



W numerze m.in.:

PRACE ORYGINALNE

Badania kliniczne nowych leków i szczepionek u dzieci — Paweł Grzesiowski

- Standardy postępowania w nieswoistych zapaleniach jelit u dzieci – wg BSPGHAN 2010 — *Wojciech Jańczyk*
- Epidemiologia cukrzycy typu 1 — *Przemysław Jarosz-Chobot, Ewa Otto-Buczkowska*
- Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w cukrzycach monogenowych u dzieci — *Maciej Borowiec, Agnieszka Zmysłowska i wsp.*
- Cukrzycowa kwasica ketonowa u dzieci i młodzieży chorującej na cukrzycę typu 1 — *Iwona Pietrzak, Agnieszka Szadkowska*
- Ciągły podskórny wlew insuliny w terapii dzieci i młodzieży chorej na cukrzycę typu 1 — *Agnieszka Szadkowska*
- Hipoglikemia w przebiegu cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży – charakterystyka, zapobieganie, leczenie — *Wojciech Młynarski, Agnieszka Szadkowska i wsp.*
- Idiopatyczna cukrzyca typu 1: postępowanie diagnostyczne — *Wojciech Młynarski, Olga Wegner*
- Zabieg chirurgiczny u dziecka z cukrzycą — *Wojciech Młynarski, Agnieszka Szadkowska i wsp.*
- Postępy w leczeniu cukrzycy typu 1 — *Daniel Witkowski*
- Czynniki genetyczne wpływające na rozwój otyłości u dzieci — *Paweł Matusik, Artur Mazur*
- Stosowanie szczepionek poza wskazaniami rejestracyjnymi – dylemat lekarza realizującego szczepienia ochronne przeciw pneumokokom w grupach wysokiego ryzyka inwazyjnej choroby pneumokokowej — *Beata Wolska-Kuśnierz, Paweł Grzesiowski i wsp.*
- Nowe trendy w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci — *Barbara Iwańczak, Franciszek Iwańczak*
- Depresja w przebiegu padaczki — *Ałbena Grabowska-Grzyb*
- Wirusowe zapalenie mózgu przenoszone przez kleszcze – epidemiologia, klinika i profilaktyka — *Ewa Bernatowska, Małgorzata Pac*
- Badania naukowe w medycynie i ich rola w rozwoju nowych leków — *Antoni Jędrzejowski, Beata Sobolewska-Wojciechowska i wsp.*
- Nadwrażliwość na jad owadów błonkoskrzydłych – co pediatra wiedzieć powinien — *Joanna Lange, Ewa Cichocka-Jarosz*
- Krzywica witamino-D-zależna typu I – trudności diagnostyczne, opis przypadku — *Jolanta Sykut-Cegielska, Małgorzata Średzińska*
- Wartości referencyjne stężeń immunoglobulin G, A, M i D w surowicy zdrowych dzieci i osób dorosłych, mieszkańców województwa mazowieckiego — *Barbara Piątosa, Maja Klaudel-Dreszler i wsp.*
- Postępowanie z chorym z zespołem hemofagocytarnym (HS) – schemat postępowania (errata) — *Olga Rutynowska-Pronicka, Bożenna Dembowska-Bagińska i wsp.*

Badania kliniczne nowych leków i szczepionek u dzieci

Clinical evaluation of new drugs and vaccines in children

Paweł Grzesiowski

Ekspert ds. szczepionek w URPL i EMEA, Zakład Profilaktyki Zakażeń i Zakażeń Szpitalnych, Narodowy Instytut Leków

Streszczenie

Około połowa dopuszczonych do obrotu w Unii Europejskiej produktów leczniczych nie była oceniana w badaniach klinicznych w populacji pediatrycznej. Z tego powodu stosowanie leków u dzieci często nie jest zgodne z rejestracją, szczególnie u noworodków i dzieci poniżej 2 lat. Powoduje to wzrost ryzyka działań niepożądanych, a także wiele problemów medycznych, etycznych i prawnych. W przypadku szczepionek problem stosowania niezgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami dotyczy najczęściej wieku, liczby i terminów szczepień oraz stosowania szczepionek u wcześniaków, dzieci z zaburzeniami odporności lub przewlekłymi schorzeniami. Nowe inicjatywy na szczeblu Unii Europejskiej zmierzają do zmiany sytuacji i poszerzenia zakresu badań klinicznych leków, w tym szczepionek w populacji pediatrycznej.

Abstract

About one half of medical products licensed in European Union have not been clinically tested in pediatric population. It causes frequent use of unlicensed medicines or "off-label" use of medicines, especially in neonates and children under 2 years of age. This situation leads to increase risk of adverse events, and many medical, ethical and legal problems. In case of vaccines, "off-label" use involves age, number of doses, timing of vaccination, and utilisation of vaccines in specific risk groups, such as preterm infants, immunocompromised and chronically ill children. New initiatives on European level are directed to change the current situation and to extend the area of clinical evaluation of medicinal products in pediatric population.

SŁOWA KLUCZOWE:

■ BADANIA KLINICZNE ■ SZCZEPIONKI ■ LEKI PEDIATRYCZNE
■ SKUTECZNOŚĆ ■ BEZPIECZEŃSTWO ■ DZIAŁANIA
NIEPOŻĄDANE

KEY WORDS:

■ CLINICAL TRIALS ■ VACCINES ■ PEDIATRIC DRUGS ■ ADVERSE
EFFECTS ■ EFFICACY ■ SAFETY ■ ADVERS EVENTS

Wstęp

Badania kliniczne leków w populacji pediatrycznej mają znacznie węższy zasięg niż badania w populacji dorosłych. Z tego względu stosowanie leków u dzieci znacznie częściej odbywa się poza oficjalnie zarejestrowanymi wskazaniami, co w szczególności dotyczy noworodków i dzieci poniżej 2 lat. Na podstawie analiz Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz

opublikowanych badań farmako-epidemiologicznych można przyjąć, że około połowa dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych nie posiada badań klinicznych określających wskazania i przeciwwskazania do ich podawania w populacji pediatrycznej¹⁻⁵. Jednym z pozytywnych wyjątków w tym zakresie są szczepionki, tradycyjnie przeznaczone przede wszystkim do stosowania u dzieci, ale w tym obsza-

rze także występują luki, szczególnie dotyczące stosowania szczepionek w wąskich populacjach, takich jak wcześniaki, dzieci z upośledzoną odpornością lub dzieci z chorobami przewlekłymi.

Ryzyko stosowania leków niezgodnie z rejestracją

Stosowanie leków niezgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi powoduje wiele problemów medycznych, etycznych i prawnych, które wskazują na konieczność interwencji na szczeblu ponadpaństwowym, mających na celu zarówno ułatwienie decyzji lekarzom, jak również zwiększenie zasięgu badań klinicznych prowadzonych przez producentów leków w populacji pediatrycznej. Według raportów urzędów odpowiedzialnych za dopuszczanie do obrotu produktów leczniczych w różnych krajach, najczęściej stosowanie leków we wskazaniach pozarejestracyjnych dotyczy dzieci leczonych w szpitalach, przede wszystkim w oddziałach intensywnej terapii neonatologicznej i ogólnopediatrycznej (70–90%), chirurgicznych (30–40%) i ogólnych (20–25%). Częstość pozarejestracyjnego stosowania leków u dzieci leczonych w placówkach pozaszpitalnych jest niższa, jednak według badań przeprowadzonych w krajach zachodniej Unii Europejskiej około 30% dzieci otrzymywało leki w ogóle niedopuszczone do stosowania w tej grupie wiekowej lub w innych dawkach niż zarejestrowane^{6–8}. Najczęściej stosowanymi u dzieci lekami poza wskazaniami rejestracyjnymi są doustne środki przeciwkaszłowe, przeciwhistaminowe i przeciwzapalne, wziewne leki przeciwzapalne i rozkurczające oskrzela, a także preparaty donosowe obkurczające naczynia krwionośne. Wśród najczęściej stosowanych leków poza wskazaniami rejestracyjnymi u dzieci są leki przeciwbakteryjne, głównie ze względu na odstępstwa od zarejestrowanego dawkowania wśród najmłodszych dzieci oraz brak możliwości ustalenia dawek na podstawie masy ciała^{9,10}.

Tak szerokie stosowanie u dzieci leków we wskazaniach lub w dawkach nieprzebadanych w kontrolowanych badaniach klinicznych wiąże się z poważnym ryzykiem występowania działań niepożądanych oraz brakiem efektów terapeutycznych. Jak wykazano w badaniach farmako-epidemiologicznych, poważne działania niepożądane występują w leczeniu otwartym prawie pięciokrotnie częściej, gdy leki są stosowane we wskazaniach pozarejestracyjnych (RR 4,4; 95% CI 1,6–12,3). Analiza działań niepożądanych

zgłoszonych do EMEA w latach 2001–2004 ujawniła 130 przypadków zgonów związanych z niezgodnym z rejestracją stosowaniem leków dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej. Należy podkreślić, że ilość działań niepożądanych zgłaszanych do krajowych urzędów rejestracji oraz do centralnego rejestru europejskiego jest znacznie zaniżona i dotyczy zarówno leków w ogóle niezarejestrowanych w określonej grupie pacjentów pediatrycznych, jak i podawanych niezgodnie z dopuszczeniem do obrotu, najczęściej w odmiennych dawkach („off label”)^{7,11,12}.

Stosowanie pozarejestracyjne szczepionek

W przypadku szczepionek problem stosowania „off-label” dotyczy przede wszystkim przekraczania granicy dopuszczalnego wieku, do którego można podać szczepionkę, stosowania szczepionek u dzieci z zaburzeniami odporności lub przewlekłymi schorzeniami, odchylen od zarejestrowanych schematów dawkowania oraz łączenia z różnymi szczepionkami oraz preparatami immunomodulującymi. W ostatnich latach problem ten nasilił się w związku z rejestracją niektórych nowych szczepionek z wyraźnymi ograniczeniami wiekowymi.

Przykładami takich preparatów są:

- szczepionki przeciw rotawirusom, których pełny schemat podania musi być ukończony do 26. tyg.ż.;
- szczepionki skoniugowane przeciw pneumokokom, dopuszczone do stosowania u dzieci do 2 lat (10-walentna) oraz 5 lat (7- i 13-walentna);
- szczepionki skoniugowane przeciw pałeczce hemofilnej (*H. influenzae* typ B), dopuszczone do stosowania u dzieci do 5–6 lat;
- szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego dopuszczone do stosowania dla dziewczynek i kobiet w wieku 9–26 lat.

Niektóre nowe szczepionki posiadają ograniczone dowody kliniczne na skuteczność w określonych subpopulacjach, w tym w grupach ryzyka niektórych zakażeń, w szczególności u wcześniaków oraz dzieci z pierwotnymi lub wtórnymi zaburzeniami odporności. W przypadku szczepionek skoniugowanych przeciw pneumokokom pojawił się jeszcze jeden problem, który wcześniej nie występował, wynikający ze stosowania dwóch sposobów dawkowania w zależności od indywidualnego lub masowego zastosowania szczepionek. Ta sytuacja dotyczyła szczepionki 7-wa-

lentnej w początkowym okresie po wejściu na rynek amerykański i europejski. Niektóre kraje europejskie, mimo zarejestrowanego 4-dawkowego cyklu szczepienia u niemowląt od 2. m.ż., zastosowały w powszechnych szczepieniach schemat zredukowany o jedną dawkę w oparciu o wyniki badań porcjestracyjnych przeprowadzonych przez niezależne instytuty badawcze. Oficjalna modyfikacja dawkowania tej szczepionki została zgłoszona przez producenta do EMEA dopiero po 7 latach od momentu jej wejścia na rynek europejski, na skutek wniosków krajów członkowskich i wyników badań klinicznych.

Precedensowe rozwiązanie zastosowane w tym przypadku przez rządy niektórych krajów europejskich stworzyło merytoryczne podstawy do nowej formuły zastosowanej przy rejestracji przez EMEA kolejnych szczepionek, wskazującej na możliwość szczegółowego określenia sposobu dawkowania i innych warunków włączenia nowej szczepionki do lokalnego programu szczepień ochronnych przez lokalne władze w oparciu o opinię ekspertów. Takie sformułowanie zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) umożliwia poszczególnym krajom sformułowanie szczegółowych zaleceń stosowania szczepionki w ramach lokalnych programów szczepień. Tego rodzaju zapisy pojawiły się w najnowszej zarejestrowanej w 2010 roku 4-walentnej szczepionce skoniugowanej przeciw meningokokom (Menveo). Inny przykład otwartego sformułowania zawartego w Charakterystyce Produktu Leczniczego dotyczy preparatu Prevenar 13, w zakresie dawkowania u dzieci w 2. r.ż., jako kontynuacji pierwotnej serii szczepień rozpoczętej preparatem Prevenar. Według aktualnie opublikowanych rekomendacji grup ekspertów w różnych krajach (Polska, Niemcy, USA) zalecana jest jedna dawka szczepionki 13-walentnej po 3 dawkach szczepionki 7-walentnej, co stanowi odstępstwo od dwudawkowego schematu zawartego w ChPL¹³. Możliwość uzupełniania rejestracyjnych zapisów przez rekomendacje lokalnych grup eksperckich to nowoczesne rozwiązanie prawne wychodzące na przeciw oczekiwaniom lekarzy i pacjentów wobec ograniczeń w badaniach klinicznych prowadzonych przez producentów. W tym świetle wymaga jednak doprecyzowania kwestia odpowiedzialności prawnej za ewentualne skutki niepożądane występujące w następstwie stosowania szczepionek według rekomendacji eksperckich. W świetle aktualnie obowiązującego prawa odstępstwa w za-

kresie skuteczności lub działań niepożądanych wynikające z zalecanych przez ekspertów modyfikacji dawkowania nie mogą obciążać producentów szczepionek, chociaż EMEA właśnie na producentów nakłada obowiązek wystąpienia do lokalnych grup ekspertów o opracowanie określonych rekomendacji. W polskim systemie prawnym to nowe rozwiązanie powinno znaleźć swoje miejsce w ustawie o zawodzie lekarza lub w znowelizowanej ustawie Prawo Farmaceutyczne. Wydaje się również, że kwestie te wymagają szczegółowych rozstrzygnięć na poziomie ponadpaństwowym, ponieważ mogą dotyczyć zarówno już stosowanych leków i szczepionek, jak również wchodzących na rynek nowych preparatów, których zastosowanie może być rekomendowane przez grona ekspertów, niezależnie od stanu dopuszczenia do obrotu, co w świetle prawa uzasadnia ich użycie przez lekarzy, ale pozostawia otwartą kwestię odpowiedzialności w przypadku powikłań lub braku skuteczności.

Inicjatywy poszerzenia zakresu badań klinicznych leków w pediatrii

Pierwsze inicjatywy europejskie w zakresie uporządkowania kwestii pozarejestracyjnego stosowania leków w pediatrii oraz zwiększenia zakresu prowadzonych badań klinicznych podejmowane były jeszcze w latach 90. XX wieku. W USA od połowy lat 90. obowiązuje nakaz umieszczania przez producenta ostrzeżeń dla użytkownika, w których znajduje się informacja o braku badań lub przeciwwskazaniach do stosowania niebadanych leków w przypadku dzieci. Jednak w praktyce takie rozwiązanie nie przyniosło poprawy sytuacji, a jedynie przeniosło odpowiedzialność za stosowanie leków niezgodnie z rejestracją bezpośrednio na lekarzy. W tym świetle precedensowy jest wyrok sądu w USA, który uznał za nielegalne stosowanie jedynie tych leków, których producenci jednoznacznie określili przeciwwskazania do podawania w określonych sytuacjach¹⁴. Brak wyników badań nie jest dostatecznym powodem, aby uznać za błąd medyczny zastosowanie produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi w uzasadnionych przypadkach, po wyczerpaniu wszelkich innych opcji terapeutycznych. Kwestia ta wymaga szczegółowej interpretacji wykładni prawnej i orzecnictwa polskich sądów, ponieważ system prawny w USA znacząco odbiega od standardów europejskich. Problem ten jest zasygnalizowany w prawie euro-

pejskim, w szczególności w Dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady Europy 2004/27/WE z 31 marca 2004 roku¹⁵. Dyrektywa określa sytuację, w której państwo członkowskie może, zgodnie z obowiązującymi przepisami w celu zaspokojenia szczególnych potrzeb, wyłączyć z zakresu przepisów dyrektywy produkty lecznicze dostarczane na zamówienie, sporządzone zgodnie ze specyfikacją upoważnionej osoby wykonującej zawód związany z ochroną zdrowia do stosowania przez indywidualnego pacjenta na jej bezpośrednią osobistą odpowiedzialność. Ponadto Państwa Członkowskie mogą tymczasowo zezwolić na dystrybucję nieobjętego pozwoleniem produktu leczniczego, działając w reakcji na podejrzenie lub potwierdzone rozprzestrzenianie się czynników chorobotwórczych lub ich toksyn. Na podstawie przepisów powyższej dyrektywy, podmioty posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, producenci i osoby wykonujące zawody związane z ochroną zdrowia nie podlegają odpowiedzialności cywilnej lub administracyjnej z tytułu skutków stosowania produktu leczniczego w sposób inny niż w zakresie dopuszczonych wskazań, jak również z tytułu skutków stosowania produktu leczniczego, który nie został dopuszczony do obrotu, w przypadku gdy takie zastosowanie jest zalecane lub wymagane przez właściwe władze w reakcji na podejrzenie lub potwierdzone rozprzestrzenianie się czynników chorobotwórczych lub toksyn. Powyższy przepis stosuje się bez względu na to, czy pozwolenie krajowe czy wspólnotowe zostało przyznane. Precedensowa aplikacja powyższych przepisów miała miejsce w 2009 roku podczas rejestracji szczepionek przeciw grypie pandemicznej. Polegała ona na dopuszczeniu nowych szczepionek do stosowania w grupach ryzyka, np. u kobiet w ciąży, mimo ograniczonych wyników badań klinicznych dotyczących ich skuteczności w tych subpopulacjach.

Znacznie trudniejsze wydają się możliwości wdrożenia podobnych regulacji prawnych w zakresie rejestracji nowych leków we wskazaniach pediatrycznych. Mimo podjęcia inicjatyw legislacyjnych w Unii Europejskiej w 2000 roku, dopiero po 6 latach zostało przyjęte Rozporządzenie Pediatryczne Parlamentu Europejskiego i Rady Europy (rozporządzenie 1901/2006; 1902/2006 z 12 grudnia 2006 roku w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii)^{16,17}. Rozporządzenie ustaliło zasady prowadzenia badań klinicznych w populacji pediatrycznej, określiło wymagania i zachęty dla producentów w zakre-

sie prac badawczych nad produktami leczniczymi przeznaczonymi dla dzieci. Na podstawie powyższego rozporządzenia powołano w EMEA Komitet Pediatryczny, którego zadania obejmują opiniowanie planów i wyników badań klinicznych, zwolnień i odroczeń oraz danych na temat jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych dla dzieci. W 2007 roku w Unii Europejskiej powstała sieć ośrodków specjalizujących się w prowadzeniu badań klinicznych w populacji pediatrycznej.

Aktualne wytyczne badań klinicznych szczepionek

W uzupełnieniu powyższych inicjatyw, powstały szczegółowe wytyczne EMEA dotyczące badań klinicznych w poszczególnych grupach produktów leczniczych. W zakresie badań nad nowymi szczepionkami najnowsze wytyczne, które zastąpiły wcześniejszą publikację z 1999 roku, opublikowane zostały w roku 2006^{18,19}. Wytyczne EMEA stanowią uzupełnienie merytoryczne cytowanej powyżej dyrektywy 2004/27/EC i formułują zasady klinicznej oceny nowych szczepionek przeciw chorobom zakaźnym w fazie badawczej, jak również mogą być wykorzystane przy planowaniu nowych badań z użyciem zarejestrowanych już preparatów. Dodatkowo szczegółowe zalecenia zostały opublikowane przez Komitet ds. Harmonizacji Produktów Leczniczych (ICH – *The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*), który powstał w 1990 roku. Wytyczne ICH dotyczące szczepionek to m.in. dokumenty o kodach E1, E2A, E2B/M2, E2C, E2CA, E2D, E2E, E3–E6, E8–E11 dostępne na stronie www.ich.org. Światowa Organizacja Zdrowia w 2004 roku również opublikowała wytyczne dotyczące badań klinicznych szczepionek²⁰.

Wytyczne EMEA z 2006 roku obejmują kompleksowo problematykę prowadzenia badań klinicznych nowych szczepionek, ze szczególnym uwzględnieniem charakterystyki odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu, badań potencjalnych interferencji między odpowiedzią poszczepienną a procesami autoagresyjnymi, kompatybilności łączenia z innymi szczepionkami, wymienności szczepionek różnych producentów oraz bezpieczeństwa i tolerancji. Powyższe zasady obejmują wszystkie rodzaje szczepionek, w tym zawierające żywe drobnoustroje, uzyskane ze środowiska lub na drodze modyfikacji

genetycznych, drobnoustroje inaktywowane na drodze chemicznej lub fizycznej, ekstrakty lub produkty drobnoustrojów, uzyskane w naturalny sposób lub na drodze rekombinacji genetycznej, polimeryzowane lub koniugowane z białkami nośnikowymi, szczepionki wektorowe oraz szczepionki zawierające DNA, a także szczepionki terapeutyczne (przeciwnowotworowe, antyidiotypowe). Mimo że badania farmakokinetyczne szczepionek zwykle nie są wymagane w stosunku do szczepionek podawanych klasycznymi drogami, tj. doustnie lub domięśniowo czy podskórnie, określono wymagania dotyczące tych badań przy wprowadzaniu nowych systemów podawania szczepionek oraz nowych typów adjuwantów i substancji dodatkowych.

Szczególnie wiele uwagi poświęcono zagadnieniom immunogenności i bezpieczeństwa szczepionek, których ocena powinna być przeprowadzana na każdym etapie badań klinicznych. Odpowiedź poszczepienna powinna być oceniana zarówno na podstawie badań serologicznych surowicy, jak również komórek immunokompetentnych oraz śluzu, o ile ma to znaczenie dla odpowiedzi poszczepiennej. Nowe antygeny szczepionkowe powinny być badane pod kątem immunogenności w zakresie ilościowym oraz jakościowym z rozkładem na podklasy immunoglobulin i charakterystykę funkcjonalną przeciwciał, w tym takie cechy, jak neutralizację, opsonizację lub aktywność bakteriobójczą. Ponadto konieczne jest określanie korelacji między właściwościami ilościowymi i jakościowymi poszczególnych przeciwciał, w tym specyficzność i awidność, a także kinetyki odpowiedzi immunologicznej, czasu utrzymywania się przeciwciał, czasu i zakresu serokonwersji, jak również pamięć immunologiczną. Wskazano również na konieczność prowadzenia badań w kierunku wykrywania krzyżowo reagujących przeciwciał lub powstawania kompleksów immunologicznych i skutków biologicznych tych zjawisk, jak również interferencji między szczepionkami a istniejącymi przeciwciałami przed podaniem antygenów szczepionkowych, np. przeciwciał odmatczynych.

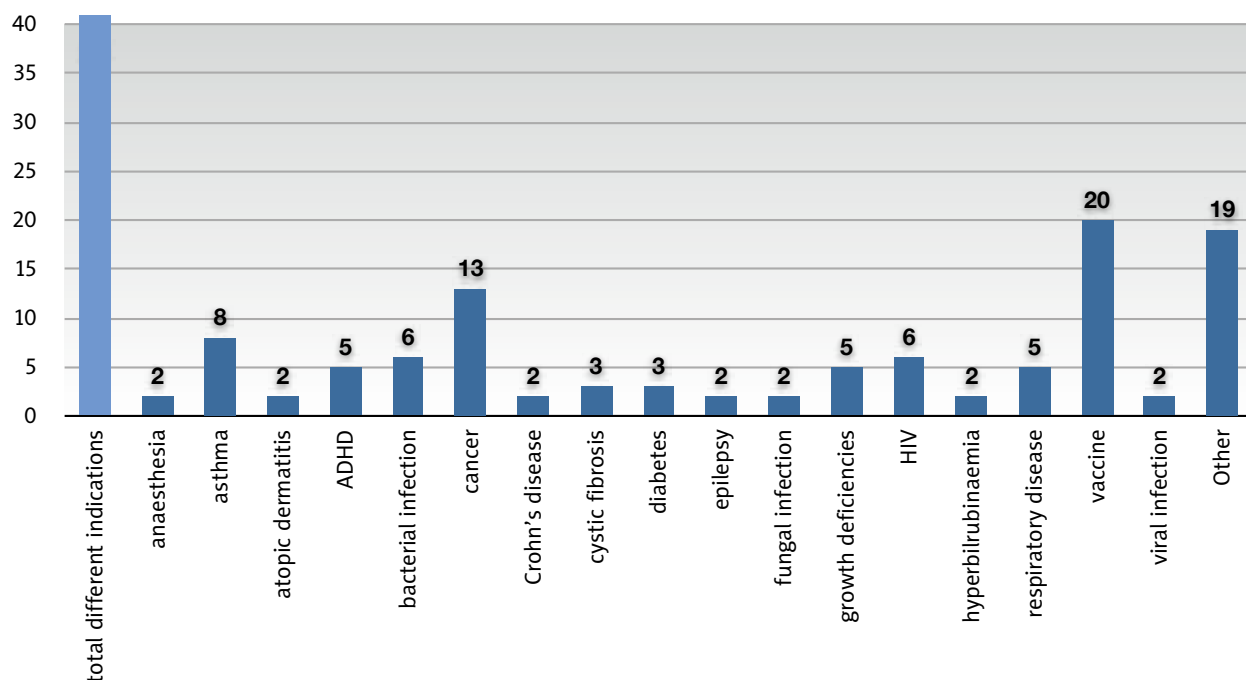
Ważnym elementem badań nad nowymi szczepionkami jest ocena komórkowej odpowiedzi poszczepiennej, która powinna być realizowana co najmniej poprzez ocenę ilościową i jakościową limfocytów T z uwzględnieniem subpopulacji (m.in. Th1, Th2, T regulatorowe, T pamięci) oraz dynamiki cytokin. Innym zalecanym kierunkiem badań kli-

nicznych jest uwzględnienie jak najszerszych grup kandydatów do szczepień z uwzględnieniem różnych przedziałów wiekowych oraz wcześniaków, dzieci z przewlekłymi schorzeniami lub immunosupresją. Ekstrapolacja wyników między poszczególnymi grupami musi być oparta na naukowych dowodach i nie może być dokonywana automatycznie.

Jednocześnie planowanie badań klinicznych nad nowymi szczepionkami musi uwzględniać typy antygenów już stosowanych w programach szczepień, populację, w której szczepienia będą zalecane, oraz oficjalnie rekomendowane schematy szczepień w poszczególnych krajach z uwzględnieniem lokalnej sytuacji epidemiologicznej. W krajach Unii Europejskiej występują znaczne różnice w programach szczepień ochronnych – w ich zakresie, liczbie, rodzajach preparatów oraz terminach ich podawania, co należy uwzględnić w planach badań klinicznych dotyczących wprowadzania na rynek nowych szczepionek. W ścisłym związku z powyższymi indywidualnymi różnicami pozostaje konieczność uwzględnienia liczby wkluc podczas jednej wizyty oraz możliwośćłączenia wielu antygenów podczas jednej iniekcji.

W myśl omawianych wytycznych wskazane jest, aby przed uzyskaniem rejestracji badania kliniczne wymagane dla oceny długości utrzymywania się odporności poszczepiennej pozwoliły na wyznaczenie terminów podawania dawek przypominających. Jeśli nie istnieją jednoznaczne korelaty immunogenności i skuteczności szczepionek, kliniczna skuteczność powinna być wykazana w badaniach klinicznych (*efficacy*), jak również powinna być uzupełniona o badania rzeczywistej skuteczności po wprowadzeniu szczepień w określonych populacjach (*effectiveness*). Zaleca się, aby badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa były prowadzone w populacjach zamieszkujących kraje Unii Europejskiej, o ile jest to technicznie możliwe. Badania w okresie porejestacyjnym pozwalają na ocenę efektu bezpośredniego oraz pośredniego szczepień, czyli oddziaływania na populację. W przypadku nowych szczepionek szczególnie ważna jest ocena odporności populacyjnej pojawiającej się po wprowadzeniu szczepień na masową skalę w określonych populacjach.

Bardzo szeroki zakres badań klinicznych jest zalecany w obszarze bezpieczeństwa szczepionek. Według omawianych wytycznych konieczne jest planowanie badań klinicznych w taki sposób, aby



RYC. 1. Stan badań klinicznych w pediatrii wg Pharmaprojects (JPB Publications, 2003).

umożliwiały określenie działań niepożądanych miejscowych i ogólnych występujących z częstością $\geq 1/1,000$. Wszystkie przypadki rzadko występujących działań niepożądanych obserwowane podczas fazy przedrejestracyjnej badań powinny być zgłaszane i analizowane pod kątem ich znaczenia biologicznego. Protokoły badań klinicznych powinny uwzględniać metodologię gromadzenia informacji o działaniach niepożądanych, osoby odpowiedzialne za zbieranie danych, zasady interpretacji materiału na podstawie wytycznych *Brighton Collaboration* (www.brightoncollaboration.org) oraz kategoryzacji na podstawie klasyfikacji Unii Europejskiej (*Causality classification in the European Community*, III/3445/91). W okresie porejestracyjnym obserwacje występowania działań niepożądanych powinny być prowadzone na większą skalę i w bardziej zróżnicowanych populacjach zgodnie z planem monitorowania bezpieczeństwa (*Pharmacovigilance Plan*).

Wnioski

Stosowanie produktów leczniczych u dzieci niezgodne z rejestracją stanowi istotne zjawisko o ogólnoświatowym wymiarze. Jest jednak w wielu przypadkach efektem braku lub niedoboru badań klinicznych w tej grupie pacjentów. Kliniczne następstwa pozarejestracyjnego

stosowania leków w pediatrii nie są ostatecznie poznane, niemniej takie działania mogą zwiększać ryzyko występowania działań niepożądanych. Z medycznego punktu widzenia istnieją uzasadnione sytuacje, w których lekarz może indywidualizować terapię lub profilaktykę, jednak kwestie odpowiedzialności prawnej za ewentualne skutki niepożądane są niedostatecznie określone. Jak wynika z ustawy o zawodzie lekarza, lekarz powinien wykonywać swój zawód zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, jednak w przypadku stosowania leków niezgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi bierze na siebie ryzyko związane z ewentualnymi działaniami niepożądanymi. Jedyną teoretyczną alternatywę dla uniknięcia indywidualnej odpowiedzialności za takie decyzje stanowi podjęcie eksperymentu leczniczego. W polskim prawodawstwie stosowanie nowych lub częściowo wypróbowanych metod leczniczych i profilaktycznych reguluje również ustawa o zawodzie lekarza, definiując takie działanie jako eksperyment leczniczy. Jego przeprowadzenie jest obwarowane wieloma przepisami, ale przede wszystkim wymaga pozytywnej opinii o projekcie niezależnej komisji bioetycznej. Powstaje praktyczne pytanie: czy w zakresie odstępstw od ChPL rekomendacje ekspertów należy poddawać ocenie niezależnych komisji bioetycznych, umożliwiając lekarzom ich bezpieczne stosowanie? Jeśli przyjąć takie założenie,

to według obowiązujących przepisów, każdy lekarz mający w planie przeprowadzenie szczepienia zgodnie z rekomendacjami, ale niezgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, powinien wystąpić o indywidualną zgodę do komisji bioetycznej na przeprowadzenie eksperymentu leczniczego. W praktyce takie podejście do rekomendacji w większości przypadków zamknęłoby drogę do ich realizacji. W świetle powyższych wątpliwości konieczne są dalsze działania na rzecz nowych regulacji prawnych, poszerzenia zakresu badań klinicznych nowych leków w pediatrii, jak również porejestracyjnych badań środków dopuszczonych do obrotu. W kolejnych latach oczekujemy intensywnego rozwoju na rynku leków, w tym szczepionek pediatrycznych, opartych na nowoczesnych technologiach pozyskiwania antygenów, systemach aplikacji oraz adjuwantach (**Rycina 1.**). Obszary, w których badania kliniczne szczepionek powinny być szczególnie rozwijane, obejmują wpływ szczepień na nosicielstwo drobnoustrojów, powstawanie odporności śluzówkowej, możliwość podawania szczepionek w grupach ryzyka oraz powstawanie zjawiska odporności populacyjnej, a także jednoczesowego stosowania różnych leków i szczepionek. Bardzo istotnym tematem badań teoretycznych i podstawowych powinny być modele oceny farmako-ekonomicznej szczepionek w kontekście różnych populacji, odległych efektów populacyjnych oraz korelacji między ilościowymi, jakościowymi i komórkowymi wykładnikami odpowiedzi poszczepiennej. ■

dr n. med. Paweł Grzesiowski

Zakład Profilaktyki Zakażeń i Zakażeń Szpitalnych,
Narodowy Instytut Leków
00-725 Warszawa, ul. Chełmska 30/34

✉ paolo@cls.edu.pl

Piśmiennictwo

- ¹ Turner S, Gill A, Nunn T i wsp. Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. *Lancet* 1996;347:549–50.
- ² Rivkees S. Should Off-Label Drug Use be Off-the-Table? *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2007, 20, 171–172.
- ³ Conroy S, Choonara I, Impicciatore P i wsp. Survey of unlicensed and off-label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000;320:79–82.
- ⁴ Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in the neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 1999;80:F142–4.
- ⁵ Turner S, Longworth A, Nunn A, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ* 1998;316:343–5.
- ⁶ Turner S, Nunn A, Fielding K, Choonara I. Adverse reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards. *Acta Paediatr* 1999;88:965–8.
- ⁷ EMEA: Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children, 2004, EMEA/126327/2004.
- ⁸ Jong G i wsp. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children *Eur Respir J* 2004;23:310–313.
- ⁹ McIntyre J, Conroy S, Avery A i wsp. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000;83:498–501.
- ¹⁰ Straand J, Rokstad K, Heggedal U. Drug prescribing for children in general practice. A report from More & Romsdal Prescription Study. *Acta Paediatr* 1998;87:218–24.
- ¹¹ Horen B, Montastruc J, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:665–70.
- ¹² Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004;13:147–52.
- ¹³ Wytyczne Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych dotyczące stosowania 13-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom. *Standardy Medyczne*, 2010;7:10–12.
- ¹⁴ Fed Regist: Department of Health and Human Services: Regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biological products in pediatric patients. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, August, 1997.
- ¹⁵ Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady Europy w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (2004/27/WE z 31 marca 2004 r.).
- ¹⁶ Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej 378/1 z dn. 27.12.2006
- ¹⁷ Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej 243/12 z dn. 24.9.2008
- ¹⁸ EMEA: Guideline on the Clinical Evaluation of Vaccines (CHMP/VWP/2006)
- ¹⁹ EMEA: Note for Guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines (CPMP/EWP/463/97).
- ²⁰ The WHO Guideline on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO Technical Report, Series No. 924, 2004.