotais vaistais, o Lietuvos teisės aktais lieka užtikrinti pediatriškus klinikinius tyrimų atlikimo tvarką, vaikų teisių ir interesų apsaugos garantijas.

Pirmiausia šiuo atveju paminėtina Lietuvos Respublikos Konstitucija, kurios 21 straipsnyje imperatyviai nurodyta, jog su žmogumi, be jo žinios ir laisvo sutikimo, negali būti atliekami moksliniai ar medicinos bandymai.<sup>51</sup> Galima teigti, kad ir 1995 m. liepos 3 d. Lietuvos Respublikos Seimo ratifikuota Jungtinių Tautų vaiko teisių konvencija, nustatydamas bendruosius elgesio su vaikais principus, netiesiogiai reglamentuoja vaikų klinikinius vaistinių preparatų tyrimus. Ją pasirašydama Lietuva išpareigojo užtikrinti, kad kiekviena (valstybinė ar privati) įstaiiga, imdamasi bet kokių su vaiku susijusių veiksmų, svarbiausiais laikys vaiko interesus. Prisijungdama prie Konvencijos Lietuva pripažino vaiko teisę naudotis tobuliausiomis prieinamomis sveikatos sistemos paslaugomis, ligų gydymo bei sveikatos atkūrimo priemonėmis ir išpareigojo imtis visų galimų priemonių, kad nė vienam vaikui nebūtų atimta teisė naudotis sveikatos apsaugos sistemos paslaugomis.<sup>52</sup> Klinikinių tyrimų sąlygomis šios Konvencijos nuostatos reiškia ypač didelę vaikų teisių apsaugą ir geriausią įmanomą medicinos priežiūrą. Analogiškos nuostatos įrašytos ir į Lietuvos Respublikos vaiko teisių apsaugos pagrindų įstatymą, kuris taip pat draudžia bet kokius mokslinius bandymus ar kitokius eksperimentus su vaiku, galinčius pakenkti jo gyvybei, sveikatai, normaliam asmenybės vystymuisi net jei yra vaiko, jo tėvų ar kitų teisėtų atstovų sutikimas.<sup>2</sup>

Lietuvoje nuo 2006 metų visa apimtimi įdiegta 2001 m. balandžio 4 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus (toliau – Direktyva). Svarbiausios su vaikų tyrimais susijusios nuostatos teigia, kad asmenys, negalintys duoti teisinio sutikimo dalyvauti klinikiniuose tyrimuose, turėtų būti ypač apsaugoti, o valstybės Europos Sąjungos narės privalo parengti atitinkamus teisės aktus šiai apsaugai reglamentuoti. Svarbu pažymėti, kad Direktyva neleidžia tirti vaistinių preparatų su negalinčiais duoti informuoto sutikimo asmenimis, jei tą daryti įmanoma su galinčiais. Paprastai šie asmenys turėtų būti įtraukti į klinikinius tyrimus tik tuomet, kai yra pagrindo tikėtis, jog pacientui paskirto vaisto tiesioginė nauda galėtų nusverti jo keliamą pavojų. Tačiau toliau nurodoma, jog vis dėlto reikia atlikti klinikinius tyrimus su vaikais, kad būtų pagerintas jiems prieinamas gydymas. Vaikai apibūdinami kaip labiausiai pažeidžiama grupė gyventojų, kurių vystymasis, fiziologija ir psichologija kitokie nei suaugusiųjų. Todėl jiems yra svarbūs su jų amžiumi ir vystymusi susiję tyrimai. Prieš pradėdami plačiai vartoti vaikams skirtus vaistus, mokslin-

nius tyrimus atlikti būtina. To galima siekti užtikrinus, kad išsamiai tiriami būtų tik tie vaistai, kurie klinikiniu požiūriu gali būti vertingi vaikams.<sup>53</sup>

Direktyvoje išdėstyti principai ir klinikiniuose tyrimuose dalyvaujančių vaikų apsaugos kriterijai įdiegti Lietuvos Respublikos farmacijos įstatyme<sup>54</sup>, Biomedicininų tyrimų etikos įstatyme<sup>55</sup>, Sveikatos apsaugos ministro patvirtintose Geros klinikinės praktikos taisyklėse<sup>56</sup> ir kituose poįstatyminiuose teisės aktuose.

Biomedicininų tyrimų etikos įstatymas įtvirtina detalesnius reikalavimus tyrimams su pažeidžiamais asmenimis, kuriems priskiriami ir nepilnamečiai. Įstatyme, dar prieš įsigaliojant Direktyvai, buvo įtvirtinti principai, jog tyrimus su pažeidžiamais asmenimis galima atlikti tik tokiu atveju, jei nėra kitų alternatyvų ir biomedicininio tyrimo rezultatai gali tiesiogiai ir realiai pagerinti tiriamųjų sveikatą. Įstatymo 7 str. 2 d. pažymima, kad jeigu tiriamasis yra nepilnametis, asmens sutikimą atlikti biomedicininį tyrimą turi duoti abu tėvai ar nepilnamečio atstovo pagal įstatymą ir rajono, miesto vaikų teisių apsaugos tarnyba. Jei nepilnamečio tėvai gyvena skyrium, būtinas vieno iš tėvų ar atstovo pagal įstatymą ir rajono, miesto vaikų teisių apsaugos tarnybos sutikimas. Sveikatos apsaugos ministro 2006 m. gegužės 31 d. įsakymu Nr. V-435 patvirtintas Leidimų atlikti klinikinius vaistinių preparatų tyrimus išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašas (toliau – Aprašas) papildo įstatymo reikalavimus. Jis numato, kad sutikime turi būti nurodyta ne tik tėvų, bet ir vaiko numanoma valia, kuri nepadarant žalos vaikui bet kuriuo metu gali būti atsiimta. Pabrėžtina, kad pagal Aprašo 18 p. yra privalomas aiškus vaiko, kuris sugeba susidaryti nuomonę ir įvertinti šią informaciją, noras dalyvauti klinikiniame tyrime. Bet kuriuo tyrimo metu išreikštas vaiko noras atsisakyti arba būti atšauktam iš klinikinio tyrimo turi būti gerbiamas. Kiti Apraše išdėstyti reikalavimai pediatriškiems tyrimams nurodo, kad jie gali būti pradėdami tik tais atvejais, kai preparatas skiriamas ligai gydyti, jos profilaktikai ar diagnostikai, taip pat kai tam tikros tiesioginės terapinės naudos iš klinikinio tyrimo gauna tiriamoji pacientų grupė. Be to, toks mokslinis tyrimas privalo būti tiesiogiai susijęs su tiriamojo vaiko klinicine būkle arba jis gali būti atliekamas tik su vaikais. Klinikinius tyrimus su vaikais galima atlikti tik, kai jie yra skirti su tam tikra liga ir jos stadija susijusiam skausmui, nepatogumui, baimei ir bet kuriam kitam galimam su liga susijusiam pavojui mažinti.<sup>57</sup>

<sup>51</sup> Lietuvos Respublikos Konstitucija. *Valstybės žinios*. 1992. Nr. 33-1014.

<sup>52</sup> Jungtinių Tautų vaiko teisių konvencija. *Valstybės žinios*. Nr. I-983.

<sup>53</sup> Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. balandžio 4 d. direktyva 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo. OL L 121, 2001 5 1, p. 34.

<sup>54</sup> Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymas. *Valstybės žinios*. 2006. Nr. 78-3056.

<sup>55</sup> Lietuvos Respublikos biomedicininų tyrimų etikos įstatymas. *Valstybės žinios*. 2000. Nr. 44-1247.

<sup>56</sup> Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 1998 m. birželio 12 d. įsakymas Nr. 320 Dėl geros klinikinės praktikos taisyklių. *Valstybės žinios*. 1998. Nr. 57-1608.

<sup>57</sup> Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. gegužės 31 d. įsakymas Nr. V-435 „Dėl Leidimų atlikti klinikinius vaistinių preparatų tyrimus išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašo patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2006. Nr. 62-2292.

## IŠVADA

Dėl įvairių priežasčių ilgą laiką buvo baiminamasi į klinikinius vaistų tyrimus įtraukti labiausiai pažeidžiamą asmenų grupę – vaikus. Tačiau siekiant užtikrinti mokslškai pagrįstą, saugų ir veiksmingą gydymą, o kartu garantuoti tarptautiniuose ir nacionaliniuose dokumentuose įtvirtintą vaiko teisę į tobuliausią sveikatos apsaugą, būtina klinikiniais tyrimais nustatyti, kaip registruojami ar registruoti ir vaikų gydymui naudojami preparatai veikia vaiko organizmą.

Jau yra žengta nemažai teisinių žingsnių siekiant užtikrinti vaikų gydymo vaistais saugumą. Siekiama, kad šie žingsniai būtų suderinti tarp ES šalių narių. Europoje vaistinių preparatų kūrimui taikomi reikalavimai yra griežtesni nei JAV. Europos Sąjungoje pagal Pediatrijos reglamento nuostatas, tyrimų duomenys bus skelbiami viešai, tuo tarpu JAV tai bus daroma vadovaujantis laisvanoriškumo principu. Europos Sąjungos pediatrijos reglamentu nustatė privalomus reikalavimus atlikti pediatrijos klinikinius visų naujų ir vaikams gydyti jau vartojamų registruotų, bet pediatrijoje populiacijose netirtų, vaistų tyrimus. Lietuvoje šių tyrimų atlikimą reglamentuoja Konstitucijos, įstatymų ir poįstatyminių teisės aktų nuostatos. Daug dėmesio šiuose teisės aktuose yra skiriama laisvo informuoto asmens sutikimo principui, numatant, kad ne tik vaiko atstovai, bet ir pats vaikas turi teisę, atsižvelgiant į jo amžių, būti informuotas ir dalyvauti priimančią sprendimą dėl jo įtraukimo į tyrimą. Nacionaliniai teisės aktai atkartoja ES dokumentų nuostatas, siekiančias užtikrinti vaikų apsaugą tyrimuose, ir nurodo, jog vaistinių preparatų tyrimai su vaikais turėtų būti atliekami tik tada, kai preparatas skirtas ligai gydyti, jos profilaktikai ar diagnostikai, bei kai tam tikros tiesioginės terapinės naudos iš klinikinio tyrimo gali tikėtis tiriamą pacientų grupę.

## LITERATŪRA

1. Lietuvos Respublikos Konstitucija. *Valstybės žinios*. 1992. Nr. 33-1014.
2. Jungtinių Tautų vaiko teisių konvencija, ratifikuota 1995 m. liepos 3 d. įstatymu. *Valstybės žinios*. Nr. I-983.
3. Lietuvos Respublikos vaiko teisių apsaugos pagrindų įstatymas. *Valstybės žinios*. 1996. Nr. 33-807.
4. Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymas. *Valstybės žinios*. 2006. Nr. 78-3056.
5. Lietuvos Respublikos biomedicininų tyrimų etikos įstatymas. *Valstybės žinios*. 2000. Nr. 44-1247.
6. 1993 m. liepos 22 d. Tarybos reglamentas (EEB) Nr. 2309/93, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantį Europos vaistų vertinimo agentūrą. *OL L 214*, 1993, p. 1.
7. 2006 m. gruodžio 12 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 1901/2006 Dėl pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų, iš dalies keičiantis Reglamentą (EEB) Nr. 1768/92, Direktyvą 2001/20/EB, Direktyvą 2001/83/EB ir Reglamentą (EB) Nr. 726/2004; *LT Europos Sąjungos oficialusis leidinys*. *OL L 378*, 2006, p. 1.
8. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 1998 m. birželio 12 d. įsakymas Nr. 320 Dėl geros klinikinės praktikos taisyklių. *Valstybės žinios*. 1998. Nr. 57-1608.

9. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. gegužės 31 d. įsakymas Nr. V-435 Dėl Leidimų atlikti klinikinius vaistinių preparatų tyrimus išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašo patvirtinimo. *Valstybės žinios*. 2006. Nr. 62-2292.
10. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2001/20/EB 2001 m. balandžio 4 d. Dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo. *OL L 121*, 2001, p. 34.
11. European Agency for Evaluation of Medicines Products/CPMP. Notes for guidances on clinical investigation of medicinal products in children (ICH harmonised tripartite guideline; Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (E11)); (EWP/462/95) London: EMEA. 1997.
12. Aynsley-Green, A.; Barker M., et al. Who is Speaking for Children and Adolescents and for their Health at the Policy Level? *BMJ*. 2000, 321:229–232.
13. British Paediatric Association/Association of British Pharmaceutical Industries. *Licensing Medicines for children*. Joint Report. London: BPA/ABPI. 1996.
14. Ceci, A.; Felisi, M., et al. Medicines for Children Licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicines Products. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002, 58:495–500.
15. Chalumeau, M., Treluyer, J.M., et al. Off Label and Unlicensed Drug Use among French Office-Based Paediatricians. *Arch Dis Child*. 2000, 83:502–505.
16. Clinical Trials of Medical Products for Human Use. 12/12/2000. Committee on the Environment, Public Health and Consumer Policy A5-0349/2000. Amendment 28, Rechital 3.
17. Conroy, S.; Choonara, I., et al. On behalf of the European Network for Drug investigation in children. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000, 320:79–82.
18. Craft, S. A. Foreword – children are not small adults. *Paediatric Clinical Research Manual*. Euromed Communications. 2005, ix-xi.
19. FDA Information. Should your child be in clinical trials? [žiūrėta 2007-10-15]. <<http://www.fda.gov/consumer/updates/pediatrictrial101507.html>>.
20. Fox, A. W. *Regulatory initiatives in the United States: Present and future*. *Paediatric clinical research manual*. Euromed Communications. 2005, 6.1-6.15.
21. Gennery, B.A. The growing need for clinical trials in children. *Paediatric Clinical Research Manual*. Euromed Communications, 2005, 1.1-1.14.
22. Glick, S. M. Cheating at Medical School. *BMJ*. 2001, 322:250–251.
23. Hartling, L.; Craig, W. R., et al. Factors influencing the publication of randomized controlled trials in child health research. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004, 158:983–987.
24. Impicciatore, P.; Choonara, I. Status of the new medicines approved by the European Medicines Evaluation Agency regarding paediatric use. *Br J Clin Pharm*. 1999, 48:15–18.
25. Jong, G. W.; Vulto, A. G., et al. Survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children hospital. *Paediatrics*. 2001, 108:1089–1093.
26. Jureidini, J. N.; Doecke, C. J., et al. Efficacy and Safety of Antidepressants for Children and Adolescents. *BMJ*. 2004, 328:879–883.
27. Lock, S. Lessons from the Pearce Affair: Handling Scientific Fraud. *BMJ*. 1995, 310:15477–15478.
28. McIntyre, J.; Conroy, S., et al. Unlicensed and off Label Drug Use in General Practice. *Arch Dis Child*. 2000, 83:498–501.

29. *Medicines for children*. RCPCH Publications Ltd. on behalf of the Royal College of Paediatrics and Child Health and the Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. 2<sup>nd</sup> Ed., London, 2003.
30. Nunn, A. J. Formulations Adapted to the Needs of Children. In *Paediatric Clinical Research Manual*. Euromed Communications. 2005, 17.1-17.13.
31. O'Donnell, C. P. F.; Stone R. J.; et al. Unit Unlicensed and off-Label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care. *Pediatrics*. 2002, 110:52–57.
32. Pappoworth, M. H. *Human Guinea Pigs: Experimentation on Man*. London. Routledge, 1967.
33. Public Law 110-85, Title VIII [žiūrėta 2008-10-05]. <<http://prsinfo.clinicaltrials.gov/fdaaa.html>>.
34. 32. Riordan FAI. Do Presenters to Pediatric Meetings Get their Work Published? *Arch Dis Child*. 2000, 83:524–526.
35. Rylance, G.; Harvey, D., et al. *Neonatal Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Butterworth Heineman: Oxford, 1991.
36. Sinha, G. EU Law Mandates Drug Testing in Children. *JNCI*. 2008, 2:84–85.
37. Smith, R. Cheating at Medical School. *BMJ*. 2000, 321:398–399.
38. Stephenson, T. Implications of the Crown Report and Nurse Prescribing. *Arch Dis Child*. 2000, 83:199–202.
39. Stephenson, T. Medicines for Children – Past, Present and Future. *Paediatric Clinical Research Manual*. Euromed Communications. 2005, 8.1-8.18.
40. Sutcliffe, A. G. Testing New Pharmaceutical Products in Children – a Positive Step, but Ethical Concerns Remain. *BMJ*. 2003, 326:64–65.
41. Ticktin, H. E.; Zimmerman, H. J. Hepatic Dysfunction and Jaundice in Patients Receiving Triacetyloleandomycin. *NEJM*. 1962. 267:964–965.
42. The Griffiths Report [žiūrėta 2008-10-05]. <[www.doh.gov.uk/wmro/northstaffs](http://www.doh.gov.uk/wmro/northstaffs)>.
43. The Royal Liverpool Children's enquiry report (the Redfern Report) London: the Stationary Office, 2002 [žiūrėta 2008-10-05]. <[www.rlcinquiry.org.uk](http://www.rlcinquiry.org.uk)>.
44. Turner, S.; Nunn, A. J., et al. Adverse reaction to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards. *Acta Paediatr*. 1999, 88:965–968.
45. United States Code 301. Best Pharmaceuticals for Children Act. Public Law 107-109, Washington DC 2002.
46. United States Code 307. Food and Drugs Modernization Act. Public Law 105-115, Washington DC 1997.
47. United States Code 351. Paediatric Research Equity Act. Public Law 108-155, Washington DC 2003.
48. Whittington, C.J.; Kendall, T., et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Childhood Depression: Systemic Review of Published versus Unpublished Data. *Lancet*. 2004, 36:1341–1343.
49. Youngson, R. M.; Scott, I. *Medical Blunders – Amazing True Stories of Mad, Bad and Dangerous Doctors*. London: Robinson, 1996.

## LEGAL ASPECTS OF CHILDREN'S TREATMENT WITH MEDICINES

Donatas Stakišaitis \*

Mykolas Romeris University

### Summary

The paper discusses the present-day practical and legal situation in children's treatment with medicines, highlights the historical preconditions of treating children with drugs which have not been clinically tried by pediatric population are highlighted, and reviews the legal acts that regulate the development of medicines for children's treatment. Most drugs being developed are only tried on adults before they are approved, both because of practical and technical difficulties in doing research on children as well as ethical considerations on inclusion of children in the trial of new drugs. Recently more attention has been drawn to the fact that pharmacotherapy in children does not have the same evidence-based platform as in adults: pediatricians are forced to prescribe medications off-label with uncertain efficacy and safety. In US, approximately 75% of all medications on the market do not have approved pediatric labeling. Children have been described as "therapeutic orphans" because of the deficit of appropriate studies in their age group. Many differences exist in physiology, pathology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics between children of different age. The participation of minors in clinical trials is essential to provide a safe and effective treatment of children. In 1989, the United Nations General Assembly approved the Convention on the Rights of the Child. The principle articulated in this convention is of fundamental importance: children have the right to the highest attainable level of health. Later on, detailed guidelines for clinical investigations of medicinal products in the pediatric population are provided by the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), although encouraging efforts have been made to address these issues in the United States and later in Europe. In 1998, the American Food and Drug Administration established that studies in children should include in the development of new drugs. This was legally formalized in the Best Pharmaceuticals for Children Act in 2002, which resulted in re-evaluation of several drugs primarily developed for adults but frequently used by children. In Europe, there is a strong commitment to establish co-operation between the pharmaceutical industry and pediatric networks in order to increase and facilitate drug studies with children. The European Medicines Agency (EMA) plays the central role in this work by developing lists of drugs for which pediatric studies are needed and thus prevent unnecessary duplication. The European Regulation on medicines for pediatric use entered into force on 26 January 2007. As a reward or incentive for conducting pediatric studies, companies will be entitled to extensions of patent protection and market exclusivity. The Regulation establishes the European network of pediatric clinical trials for off-patent medicines. The Pediatric Committee at the EMA will be responsible for the pediatric investigation plans (PIPs) of all medicines. The European pediatric clinical trials database, partly accessible to the public, will hold the details and the results of all pediatric trials conducted in line with these PIPs. The article also elucidates the legal requirements for pediatric clinical trials in Lithuania.

**Keywords:** children, medicines, pediatric trials, children's right to health care

---

\* Mykolas Romeris University, Faculty of Law, Department of Biolaw, professor.