



BIULETYN LEKÓW

2007, Nr 1

Szanowni Państwo !

Pierwszy numer tegorocznego Biuletynu Leków postanowiliśmy w całości poświęcić zagadnieniom prawnym związanym ze stosowaniem leków w populacji pediatrycznej. Bezpieczeństwo leczenia, a w szczególności bezpieczeństwo farmakoterapii dzieci leży z całą pewnością wszystkim na sercu. Problem ten dostrzegaliśmy od dawna w naszym zespole. W marcu 1998 roku, decyzją dyrektorów Instytut Leków oraz Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka, będącego jednocześnie Krajowym konsultantem ds. pediatrii powołany został Ogólnopolski Rejestr Rzadko Występujących Niepożądanych Działań Leków u Dzieci. Wszyscy pediatrzy otrzymali formularze do zgłaszania powikłań polekowych. W czasopiśmiech pediatrycznych staraliśmy się upowszechnić ideę zgłaszania obserwowanych w codziennej pracy przypadków niekorzystnych reakcji na lek i przekonywać lekarzy o celowości takiego działania. Niestety nasze działania nie spotkały się z oddźwiękiem, na jaki liczyliśmy. Śledziliśmy jednak na bieżąco w piśmiennictwie dane o niepożądanych działaniach leków u dzieci i staraliśmy docierać z informacją o nich między innymi poprzez zamieszczanie ich w Biuletynie Leków.

W ostatnich latach na forum europejskim toczyła się dyskusja na temat farmakoterapii populacji dziecięcej. Uznano za konieczne opracowania narzędzi prawnych, które stymulowałyby badania nad lekami, wprowadzały ułatwienia w ich dostępności, uporządkowały informacje dla lekarzy dziecięcych i samych pacjentów.

Obecna sytuacja daleka jest od ideału. Z powodu braku produktów leczniczych przeznaczonych dla dzieci, w tym braku postaci farmaceutycznych pozwalających na ich bezpieczne stosowanie, braku zatwierdzonych wskazań pediatrycznych, lekarze stoją przed wyborem podania produktu dla dorosłych lub zaniechania leczenia. Odnosi się to niestety także do najnowszych, innowacyjnych preparatów, co pociąga za sobą brak lub ograniczenie możliwości podania leku stanowiącego postęp w terapii.

Brak zatwierdzonych wskazań do stosowania u dzieci wielu leków jest konsekwencją nie przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych mogących stanowić podstawę do przeznaczenia leku dla tej grupy wiekowej.

Prowadzenie badań klinicznych z udziałem dzieci napotyka na opory i trudności. Jednym z warunków na jego realizację jest uzyskanie zgody nie tylko komisji etycznej, ale także rodziców czy opiekunów prawnych małych pacjentów, a także samych dzieci, jeżeli są na tyle duże by zrozumieć istotę takiego leczenia.

Obawom przed prowadzeniem badań z udziałem dzieci, przeciwstawia się argument, iż podawanie im produktów, których skuteczność i bezpieczeństwo nie zostało potwierdzone w badaniach przedrejestracyjnych także budzi opory natury etycznej. O tym wszystkim mówi *Rozporządzenie (WE) Nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 roku w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii oraz zmieniające rozporządzenie (EWG) nr 1768/92, dyrektywę 2001/83/WE i rozporządzenie (WE) nr 726/2004.*

Przewiduje ono cały szereg rozwiązań obejmujących nie tylko kwestię dopuszczenia leków do obrotu, zatwierdzenia wskazań pediatrycznych produktów obecnych w lecznictwie, ale też proponuje kroki mające na celu zapewnienie możliwie najbezpieczniejszej terapii.

Art. 34 niniejszego Rozporządzenia mówi o dodatkowych mechanizmach nadzoru.

Zobowiązuje wnioskodawcę ubiegającego się o dopuszczenie leku do obrotu by wskazać, w jaki sposób zamierza on zapewnić trwające długo obserwacje działań niepożądanych.

Dodatkowo, jeżeli istnieje uzasadnienie merytoryczne, to udzielenie pozwolenia może być związane z wymogiem opracowania i wprowadzenia przez wnioskodawcę systemu zarządzania ryzykiem lub prowadzenia konkretnych badań już po wprowadzeniu produktu do lecznictwa. Ocenę skuteczności systemu zarządzania ryzykiem oraz wyników

przeprowadzonych badań należy zamieszczać w okresowym raporcie o bezpieczeństwie.

Organ kontroli leków może wezwać do złożenia dodatkowego raportu oceniającego skuteczność systemu minimalizacji ryzyka oraz wyników badań przeprowadzonych w tym zakresie.

Zanim w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej L 378/1 z 27 grudnia 2006 roku opublikowano powyższe Rozporządzenie, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków wydał 28 marca 2006 roku Wytyczne jak prowadzić nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii produktów leczniczych stosowanych u dzieci.

Ich tłumaczenie przedstawiamy Państwu w całości tym numerze naszego periodyku.

Chcielibyśmy zwrócić uwagę na listę dokumentów referencyjnych zamieszczonych w końcowej części wytycznych.

Mamy nadzieję, że okażą się one przydatne chociaż dla niektórych naszych czytelników.

Redakcja

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi

WYTYCZNE JAK PROWADZIĆ NADZÓR NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH U DZIECI

1. WPROWADZENIE

Do populacji dziecięcej zalicza się w Unii Europejskiej osoby w wieku od 0 do 18 lat. Wiele produktów leczniczych przepisuje się dzieciom, pomimo, że nie mają one zatwierdzonych wskazań pediatrycznych. Wiąże się to z faktem, że nie były one badane lub nie mają postaci farmaceutycznej i nie były dopuszczone do obrotu dla określonej dziecięcej grupy wiekowej. Czyni się kroki by zmienić tę sytuację. Podejmowane są liczne inicjatywy na poziomie narodowym i regionalnym, stawiające sobie za cel stymulację rozwoju leków pediatrycznych i zwiększenie dostępności odpowiednich dla dzieci postaci farmaceutycznych, prowadzenia właściwych badań leku dopuszczanego dla dzieci oraz poprawę dostępności informacji o produktach, które nie zostały dopuszczone do stosowania w pediatrii.

Prowadzenie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii produktu stosowanego przez populację dziecięcą jest przedmiotem tego dokumentu.

2. ZAKRES

Niniejsze wytyczne kierowane są do właścicieli świadectw rejestracji/podmiotów odpowiedzialnych i organów kontroli leków/agencji rejestracyjnych. Odnoszą się one także do wszystkich, którzy biorą udział w pediatrycznych badaniach klinicznych. Znajdują one zastosowanie do produktów zarejestrowanych, nie zarejestrowanych i nie mających zatwierdzonych wskazań dla populacji dziecięcej. Wytyczne nie odnoszą się do szczepionek stosowanych u dzieci. Opracowywany jest odrębny dokument: "CHMP Guideline on the Conduct of Pharmacovigilance for Vaccines". Wytyczne "The ICH Note for Guidance (CPMP/ICH/5716/03)" określa podstawy prowadzenia nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Niniejsze wytyczne mają na celu wyjaśnienie i podkreślenie szczególnych aspektów monitorowania niepożądanych działań leków i minimalizację ryzyka związanego z leczeniem populacji dziecięcej.

3. ROLA ODPOWIEDZIALNOŚCI STRON

W procesie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii prowadzonej u dzieci zaangażowani są sami pacjenci ich rodzice lub opiekunowie, organy kontroli leków, przemysł farmaceutyczny, fachowi pracownicy opieki zdrowotnej, organizacje pacjentów, systemy opieki zdrowotnej, media.

Chociaż zakres odpowiedzialności różni się w poszczególnych grupach, wszystkie strony odgrywają ważną rolę w upowszechnianiu informacji i zapewnieniu by nadzór był :

najskuteczniejszy jak to jest możliwe,

prowadzący do jak najbardziej bezpiecznego stosowania produktu u dzieci- poprzez pełną ocenę i poprzez rozważenie strategii zmniejszenia ryzyka farmakoterapii, niezależnie od statusu rejestracyjnego zastosowanego leku.

Udział rodziców i opiekunów ma zasadnicze znaczenie i organy kontroli leków powinny ich do tego udziału zachęcać poprzez kierowanie bezpośrednio do nich informacji o charakterze edukacyjnym.

Kooperacja wszystkich zainteresowanych grup stanowi nieodłączny element, zapewniający długotrwałą obserwację i wychwycenie niepożądanych działań leku (ndl), które mogą wystąpić w populacji po miesiącach lub latach stosowania.

Organy kontroli powinny uświadamiać fachowym pracownikom opieki zdrowotnej wagę ich wkładu w proces nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania leków u dzieci- poprzez zgłaszanie ndl.

Prawdopodobnie największa odpowiedzialność ciąży na właścicielu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, który planuje i wdraża nadzór oraz na organach kontroli leków, które zatwierdzają, sprawują nadzór nad wykonaniem zaleceń i oceniają wyniki działań podjętych przez firmy.

Głównie te grupy są odpowiedzialne za terminowe i precyzyjne informowanie fachowych pracowników opieki zdrowotnej i opinii publicznej o bezpieczeństwie stosowania nowych produktów przeznaczonych dla dzieci.

4. CHARAKTERYSTYKA NADZORU NAD BEZPIECZYSTWEM FARMAKOTERPII W PEDIATRII

Prowadzenie nadzoru wymaga szczególnej uwagi. Choroby dziecięce mogą różnić się od chorób dorosłych. Ocena korzyści do ryzyka w odniesieniu do leczenia tej grupy pacjentów może być odmienna i wpływać na całkowitą ocenę leku. Stany przewlekłe mogą wymagać ciągłego leczenia i uwrażliwienia, że ndl mogą zmieniać się w czasie, zależnie od wieku, wzrostu i rozwoju pacjenta. Ma to szczególne znaczenie w odniesieniu do ośrodkowego układu nerwowego. Wzrost i rozwój dzieci znajduje odbicie w wielu przebiegających procesach. Wzajemne oddziaływanie tych procesów może wpływać na ndl, których nie obserwuje się u dorosłej populacji, niezależnie od czasu leczenia. Dodatkowo szybkie zmiany masy ciała i inne zmiany wynikające z procesów rozwoju mogą wymagać dostosowania dawki.

Brak danych w odniesieniu do populacji dziecięcej wiąże się z:

- brakiem danych o bezpieczeństwie leczenia z powodu braku wyników badań koniecznych z udziałem populacji dziecięcej,
- brakiem danych farmakokinetycznych dla poszczególnych grup wiekowych –stańd niebezpieczeństwo podawania zbyt małych lub zbyt dużych dawek leku,
 - zbyt mała dawka powoduje brak skuteczności leku lub rozwój oporności
 - zbyt duża dawka może powodować ndl typu A
- brakiem adekwatnych danych o populacji
- nieprawidłowym dawkowaniem wynikającym z braku odpowiedniej postaci leku dla dzieci

Dane o bezpieczeństwie stosowania leków w populacji pediatrycznej nie mogą być ekstrapolowane z danych odnoszących się do dorosłych, ponieważ część ndl można obserwować tylko u populacji dziecięcej. Związane to jest ze stopniem dojrzałości organów (np. skóra, drogi oddechowe, wątroba, bariera krew-mózg), metabolizmem, wzrostem i rozwojem.

W szczególności:

- farmakokinetyka i farmakodynamika leku może się różnić w populacji pediatrycznej, może to mieć znaczenie dla profilu ndl lub mogą występować inne interakcje lekowe,
- populacja dziecięca może być bardziej wrażliwa na występowanie ndl powodowane przez specyficzne składniki, w tym substancje uzupełniające

- różne ndl mogą dotyczyć różnych grup wiekowych i trzeba w związku z tym dostosować różne plany nadzoru i działania dla tych grup. Dodatkowy czynnik ryzyka może stanowić ekspozycja płodu na lek.

- z powodu dojrzewania, wzrostu i rozwoju dzieci populacja ta może być wrażliwa na leki wpływające na zaburzenia wzrostu i rozwoju. Można również zaobserwować odległe w czasie ndl, których nie stwierdzimy u dorosłych.

Długa obserwacja potrzebna jest do wykrycia takich ndl

- leki wywołujące „programowanie”. Trwałe niekorzystne reakcje mogą wystąpić, gdy poda się lek w określonym czasie („krytyczne okno”). Ma to szczególne znaczenie w odniesieniu do życia płodowego. Płód może być szczególnie wrażliwy na działanie konkretnego leku w danym okresie ciąży.

- niektóre ndl mogą dotyczyć tylko populacji dziecięcej, niezależnie od wpływu leku na wzrost i rozwój,

- w przypadku leczenia chorób przewlekłych, całkowity czas podawania leku może być dłuższy, (jeżeli leczenie rozpoczyna się w dzieciństwie). Może to być czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju ndl.

Problemy te mogą ujawnić się (przez przypadek), gdy lek nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci:

- nie zarejestrowany lek lub lek stosowany poza wskazaniami może mieć nieadekwatną informację by w bezpieczny sposób stosować go u dzieci

- brak zgłoszeń ndl pojawiających się po zastosowaniu leku nie zarejestrowanego lub stosowanego poza wskazaniami może mieć źródło w obawie przed oskarżeniem o brak „legalności” stosowania leku u dzieci.

Dzieci mogą być niezdolne do przekazania informacji o ndl lub mogą być nieświadome, że wystąpiły u nich ndl. Wcześniaki stanowią grupę wysokiego ryzyka (np. z powodu wolniejszej eliminacji ksenobiotyków, innej przepuszczalności błon biologicznych itd). Obserwacja tej grupy wymaga szczególnej uwagi.

5. NADZÓR NAD BEZPIECZEŃSTWEM PRZED ZATWIERDZENIEM PEDIATRYCZNYCH WSKAZAŃ

Nadzór należy prowadzić na każdym etapie i cały czas obecności leku na rynku. Ocena bezpieczeństwa przed rejestracją jest w odniesieniu do populacji dziecięcej ograniczona, z powodu braku prowadzenia badań z udziałem tych grup pacjentów.

Ograniczona liczba chorych biorących udział w badaniu klinicznym nie pozwala na wykrycie rzadko występujących ndl. Ciężkie ndl występują zazwyczaj rzadko i przeważnie nie obserwuje się ich w badaniach klinicznych z udziałem dzieci. Dla większości leków nie wydaje się możliwe pełne zbadanie ndl przed rejestracją i istnieje potrzeba ekspozycji większej grupy ludzi na dany produkt, by wywołać reakcję, która rzadko występuje w danej populacji, dla której lek jest przeznaczony.

Czynnikiem ograniczającym jest fakt, że w wielu przypadkach populacja, dla której lek jest przeznaczony, jest niewielka. Należałoby też rozważyć podział populacji dziecięcej na poszczególne grupy wiekowe. Pamiętając o tych ograniczeniach, należy wziąć pod uwagę wszelkie okoliczności, by zintensyfikować zgłaszanie danych o występujących ndl w czasie badań klinicznych. Protokół badania klinicznego powinien zawierać dane o ndl podzielone na kategorie, jakie działania należy podjąć w przypadku ich wystąpienia.

Np. w przypadku wystąpienia ciężkiego ndl należy pobrać próbki krwi, moczu, śliny, najszybciej jak to możliwe. Próbki należy zamrozić by oznaczyć w nich stężenie leku i jego metabolitów. Podobne kroki należy przedsięwziąć w przypadku badań

porejestracyjnych. Należy sobie zdawać sprawę, że wprowadzenie takich procedur do badania może zmienić jego kwalifikację z badania nie-interwencyjnego na kliniczne. Plan nadzoru nad bezpieczeństwem powinien precyzować obszary, w których brak danych. Plan powinien odzwierciedlać czas stosowania, liczbę pacjentów, populację jako całość i poszczególne kategorie wiekowe oraz badane wskazanie. Powinien naświetlać potencjalne ryzyko stosowania leku u dzieci i dać sugestie, w jaki sposób zbierać dane o ndl po rejestracji leku oraz jakie kroki podjąć w celu minimalizacji zagrożeń (*patrz Pharmacovigilance Planning (PVP ICH M3 (R1) ICH Note for Guidance on Planning Pharmacovigilance Activities (CPMP/ICH/5716/03)*). Propozycje przyszłego monitorowania powinny zależeć od wielkości populacji, dla której lek jest przeznaczony. Specjalnego rozważenia wymaga potrzeba długotrwałych obserwacji np. poprzez tworzenie rejestrów, włączając działanie na kości, układ nerwowy, zachowania behawioralne, dojrzewanie płciowe, mechanizmy immunologiczne i rozwój. Badania kliniczne poprzedzają badania na zwierzętach, w tym młodych zwierzętach, chociaż wartość takich badań w odniesieniu do ludzi jest nieznana (*patrz ICH M3 (R1) Note for Guidance on Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95)*)- sekcja 11, *ICH E11 Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (CPMP/ICH/2711/99-sekcja 2.1., ICH S5 (R2) Note for Guidance on the Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male for Guidance on the Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to male Fertility (CPMP/ICH/386/95)-note 17*).

Bada się też działanie mutagenne i teratogenne.

Ważną dziedziną jest farmakogenomika (farmakogenetyka)

Należy rozważyć zastosowanie metodologii farmakogenetyki do przewidywania ryzyka i przyszłego monitorowania ndl. Dla przykładu fakt sugerujący ryzyko mielosupresji wywołanej przez 6-merkaptopurynę lub azatioprynę podczas leczenia białaczek u dzieci jest znacznie bardziej prawdopodobny u pacjentów z genetycznym deficytem transferazy S- metylotiopuryny. Biorąc to pod uwagę, należy rozważyć przechowywanie próbek krwi lub moczu do analizy DNA. Na pobranie próbek wymagana jest stosowna zgoda.

Jeżeli produkt leczniczy będzie prawdopodobnie stosowany u dzieci, plan zarządzania ryzykiem powinien to uwzględniać, stanowiąc część tego dokumentu przedkładanego na potrzeby rejestracji. Plan nadzoru powinien zawierać część dotyczącą pediatrii oraz jeżeli jest to wskazane zawierać plan minimalizacji ryzyka.

Propozycja powinna opierać się na danych epidemiologicznych dotyczących występowania choroby u pacjentów z danej grupy wiekowej.

Dane informujące o prawdopodobnych czynnikach ryzyka mogą pochodzić z badań przedklinicznych, klinicznych, porejestracyjnych, odnoszących się zarówno do dorosłych jak i dzieci.

Należy wymagać Europejskiego Planu Zarządzania Ryzykiem adresowanego do populacji pediatrycznej w każdym przypadku, gdy specyfikacja dotycząca bezpieczeństwa sugeruje, że dotyczy ona dzieci lub gdy dostępne są tylko ograniczone dane lub inne przyczyny przedstawione zostały przez organy kontroli leków.

Szczególnej uwagi wymaga stosowanie leków poza wskazaniami, błędy lekarskie, zatrucia. Należy brać pod uwagę poszerzenie planu o wskazania pediatryczne dodane w okresie porejestracyjnym.

Jeżeli stanowi to przedmiot szczególnego zainteresowania wymagać należy planu zarządzania ryzykiem lub przeprowadzenia odpowiednich badań postmarketingowych i przedstawienia ich wyników do przeglądu.

6. NADZÓR NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII W ODNIESIENIU DO PRODUKTÓW ZAREJESTROWANYCH (Z UWZGLĘDNIENIEM STOSOWANIA POZA WSKAZANIAMI)

6.1 Dane ogólne

W większości przypadków badania kliniczne z udziałem dzieci limitowane są czasem rejestracji produktu bez względu na to czy choroba/stan kliniczny występuje często w populacji dziecięcej i czy produkt został zarejestrowany. Dodatkowo może istnieć potrzeba rozróżnienia grup wiekowych, dla których lek jest przeznaczony. W takich przypadkach nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest szczególnie istotny. W przypadku produktów rzadko stosowanych w pediatrii, system taki jak monitorowanie spontaniczne może okazać się mniej skuteczny. Potrzebny jest wówczas bardziej aktywny sposób prowadzenia nadzoru np. stosowanie baz danych chorób i aktywnego zbierania danych. Kliniki pediatryczne mogą okazać się najlepszym miejscem do zbierania danych. Jeżeli stosowanie leku nie zarejestrowanego lub stosowanego poza wskazaniami w pediatrii jest częste, zarówno podmiot odpowiedzialny jak i organy kontroli leków, powinny monitorować wszystkie działania związane z bezpieczeństwem i podejmować stosowne kroki.

6.2 Specyficzne dane

Istnieją specyficzne dane do rozważenia z innego punktu widzenia, odnoszące się do monitorowania leków stosowanych w pediatrii. Należy uznać za kluczowe zbieranie tych danych

6.2.1 Gromadzenie danych

Metody otrzymywania raportów powinny być dostosowane do badanej kategorii wiekowej np. raporty spontaniczne, raporty uzyskane z aktywnego monitorowania, kwestionariusze.

Ważnym źródłem informacji o nowych ndl mogą być pytania od fachowych pracowników opieki zdrowotnej i osób niezwiązanych z medycyną kierowane do firmy lub organu kontroli leków.

Raporty z monitorowania spontanicznego

Efektywny nadzór wymaga skutecznego pozyskiwania danych o bezpieczeństwie leczenia. Dane te służą do wykrywania i oceny sygnałów, czyli podejrzenia wystąpienia nowych działań niepożądanych. Monitorowanie spontaniczne pozostaje najważniejszą metodą pozyskiwania danych o ndl po rejestracji leku. Populacja dziecięca stanowi dodatkowe wyzwanie, abstrahując od dobrze znanych ograniczeń systemu monitorowania ndl. Dzieci mogą być niezdolne lub mieć trudności w wyrażaniu problemów i z tego powodu objaw bywa niezauważany.

Rodzice lub opiekunowie mogą zwrócić się do organu kontroli leków, jeszcze zanim nadejdzie raport o ndl. Dodatkowym czynnikiem zniechęcającym do zgłaszania ndl jest stosowanie leku poza wskazaniami lub niezarejestrowanego jest obawa przed odpowiedzialnością prawną.

Organy kontroli leków i i firmy powinny zachęcać do zgłaszania wszystkich ndl, bez względu na to, czy zostały one zastosowane zgodnie ze wskazaniami czy poza nimi. W przypadku raportowania ndl stosowanego poza wskazaniami lub niezarejestrowanego lub

popęlnienia błędu w sztuce, organ kontroli może zapewnić, że chroni poufność danych osobowych.

Nawet, jeżeli niechęć do zgłaszania raportów będzie pokonana, wartość monitorowania spontanicznego jako sposobu pozyskiwania danych o populacji dziecięcej jest ograniczona. Różne grupy osób zgłaszających należy zachęcić do wspólnego wysiłku by przezwyciężyć brak zgłaszania ndl. Należą do nich regionalne centra monitorowania ndl, agencje rejestracyjne, farmaceuci szpitalni, ośrodki zatruc, towarzystwa naukowe, stowarzyszenia pacjentów lub ich rodziców. Agencje rejestracyjne powinny prowadzić kampanie podkreślające wagę zgłaszania ndl dla bezpiecznego leczenia. Powinny przekazywać informacje, co zgłaszać, gdzie i podkreślać, że dane osobowe osoby zgłaszającej traktowane są jako poufne. Jakość informacji jest szczególnie istotna do oceny działania danej dawki leku.

Należy podać precyzyjnie wiek pacjenta, u którego wystąpiło ndl, wywiad z chorym, jego masę ciała, wzrost, zastosowane dawki-pojedynczą i całkowitą, wymienić inne jednocześnie stosowane leki. Rodzinę i opiekunów należy zachęcić do zgłaszania ndl do lekarzy. W niektórych krajach istnieje możliwość przekazania raportu bezpośrednio do organu przez pacjenta lub jego opiekuna. Sposób raportowania powinien być maksymalnie prosty, np. dopuszczać możliwość zgłaszania raportów pocztą elektroniczną. Zwrócenie lekarzom uwagi na ten problem i zmotywowanie do bardziej aktywnego udziału w zgłaszaniu ndl mogą poprawić:

- informacja i szkolenia
- przyjazna reakcja na nadesłany raport
- praca ze stowarzyszeniami i sieciami specjalistycznych pediatrycznych jednostek badawczych
- lepsza współpraca z oddziałami dziecięcych szpitali (włączając oddziały noworodkowe)
- większy udział farmakologów-pediatrów w nadzorze nad pacjentem.

Błędy lekarskie stanowią ważną przyczynę ndl. Wynikają one często ze stosowania preparatów dla dorosłych, gdy nie ma postaci farmaceutycznej przeznaczonej dla dzieci. Zaniechanie zgłaszania takich przypadków wynika z obawy przed odpowiedzialnością. W odniesieniu do leków nie zarejestrowanych i stosowanych poza wskazaniami firmy farmaceutyczne i agencje powinny zachęcać do zgłaszania wszystkich ndl, występujących z powodu popełnienia błędu i powinny zapewniać o wywiązywaniu się ze zobowiązania zachowania poufności danych osoby zgłaszającej.

Osoba przekazująca opis przypadku powinna jasno wskazać, że ndl wystąpiło w wyniku popełnienia błędu i powinna podać szczegóły dotyczące samego leku oraz czynności jakie wykonywał przy jego podaniu personel medyczny. W niektórych krajach do zgłaszania błędów służy odrębny formularz. Należy w każdym przypadku zanalizować przyczyny popełnienia błędu.

Zbieranie danych

Ośrodki zbierające dane o ndl powinny przedstawiać problem braku dostatecznego zgłaszania przypadków pediatrycznych. Na firmę/podmiot odpowiedzialny nałożona jest szczególna odpowiedzialność za zbieranie danych, jeżeli aktywność ta stanowi plan nadzoru lub zobowiązania porejestracyjne. Ośrodki monitorowania mogą uzyskać wsparcie od przemysłu czy sektora państwowego. Mogą bazować na komitetach/gremiach doradczych, specjalistach, towarzystwach naukowych, instytucjach lub sieciach ośrodków regionalnych, ośrodkach zatruc, ośrodkach podstawowej opieki medycznej, klinikach pediatrycznych, pediatrach, centrach informacji. Mogą korzystać z rejestrów dotyczących chorób lub leczenia czy też narodowych baz danych. Zbieranie i powiązanie danych

uzyskanych od lekarzy opieki podstawowej i specjalistycznej (dalej opiekujących się pacjentem) w odpowiednich bazach byłoby bardzo wartościowe..

Celem jest tworzenie zestawień raportowanych działań niepożądanych w regularnych odstępach czasu. Dotyczy to wszystkich leków, w tym informacji dotyczących grup leków i pojedynczych preparatów.

Może to być użyteczne w kontekście nowych terapii jako część zarządzania znanym ryzykiem lub gdy trzeba zbadać toksyczność przewlekłą. Należy dobrać odpowiednią grupę kontrolną potrzebną do dalszej oceny.

Chociaż wstępne oceny są zachęcające, system ukierunkowany na aktywne zbieranie danych o populacji dziecięcej wymaga rozwoju, w tym poprawy przetwarzania danych, aby nadzór nad bezpieczeństwem leczenia był efektywny. We wszystkich przypadkach organ kontroli leków powinien zapewnić o zachowaniu poufności danych.

Ze względu na małą liczbę danych o powikłaniach związanych z leczeniem dzieci, dopiero ich zestawienie i analiza danych z bazy może być użyteczna i wartościowa.

Okresowe raporty o bezpieczeństwie produktu leczniczego –Periodic Safety Update Reports (PSURs)

Opracowywanie okresowych raportów jest zgodne z wymaganiami prawa europejskiego. Zawartość i forma dokumentu opisana została w ICH E2C (R1) Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs (CPMP/ICH/288/95) i Addendum (CPMP/ICH/4679/02).

Jeżeli lek ma wskazania pediatryczne, stosowany jest poza wskazaniami w pediatrii lub znane są ndl dotyczące populacji dziecięcej, stosowanie leku u dzieci powinno stanowić przedmiot odrębnego omówienia/dyskusji w osobnym rozdziale w PSUR. Dane z zakończonych i toczących się badań klinicznych należy prezentować oddzielnie w stosunku do danych z raportowania spontanicznego. Raport powinien jasno odnosić się do nowych danych dotyczących populacji dziecięcej, jak i do grup wiekowych i wskazań.

Ekspozycja na lek powinna zostać podana zgodnie z rozbiem na grupy wiekowe (zgodnie z ICH) lub jeżeli jest to uzasadnione na grupy wiekowe według innej klasyfikacji. Podmiot odpowiedzialny powinien opracowywać dokładne informacje o rozkładzie stosowania produktu w poszczególnych grupach wiekowych, bazując np. na badaniach zużycia leku (włączając w to dokładne informacje o stosowaniu leku poza wskazaniami, w innych od zalecanych dawkach, z podziałem na grupy wiekowe lub inne kategorie dotyczące wieku rozwojowego (podział grup wiekowych w/g innej kategorii). Dodanie wskazania pediatrycznego dla leku zarejestrowanego wymaga składania przez 2 lata okresowych raportów obejmujących okresy 6-miesięczne.

W PSURach powinna znaleźć się przede wszystkim analiza przypadków dotyczących dzieci.

Dane z piśmiennictwa

Są innym ważnym źródłem informacji. Podmiot odpowiedzialny powinien przeszukiwać piśmiennictwo pod kątem ndl występujących u dzieci. Przegląd powinien także obejmować badania kliniczne, których nie sponsoruje właściciel świadectwa rejestracji. W ocenie produktu może być pomocna meta-analiza danych z badań klinicznych i epidemiologicznych.

Badania porejestrycyjne

Badania te można podzielić na 3 kategorie:

I badania nakierowane na ocenę bezpieczeństwa (duże populacje pacjentów by poszerzyć bazy danych o bezpieczeństwie).

II badania nakierowane na wykrycie nowych zagrożeń

III badania oceniające znane dane na temat bezpieczeństwa (np. te wykryte przed rejestracją leku).

Badania mogą prowadzić ośrodki akademickie, podmiot odpowiedzialny, organy kontroli leków. Badania mogą dotyczyć różnego rodzaju opieki medycznej. Zasady prowadzenia badań nie-interwencyjnych określa *Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the EU*. Wszystkie inne badania porejestacyjne należy prowadzić zgodnie z zakresem określonym w Dyrektywie 2001/20/EC.

Wytyczne określające, kiedy takie badania należy prowadzić można znaleźć w *ICH Note for Guidance on Planning Pharmacovigilance Activities (CHMP/ICH/5716/03)* oraz *EU guideline on Risk Management Systems for medicinal human use (EMERA/CHMP/9628/2005)*.

Decyzję należy podejmować oceniając przypadek po przypadku i opierając się na wiedzy z badań przedrejestracyjnych i znanych lub potencjalnych czynnikach ryzyka.

W aneksie do wytycznych można znaleźć rady, jaki typ badania zastosować.

W odniesieniu do populacji dziecięcej względy etyczne, projektowanie badania i sposób jego prowadzenia wymagają szczególnej rozważliwej.

Istotne jest by w tworzeniu protokołu i prowadzenia badań brali udział pediatrzy i farmakolodzy-pediatrzy.

Do wykrycia ndl, które występuje po długim czasie przydatne jest stosowanie specyficznej metodologii- np. bazy chorób lub inne rejestry, bazy przepisywania recept mogą obejmować informacje o bezpieczeństwie, pozwolić na sformułowanie pytań czy rodzaju danych, które należy w badaniu zbierać. Gdy zada się konkretne pytania można otrzymać odnośne dane. Jeżeli używa się baz danych należy z uwagą przyjrzeć się jakości danych, procesowi ich przeglądu, włączając definicje istotnych zjawisk/zdarzeń i czas ich występowania.

Wiek noworodka należy zapisywać w dniach, w dniach i miesiącach wiek niemowląt i małych dzieci, w latach i miesiącach wiek dzieci i młodzieży. Należy spróbować ocenić jak wiele przypadków nie zostało zgłoszonych i czy te zgłoszone zostały prawidłowo zakwalifikowane (i zasadności zgłoszenia tych, które zostały zgłoszone). Jeżeli istnieją połączenia pomiędzy rejestrami to należy z nich skorzystać. Należy rozważyć prowadzenie lub skorzystanie z danych z badań kohortowych, badań kliniczno-kontrolnych i analizy baz epidemiologicznych.

Do wykrycia rzadko występujących ndl należy stosować programy obserwacyjne, zawierające badania porejestacyjne, badania epidemiologiczne, korzystanie z baz danych o leczeniu i jego wynikach, rejestry, badania analityczne/laboratoryjne. Należy rozważyć prowadzenie meta-analizy różnych badań w celu identyfikacji rzadko występujących ndl. Ocena bezpieczeństwa dotycząca badań klinicznych powinna być wystandaryzowana dla ułatwienia oceny rzadko występujących w różnych badaniach klinicznych ndl.

Należy poznawać farmakokinetykę leku w najszerszej populacji, poprzez prowadzenie badań po rejestracji leku, korzystając z rzadko zbieranych danych, zgodnie z profilem farmakokinetycznym leku.

6.2.2 Zarządzanie danymi

Zarządzanie danymi powinno prowadzić do uzyskania ich powtarzalności. Analiza powinna uwzględniać wiek i wskazania. Ważne jest dokładne określenie wieku pacjenta (najlepiej data urodzenia i wiek w momencie prowadzenia badania/obserwacji). Wiek należy podawać w dniach dla noworodka, dniach i miesiącach dla niemowląt i małych dzieci, lat i miesięcy dla dzieci i młodzieży. Gdy ndl wystąpiło u noworodka czy niemowlęcia, ważna jest informacja, w którym tygodniu ciąży dziecko przyszło na świat. Należy zapisać informację o parametrach rozwoju dziecka. By można było zidentyfikować nowe ndl należy informację przekazywać bez zwłoki i gromadzić w jednym miejscu.

Elektroniczna baza danych jest rozwijana w EMEA. Planuje się objęcie Eudravigilance wszystkich leków zarejestrowanych w Unii. Podnosi to znaczenie monitorowania spontanicznego. Przeszukiwanie bazy umożliwi zadawanie pytań pozwalających na wykrycie ndl u dzieci (np. związanych ze wzrostem, rozwojem, pokwitaniem).

6.2.3 Wykrywanie sygnałów

Sygnał może oznaczać wykrycie dotychczas nieznanego ndl, zmianę ciężkości lub natężenia znanego objawu lub określenie nowej grupy ryzyka. Wszystko to może dotyczyć populacji dziecięcej. Zarówno podmiot odpowiedzialny jak i organ kontroli leków są odpowiedzialne za przestrzeganie procedur i prawidłowego działania systemu. W odniesieniu do populacji dziecięcej wykrycie sygnału zależy od zastosowanych metod skutecznych w badaniach małych liczebnie populacji i małej liczby przypadków. Ulepszenie technik pozyskiwania danych może doprowadzić do polepszenia kompletności informacji. Wykrywanie sygnału ma znaczenie przy obliczeniach statystycznych przy użyciu miernika takiego jak PPRs (proportional reporting ratios).. Do podziału grup wiekowych należy stosować metody statystyczne. Metody te mogą okazać się pomocne do zwiększenia możliwości wykrycia sygnału znajdującego się w bazie raportów z monitorowania spontanicznego.

Wykrywanie sygnałów jest rozwijającą się dziedziną – pomocne mogą okazać się nowe metody statystyczne. Wykrywanie sygnałów powinno obejmować każdą kategorię wiekową, a także odnosić się do populacji dziecięcej jako całości. W związku z faktem, że liczba zdarzeń jest zwykle mała i istnieje konieczność uważnej oceny każdego przypadku i położenia nacisku na uzupełnienie danych, jeżeli jest to niezbędne do oceny przypadku. Jeden raport może stanowić wystarczającą podstawę do rozpoczęcia badania. Szczególnie trudne może okazać się wykrycie występującej z opóźnieniem/po czasie przewlekłej toksyczności takiej jak negatywny wpływ na wzrost i rozwój. Przeglądając raport po raporcie należy rozważyć potrzebę długiej obserwacji. Jeżeli można przewidzieć, na jakie dane nakierować obserwację, należy rozważyć podjęcie badań kohortowych, długiej obserwacji czy prowadzenia rejestru.

6.2.4. Ocena ryzyka, ocena stosunku korzyści do ryzyka

Jak podkreślała grupa robocza CIOMS V, ocena korzyści do ryzyka musi brać pod uwagę wszystkie populacje, dla których lek jest przeznaczony i wszystkie wskazania, w jakich stosuje się lek. Tak się to przeprowadza dla populacji dorosłych pacjentów, ocenę ryzyka należy dokonać w odniesieniu do długiego czasu i w porównaniu z innymi terapiami. Kiedy rozważamy ocenę korzyści do ryzyka i oceniamy poziom ryzyka dla leków używanych w pediatrii konieczne są dane o ekspozycji pacjentów. Wytyczne jak oceniać stosowanie leku poza wskazaniami podano w następnym rozdziale. Istnieje potrzeba przeprowadzenia ekspertyzy i włączenia doradztwa niezależnych ekspertów. Ocena

korzyści do ryzyka może być różna dla różnych wskazań tego samego leku. Może to mieć wpływ na dostępność leku w różnych opcjach terapeutycznych.

6.2.5 Działania podejmowane przez organy kontroli leków

Narzędzia zmniejszające ryzyko dostępne w odniesieniu do leków zarejestrowanych dla dorosłych mogą nie być dostępne gdy lek stosowany jest poza wskazaniami lub jest niezarejestrowany dla populacji dziecięcej.

Działania organu kontroli leków mogą się ograniczyć do zakazu importu niezarejestrowanego leku ze względu na bezpieczeństwo, aczkolwiek zasady mogą być różne dla różnych krajów członkowskich. Inne możliwości sytuacji, gdy lek niezarejestrowany stosowany jest w badaniach klinicznych lub prowadzi się odrębne rejestry kliniczne. Przepisy te nie mają zastosowania do niezarejestrowanych leków przygotowywanych *ex tempore*.

Zastosowanie leku poza wskazaniami, z założenia omija warunki rejestracji, trudno więc objąć je przepisami. Podmiot odpowiedzialny nie ma prawa promować stosowania leku poza wskazaniami, a organ kontroli leku powinien czuwać by takie sytuacje nie miały miejsca. Podmiot odpowiedzialny powinien monitorować przypadki stosowania leku poza wskazaniami w populacji dziecięcej, posługując się np. rejestrami, bazami komputerowymi lekarzy, szpitali, refundacji lub prowadząc bazy zużycia leku. Podmiot odpowiedzialny powinien zachęcać lekarzy przepisujących lek do raportowania ndl związanych ze stosowaniem produktu poza wskazaniami lub leków niezarejestrowanych, a także zarejestrowanych i przeznaczonych dla dzieci. Zgodnie z artykułem 8.3.

Dyrektywy 2001/83/EC podmiot odpowiedzialny ma obowiązek uaktualnienia informacji o leku, włączając w to informację o wskazaniach, przeciwwskazaniach i ndl. Odnosi się to do zastosowania leku w pediatrii, także do zastosowania poza wskazaniami.

Jeżeli dostępna jest ważna informacja dotycząca stosowania leku poza wskazaniami, to należy ją wprowadzić do charakterystyki produktu leczniczego.

Uzasadnienie zalecania względnego lub bezwzględnego przeciwwskazania należy zamieścić w informacji o leku, by zarówno lekarz jak i pacjent/opiekun zostali poinformowani o ryzyku związanym ze stosowaniem leku poza wskazaniami.

6.2.6. Komunikaty

Informację należy przygotować zgodnie z *“The Notice to Applicants Guideline on the Summary of Product Characteristics”*.

Informacja nie powinna ograniczać się do zatwierdzonych wskazań pediatrycznych, ale powinna odzwierciedlać faktyczne zastosowanie produktu i aktualną wiedzę. Należy uzasadnić wszystkie zalecenia by nie stosować leku u dzieci i inne względne lub bezwzględne przeciwwskazania, szczególnie w świetle dostępności (lub braku) danych. Celem jest przygotowanie jasnej, jednoznacznej informacji, wyważonej z zaleceniem jak zmniejszyć ryzyko i jakie podjąć decyzje. Informacja dla pacjentów powinna w klarowny sposób wyjaśniać szczególne okoliczności, w których lekarz może przepisać preparat nie przeznaczony dla dzieci i że postępowanie takie wdrażane jest na podstawie najlepszej dostępnej wiedzy i dla dobra dzieci. Jeżeli jest to informacja kierowana do dzieci powinna stanowić osobną część ulotki- o ile jest to potrzebne. Uzasadnione może być przygotowanie różnej informacji dla różnych grup wiekowych. Dla dzieci starszych i młodzieży najlepsze może być przygotowanie informacji w postaci pytań i odpowiedzi. W przypadku dopuszczenia produktu do stosowania u dzieci dostępnych jest więcej danych

na temat bezpieczeństwa stosowania leku w tej grupie. Wiele z nich zawartych jest w ulotce, ale zdarzają się sytuacje, gdy trzeba ważną informację przekazać rodzicom/opiekunom czy lekarzom w krótkim czasie. Może to uczynić podmiot odpowiedzialny, organ kontroli leku lub obie te strony, w zależności od sytuacji. Wymagania określa art. 104((9) Dyrektywy 2001/83/EC. Treść komunikatu musi być uzgodniona. Takie komunikaty mogą być rutynowe lub wysyłane w sytuacjach szczególnych. Komunikaty o zagrożeniach, jakie stwarza stosowanie leku poza wskazaniami lub dotyczące stosowania produktów nie dopuszczonych do obrotu powinny być redagowane szczególnie starannie. Różne rodzaje informacji mogą być rozpowszechniane w różny sposób.

Komunikat powinien zawierać wyjaśnienie stanu prawnego, faktu że lekarz może przepisać lek niezarejestrowany lub stosować lek zarejestrowany poza zatwierdzonymi wskazaniami, na własną odpowiedzialność, kierując się dobrem pacjenta. Należy także zawrzeć wskazówki jak zminimalizować ryzyko.

6.2.7 Audyt i wynik oceny

Istnieje potrzeba audytu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i wyniku podejmowanych działań

7. Definicje

Definicje z dziedziny nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii można znaleźć w Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union

<http://ec.europa/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev9.htm>

popatrz także: Annex A of the Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/96268/2005)

badania nie-interwencyjne: patrz Dyrektywa 2001/20/EC

8. Źródła referencyjne (naukowe i prawne)

Wytyczne należy czytać w połączeniu z:

- Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9A (Pharmacovigilance)
- ICH E11 Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (CPMP/ICH/2711/99)
- EWP Guideline on Clinical Trials in Small Populations (CHMP/EWP/83561/2005)
- ICH E2C (R1) Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs (CPMP/ICH/288/95) and Addendum (CPMP/ICH/4679/02)
- ICH E2(PvP) Note for Guidance on Planning Pharmacovigilance Activities (CPMP/ICH/5716/03)
- CHMP Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/96268/2005)

- ICH E2D Post Approval Safety Data Management: Note for Guidance on Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/3945/05)
- CHPM Guideline on the Exposure to Medicinal Products during Pregnancy: need for Post-Autorisation data (EMEA/CHMP/313666/2005)
- Discussion Paper on the Impact of Renal Immaturity when Investigating Medicinal Products Intended for Paediatric Use (CPMP/PEG/35132/03)
- CHMP Concept Paper on the Impact of Liver Immaturity when Investigating Medicinal Products for Neonatal Use (EMEA/CHMP/PEG/194605/2005)
- CHMP Concept Paper on the Impact of Lung and Heart Immaturity when Investigating Medicinal Products Intended for Neonatal Use (EMEA/CHMP/PEG/114218/06)
- Concept Paper on the Impact of Brain Immaturity when Investigating Medicinal Products Intended for Neonatal Use (EMEA/181377/2006)
- CHPM Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: for Data to Labelling (EMEA/CHMP/203927/2005)
- CHMP Guideline on the Need for Non-Clinical Testing in Juvenile Animals on Human Pharmaceuticals for Paediatric Indication (EMEA/CHMP/SWP/169215/2005)
- ICH M3 (R1) Note for Guidance on Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95)
- ICH S5 (R2) Note for Guidance on the Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility (CPMP/ICH/386/95)
- Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Notice to Applicants, Volume 2C-“A Guideline on the Summary of Product Characteristics”
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the Approximation of the Law, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Relating to the Implementation of Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use (Official Journal L 121, 1/5/2002 p.34-44, Corrigendum Official Journal L 300, 5/11/2002 p. 58-58 NL)
- Regulation (EC) No.../2006 of the European Parliament and of the Council on Medical Products for Paediatric Use and Amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004

Ostatnią wersję tych dokumentów można przeczytać na stronie internetowej:

<http://www.emea.europa.eu>