

# Badania kliniczne w populacji pediatrycznej

## *Clinical trials in the paediatric population*

Anna Łuczak<sup>1</sup>, Magda Magiera<sup>1</sup>, Edyta Szalek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
Opiekun Koła Naukowego: dr hab. n. farm. Edyta Szalek

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

### Streszczenie

Populacja pediatryczna jest szczególną grupą pacjentów, która wymaga indywidualizacji farmakoterapii. Brak wyników badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży nad produktami leczniczymi, znacząco zawęża gamę leków, które można zastosować w przypadku choroby nieletniego. Ze względu na potrzebę zwiększenia dostępności do nowoczesnych terapii w tej populacji podejmowane są próby uregulowania zagadnień obejmujących całość badań klinicznych w pediatrii. W artykule przedstawiono zagadnienia dotyczące zarówno korzyści, jak i zagrożeń wynikających z rozwoju badań klinicznych w tej szczególnej grupie chorych. W pracy przedstawiono także zmiany w ustawodawstwie, które mają na celu ułatwienie dostępu populacji pediatrycznej do nowych leków, a także omówiono cały proces prowadzenia badań klinicznych w pediatrii, uwzględniając tak istotne kwestie jak np.: uzyskanie świadomej zgody pacjenta. (*Farm Współ 2018; 11: 42-48*)

*Słowa kluczowe: badania kliniczne, pediatria, regulacja pediatryczna, zgoda pacjenta nieletniego*

### Summary

The pediatric population is a special group of patients who require individualization of pharmacotherapy. The lack of results of clinical trials in the pediatric population over medicinal products significantly limits the range of drugs that can be used in the case of disease of minors. Due to the need of increasing access to modern therapies, attempts have been made to regulate issues that cover the whole clinical trial in pediatrics. The article presents both the benefits and risks of clinical trials in this particular population. The study also includes changes to the legislation that aim to facilitate the access of pediatric populations to new medicines, and discusses the whole process of clinical trials in pediatrics, taking into account important issues such as: obtaining informed consent from the patient. (*Farm Współ 2018; 11: 42-48*)

*Keywords: clinical trials, paediatrics, paediatric regulation, consent of a child*

W czasach gdy rozwój medycyny w znaczący sposób wpływa na jakość i długość życia człowieka, badania kliniczne okazują się być niezbędne, by udoskonalić farmakoterapię, prewencję i diagnostykę chorób [1,2]. Jak czytamy w Ustawie z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne są to „badania prowadzone z udziałem ludzi w celu odkrycia lub potwierdzenia klinicznych, farmakologicznych, w tym

farmakodynamicznych skutków działania jednego lub wielu badanych produktów leczniczych, lub w celu zidentyfikowania działań niepożądanych jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych, lub śledzenia wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych, mając na względzie ich bezpieczeństwo i skuteczność” [3]. Obecnie przeprowadza się

15853 badań w 200 krajach. Natomiast w Polsce liczba prowadzonych badań klinicznych wynosi 640 [4].

Ogromnym wyzwaniem etycznym i organizacyjnym jest badanie populacji pediatrycznej, którą stanowią dzieci w wieku od urodzenia do 18 lat. Na świecie prowadzonych jest 3048 badań z udziałem małych dzieci, w naszym kraju – zaledwie 87. Liczba badań aktualnie rekrutujących pacjentów wynosi 10525, natomiast w Polsce szuka się chętnych do 193 badań [4]. W 2010 roku przodowały badania na populacji pediatrycznej w dziedzinach takich jak gastroenterologia, choroby zakaźne, neurologia, hematologia czy onkologia [5]. Wiadomo, że niektóre choroby są charakterystyczne tylko dla wieku dziecięcego i w takich przypadkach fundamentem prawidłowej terapii są wyniki badań przeprowadzonych na populacji pediatrycznej [2]. Postępowaniem niewskazanim jest dawkanie leku u dzieci na podstawie schematów ustalonych u dorosłych, ze względu na znaczne różnice w profilach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków [6]. Brak badań z udziałem małych dzieci może doprowadzić do niewłaściwego dawkowania leku, a co za tym idzie – zaburzeń funkcji narządów czy nieskuteczności leczenia. Niedostępność odpowiednich preparatów w formułacjach pediatrycznych może zmuszać personel medyczny do wykorzystania dostępnych postaci leku, co powoduje podawanie tych preparatów bez żadnych badań dotyczących ich biodostępności i skuteczności u małych dzieci. Aktualnie wiadomo, że nie można traktować dziecka jako małego dorosłego, gdyż już sam wzrost i rozwój sprawia, że dzieci znacznie się różnią od dorosłych pod względem fizycznym i psychicznym. Brak wiedzy na temat różnic farmakodynamicznych i farmakokinetycznych pomiędzy populacją pediatryczną a populacją dorosłych doprowadziła w przeszłości do poważnych tragedii. Sulfonamidy podane dzieciom w okresie noworodkowym mogą doprowadzić do żółtaczki lub nawet do żółtaczki jąder podkorowych mózgu, a ta z kolei do niedorozwoju umysłowego, porażenia mózgowego czy niedosłuchu. Innym przykładem jest chloramfenikol, który u noworodków powodował ciężkie, potencjalnie śmiertelne powikłanie, tzw. zespół szary [2,7]. Unikanie badań u pacjentów pediatrycznych prowadzi do stosowania u małych dzieci leków *off-label* (11-80%), co z kolei może skutkować zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych [8]. Od grudnia 2001 roku do listopada 2004 roku odnotowano 820 przypadków wystąpienia działań niepożądanych u dzieci przy podawaniu leków poza wskazaniami, przy czym 130 zostało uznane za śmiertelne [9]. W celu zachęcenia firm farmaceutycznych

do prowadzenia badań z udziałem małych dzieci wprowadzono sześciomiesięczne przedłużenie ochrony patentowej, gdy lek po spełnieniu wszystkich wymagań i po dopuszczeniu do obrotu we wszystkich krajach UE, ma również informacje o badaniach na dzieciach. Z tej możliwości skorzystała m.in. firma *Merck Sharp and Dohme* wprowadzając na rynek *Candidas* (kaspofungina) czy dwukrotnie *Shering Plough Europe* przy rejestracji produktów takich jak *Rebetol* (rybawiryna) i *PegIntron* (peginterferon alfa-2b) [5].

Badania prowadzone na populacji pediatrycznej budzą oczywiście kontrowersje natury etycznej i moralnej. Zdaniem Amerykańskiej Akademii Pediatrycznej nieetyczne jest odmawianie dzieciom odpowiedniego dostępu do istniejących, jak również nowych produktów leczniczych. Organizacja zaznacza też, że to wspólna odpowiedzialność społeczności pediatrów, przemysłu farmaceutycznego oraz organów rządzących by z należytą starannością przeprowadzać badania z udziałem małych dzieci. Z kolei społeczeństwo ma wspierać wyżej wymienione inicjatywy w celu zapewnienia dzieciom dostępu do odpowiednich leków i jak najbardziej optymalnej farmakoterapii [10].

Dzięki badaniom klinicznym możliwa jest rejestracja nowych, skutecznych i sprawdzonych produktów leczniczych. W niektórych przypadkach mogą stać się najlepszą z możliwych terapii, nawet ratujących życie. Pacjenci, a zwłaszcza dzieci, otoczone są w trakcie takich badań szczególną opieką lekarzy i diagnostów laboratoryjnych. Dla badaczy jest to możliwość zdobycia niezbędnej wiedzy i doświadczenia w swojej dziedzinie medycyny. Poza tym, mają możliwość skorzystania z najnowszych narzędzi badawczych. Należy też wspomnieć, że szpitale otrzymują dodatkowe fundusze za zgodę na udział w badaniach klinicznych, które pozwalają na rozbudowę placówki lub zakupienie nowoczesnego sprzętu medycznego. Istnieją również korzyści finansowe dla budżetu państwa. W 2014 roku w Polsce został on zasilony kwotą około 300 milionów złotych [11].

Niestety badania kliniczne z udziałem populacji pediatrycznej wiążą się z dużym nakładem finansowym, trudnością uzyskania zgody na udział w badaniu, istnieją również problemy dotyczące zapewnienia jak największego komfortu psychicznego i fizycznego dziecka. Dodatkową trudnością badań jest zróżnicowanie wiekowe populacji pediatrycznej. Wyróżnia się aż 5 grup wiekowych. Do każdej z nich wymagane jest inne podejście personelu medycznego [7].

W celu ochrony zdrowia dzieci opracowano szereg

dokumentów prawnych regulujących przeprowadzenie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej.

Pierwsze próby unormowania badań klinicznych sięgają czasów II wojny światowej, kiedy to w 1947 roku wydano Kodeks Norymberski, którego zadaniem było uregulowanie kwestii związanych z m. in.: uzyskaniem świadomej zgody pacjenta na udział w badaniach, czy też możliwością rezygnacji z badania przez pacjenta w trakcie trwania eksperymentu. Kolejną była Deklaracja Helsińska z roku 1964 r, poddawana kilku modyfikacjom, by w październiku 2013 r. przyjąć obecnie obowiązującą formę. Obecnie w Polsce, obowiązuje jeszcze wiele innych, ważnych dokumentów regulujących cały proces badań klinicznych w pediatrii. Pierwszym z nich jest tzw. Regulacja Pediatryczna, w skład której wchodzi Rozporządzenie nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii oraz jako uzupełnienie powyższej Rozporządzenie nr 1902/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 20 grudnia 2006 r. Najistotniejsze kwestie poruszane w owej Regulacji dotyczyły poprawy dostępności leków dla dzieci, zwiększenia jakości preparatów pediatrycznych, jak również polepszenia systemu informacji dla pacjenta [12,13]. Kolejnym dokumentem jest rozporządzenie Ministra Zdrowia z dn. 30 kwietnia 2004 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich. W dokumencie zawarto wytyczne, jakie należy wziąć pod uwagę przy planowaniu, rozpoczynaniu oraz prowadzeniu badań klinicznych wśród populacji pediatrycznej. Najnowszym rozporządzeniem regulującym badania kliniczne na rynku farmaceutycznym jest Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Odnaleźć w niej można zapisy odnoszące się do badań w pediatrii, traktujące o zdobyciu świadomej zgody pacjenta małoletniego [14]. Wszystkie pozostałe aspekty prawne, które nie zostały ujęte w regulacjach europejskich są rozpatrywane w oparciu o Konstytucję RP z dnia 2 kwietnia 1997 r. oraz Kartę Praw Pacjenta. Istotną kwestią badań klinicznych zarówno w pediatrii, jak i osób dorosłych jest tzw. Dobra Praktyka Klinicznej (GCP ang. *Good Clinical Practice*), która określa m.in.: prawa i odpowiedzialność badacza, sponsora i pozostałych podmiotów biorących udział w badaniu klinicznym, ale także uwzględni prawidłowy sposób projekto-

wania, czy też prowadzenia oraz kontroli protokołów z badań. Poza tym jest zbiorem zasad etycznych i naukowych mówiących o prowadzeniu eksperymentów naukowych z udziałem ludzi, z zastosowaniem produktów leczniczych. W Polsce dokumentem wnoszącym standardy Dobrej Praktyki Klinicznej jest Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej, oparte na m.in.: dyrektywach europejskich [15]. Do zbioru wymienionych już dokumentów należy dodać również Ustawę z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, która stanowi podstawę prawną dla wielu rozporządzeń Ministra Zdrowia. Ponadto od lipca 2002 roku na terenie Unii Europejskiej obowiązuje dokument E11 stworzony przez Międzynarodową Radę Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*). Dokument ten powstał przy współpracy przedstawicieli Unii Europejskiej, Japonii oraz Stanów Zjednoczonych, uwzględniono w nim m.in.: wytyczne dotyczące ekstrapolacji wyników badań od osób dorosłych tak, aby można byłoby wykorzystać je w populacji pediatrycznej, ale również przedstawiono podział populacji pediatrycznej pod względem wiekowym oraz zawarto podstawowe zasady medyczne, który powinny udogodnić nieletnim udział w eksperymencie medycznym [12]. Oprócz wymienionych dokumentów istnieje jeszcze wiele innych, które regulują cały szereg zagadnień związanych np.: z wytwarzaniem produktów leczniczych wykorzystywanych do badań naukowych, finansowaniem badań, zgłaszaniem ciężkich działań niepożądanych produktów leczniczych, czy też ubezpieczeniami podmiotów biorących udział w badaniach tj. sponsora i badacza.

Nadrzędną rolę w badaniach klinicznych w pediatrii pełni Komisja Pediatryczna, która powstała w oparciu o wymogi tzw. Regulacji Pediatrycznej, utworzona przez EMEA (ang. *European Medicines Agency*) w 2007 r. Jej kluczowym zadaniem jest ocena treści planu badania klinicznego z udziałem populacji pediatrycznej tzw. PIP<sup>1</sup> (ang. *Paediatric Investigational Plan*) dla

<sup>1</sup> PIP jest to spis badań, które muszą być wykonane aby uzyskać niezbędne dane dotyczące: bezpieczeństwa, skuteczności, parametrów farmakokinetycznych w zależności od grupy wiekowej oraz postaci farmaceutycznej leku, potrzebnych do rejestracji produktu leczniczego dla populacji pediatrycznej [12].

produktu leczniczego w celu uzyskania informacji, czy lek może zostać zarejestrowany ze wskazaniem pediatrycznym. W skład wspomnianego Komitetu zalicza się pięciu członków Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u ludzi oraz ich zastępców, jednego członka powołanego przez każde państwo członkowskie oraz jego zastępcę, trzech członków będących pracownikami służby zdrowia oraz ich zastępców i trzech członków będących przedstawicielami pacjentów oraz ich zastępców. Aby podjąć rzetelną decyzję Komitet Pediatryczny ma obowiązek korzystać ze wszelkich źródeł, informacji państw członkowskich dotyczących badanego leku [13]. Przedstawicielami polskimi w Komitecie Pediatrycznym są delegaci z Instytutu – “Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” oraz z Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [16]. Istotnym zagadnieniem są sprawy związane z przekazywaniem informacji o wynikach badań klinicznych u nieletnich innym zainteresowanym ośrodkom. W związku z tym na podstawie tzw. Regulacji Pediatrycznej utworzono Europejską Sieć Badań w Pediatrii EnPrEMA (ang. *European Paediatric Research Network*), której zadaniem jest ułatwienie przeprowadzenia badań klinicznych w PP. Odzwierciedla się to poprzez usprawnienie rekrutowania pacjentów, kontaktu pomiędzy wieloma ośrodkami naukowymi i samymi badaczami, unikanie powielania badań [17]. Wszystko to ma na

celu wprowadzenie do rejestru leków pediatrycznych coraz to szerszej gamy produktów leczniczych o zbadanych i potwierdzonych właściwościach. W Polsce Instytut – “Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie został wybrany jako ośrodek koordynujący pediatryczne badania kliniczne. Kolejnym istotnym krokiem przed podjęciem decyzji o zainicjowaniu badań u małoletnich jest analiza, w której rozpatruje się m.in. takie zagadnienia:

1. jak często choroba występuje wśród populacji pediatrycznej oraz jaki jest jej stopień ciężkości,
2. czy istnieją zastępcze metody leczenia danej choroby (rozpatruje się ich profil bezpieczeństwa),
3. jaki jest zakres wskazań badanego produktu leczniczego,
4. dla jakiej konkretnie grupy wiekowej lek będzie skierowany,
5. jaką formę leku przyjmie badany produkt,
6. jak znacząco nowy lek przewyższa dostępne obecnie na rynku leki pod względem skuteczności i bezpieczeństwa.

Dodatkowo populację pediatryczną analizuje się dzieląc ją na pięć grup wiekowych:

1. noworodki urodzone przedwcześnie,
2. noworodki urodzone o czasie (czyli od 0 do 27 dnia życia),
3. niemowlęta i małe dzieci (od 28 dnia życia do 23 mies. życia),

Tabela I. Aspekty uwzględniane podczas przygotowywania protokołu do badań klinicznych u dzieci

Table I. Aspects taken into account when preparing the protocol for pediatric clinical trials

Noworodki urodzone przedwcześnie	Noworodki urodzone o czasie	Niemowlęta i małe dzieci	Dzieci	Młodzież
Wiek ciążowy	Nie w pełni dojrzała bariera krew-mózg	Szybkie dojrzewanie OUN	Zmiany aktywności enzymów	Niestabilna gospodarka hormonalna
Masa urodzeniowa	Inna objętość dystrybucji – więcej wody i tłuszczów.	Rozwój bariery immunologicznej	Początek okresu dojrzewania	Okres dojrzewania
Przezskórne wchłanianie leków	Obecność bilirubiny	Szybki wzrost organizmu	Rozwinięte umiejętności poznawcze, lepsza współpraca	Ocena aktywności seksualnej
Specyficzne stany chorobowe dla tego wieku	Różnice we wchłanianiu substancji leczniczych			Możliwość spożywania leków nieprzepisanych, alkoholu, tytoniu
Szybkie dojrzewanie i zmiany funkcji fizjologicznych	Niedojrzałe mechanizmy klirensów (wątrobowy i nerkowy)			

4. dzieci (od 24 mies. życia do 11 r. życia),
5. młodzież (od 12 r. życia do 18 r. życia).

W oparciu o powyższy podział wiekowy w każdej z grup przy przygotowywaniu protokołu do badań klinicznych bierze się pod uwagę inne czynniki (tabela I).

Podczas tworzenia protokołu badania z udziałem dzieci parametry wymienione w tabeli są analizowane przez specjalistów. W przypadku badań, w których uczestniczą dzieci z pierwszej grupy wiekowej wymagana jest opinia farmakologów oraz neonatologów. Przed rozpoczęciem badań z udziałem małoletnich konieczne jest uzyskanie informacji o toksyczności, genotoksyczności i wpływie badanego leku na rozrodczość. Potrzebne do tego celu wyniki uzyskuje się z doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych. Badania kliniczne na populacji pediatrycznej można przeprowadzić po zakończeniu II lub III fazy badań klinicznych z udziałem dorosłych. Jednakże populacja pediatryczna może zostać poddana badaniom klinicznym bez poprzedzających je badań nad skutecznością i bezpieczeństwem u dorosłych, jeżeli testowany produkt ma być stosowany wyłącznie u nieletnich lub w przypadku, kiedy zastosowanie danego produktu leczniczego u dorosłych nie przyniosłoby satysfakcjonujących wyników, a mogłoby spowodować poważną utratę sprawności. Istnieje również możliwość przeprowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich wcześniej niż w wyżej wymienionym terminie, gdy nastąpił stan zagrożenia życia oraz lekarze nie dysponują sposobem leczenia albo jest on bardzo ograniczony, natomiast innowacyjna metoda lub lek dobrze rokuje. W takim przypadku badania rozpoczynają się od razu po uzyskaniu informacji na temat bezpieczeństwa. Jeżeli są dostępne wyniki badań u osób dorosłych to powinny zostać one wykorzystane u nieletnich, ale tylko wtedy, jeśli lek miałby być stosowany w obu grupach w tym samym wskazaniu. Wówczas w odpowiedniej grupie wiekowej dzieci należy przeprowadzić uzupełniające badania farmakokinetyczne w celu dostosowania dawek leku. Są one obowiązkowe do przeprowadzenia we wszystkich grupach wiekowych. Możliwe jest także wykorzystanie wyników uzyskanych z badań, z udziałem młodzieży, przy prowadzeniu badań z udziałem młodszych nieletnich [18].

Ważnym aspektem w prowadzeniu badań klinicznych jest uzyskanie świadomej zgody pacjenta. W przypadku badań z udziałem małoletnich, oprócz spełnienia warunków typowych dla wszystkich badań

klinicznych, mogą się one rozpocząć, gdy jest uzyskana świadoma zgoda ich przedstawiciela, jak również samego dziecka, gdy ten osiągnął odpowiedni wiek, by ją wydać. Ocena, czy małoletni jest w stanie udzielić zgody, opiera się nie tylko na wieku biologicznym, ale także na doświadczeniu w walce z chorobą, stadium rozwoju czy zdolnościach indywidualnych, chociaż zazwyczaj spoczywa ona na rodzicach, którzy są w stanie określić, na ile ich pociecha zrozumiała informacje dotyczące badania. Wskazane jest przedstawienie osobnych arkuszy informacyjnych, jak również formularzy zgody dla dorosłych i dzieci (odpowiednie w stosunku do wieku, dojrzałości fizycznej i psychicznej) [1]. Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce opracowało wzory deklaracji dla różnych grup wiekowych, które są dostępne na stronie internetowej tej organizacji [19].

Tabela II. Zasady uzyskiwania zgody na udział w badaniu klinicznym w zależności od wieku dziecka.

Table II. Rules for obtaining consent to participate in a clinical trial according to the age of the child

Wiek	Uzyskanie świadomej zgody
0-3	Brak możliwości uzyskania świadomej zgody
Powyżej 3 lat z pominięciem nastolatków	Wskazane jest poinformowanie dziecka i uzyskanie zgody, najlepiej w formie pisemnej (szczególnie, gdy małoletni jest w wieku 6-7 lat), a następnie kontrolować ewentualne zmiany w decyzji
Młodzież	Zdolni do samodzielnych decyzji, w tym świadomej zgody dostosowanej do wieku i dojrzałości, nadal konieczna ochrona interesów przez rodziców lub przedstawicieli prawnych. W przypadku osiągnięcia pełnoletności, należy uzyskać zgodę jak najszybciej i bezpośrednio od jednostki.

Zgodnie z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. konieczne jest również przekazanie wiedzy na temat badania w sposób zrozumiały dla małoletniego przez fachowy personel. Ponadto badacz ma obowiązek uszanowania woli pacjenta, gdy ten chce zrezygnować z udziału w badaniu klinicznym. Nie można nagradzać dzieci za udział w badaniu, jednakże

można zwrócić koszty z nim związane. Ważne jest, aby badanemu dziecku uczestnictwo w badaniu przyniosło większy pożytek niż stratę. Przeprowadzone badanie musi koniecznie być związane z chorobą występującą u pacjenta lub charakterystycznej dla populacji pediatrycznej [14]. W Polsce wymogi dotyczące zgody małoletniego w badaniu klinicznym określa artykuł 25 Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza, w której mowa, że udział dziecka jest dozwolony, gdy jego przedstawiciel ustawowy wyrazi pisemną zgodę [20]. Niejasne jest, czy wymagana jest zgoda obojga rodziców, ponieważ zgodnie z artykułem 98 Kodeksu Rodzinnego i Opiekuńczego, każde z nich może pełnić wyżej wymienioną funkcję niezależnie [21]. Gdy nieletni ukończył 16 lat lub kiedy jest w stanie świadomie wyrazić zgodę, obowiązkowa jest też jego pisemna zgoda. Podczas gdy niemożliwe jest uzyskanie pisemnej zgody, możliwa jest ustna zgoda przy dwóch świadkach i zapisanie tego faktu w aktach. Jeśli rodzice odmawiają zgody na udział dziecka w badaniu, jest możliwość zgłoszenia się do sądu opiekuńczego, aby ją uzyskać. Dodatkowo w okolicznościach zagrożenia życia lub nagłych, otrzymanie pozwolenia nie jest obowiązkowe. Nad przestrzeganiem norm etycznych czuwają członkowie komisji bioetycznej, do których musi trafić dokumentacja dotycząca badania, w tym również potwierdzenie danych i zgoda dziecka [22]. Do badań klinicznych z udziałem dzieci używa się produktu leczniczego dostosowanego do przyjęcia przez małoletniego, przy czym szczególnie bierze się pod uwagę:

- obowiązek przygotowania zróżnicowanych smaków i barw produktu dla leku podawanego doustnie

- odpowiednią dla wieku postać leku np. tabletkę rozpuszczalną, zawieszynę, roztwór
- dostępność leku w zależności od dawki i stężenia
- dobór substancji pomocniczych.

Istotne jest, aby podczas badań klinicznych zapewnić dzieciom jak największy komfort. Ponadto należy zagwarantować opiekę przez zespół wykształcony w dziedzinie pracy z nieletnimi, zredukować ból (np. używać znieczulenia miejscowego podczas zakładania cewników dożylnych), ograniczyć liczbę pobieranych próbek krwi [18].

Świadomość potrzeby zwiększenia dostępności do innowacyjnych terapii dla małoletnich, jak również zrozumienie konieczności zwiększenia ich bezpieczeństwa wzrasta w ciągu ostatnich lat. Prawo europejskie zachęca do rozwoju badań klinicznych z udziałem dzieci, jednak nie jest pozbawione krytyki. Zważywszy na to, jak istotną rolę odgrywają badania farmakokinetyki leków na populacji pediatrycznej, należy je przeprowadzać ze szczególną ostrożnością i dokładnością, mając na uwadze głównie dobro dziecka [6].

#### Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Anna Łuczak

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ anialuc.farm@gmail.com

#### Piśmiennictwo

1. European Medicines Agency. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/paed\_s\_ethics\_consultation20060929\_en.pdf] [ pobrano 5 września 2017].
2. National Advisory Board on Health Care Ethics. Perspective on medical research conducted on children. [http://tukija.fi/documents/1481661/1546647/2003\\_children.pdf/54924377-820e-4a26-be33-47fcaa64f5f0](http://tukija.fi/documents/1481661/1546647/2003_children.pdf/54924377-820e-4a26-be33-47fcaa64f5f0) [ pobrano 5 września 2017].
3. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381 [http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20011261381] pobrane 7 września 2017].
4. Clinical Trials [https://clinicaltrials.gov/ct2/home] [cytowane 11 września 2017].
5. Jędrzejewski A. Badania kliniczne u dzieci stan obecny i perspektywy. [http://gcppl.allwelt.pl/images/stories/pliki/badania\_w\_populacji\_.../Prezentacje/jedrzejewski\_badania%20klinikzne\_04%20luty%202011\_finalna.pdf] [pobrano 25 września 2017].
6. Viergever RF, Rademaker CMA, Ghersi D, Pharmacokinetic research in children: an analysis of registered records of clinical trials. *BMJ*;2011;1.

7. World Health Organization. Promoting safety of medicines for children. WHO. [[http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion\\_safe\\_med\\_childrens.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf)] [pobrano 7 września 2017].
8. Pandolfini C. Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005;164:5528.
9. European Medicines Agency. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children. EMEA. [[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf)] [pobrano 3 września 2017].
10. American Academy of Pediatrics. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics*. 1995;95(2):286-294. [<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/95/2/286.full.pdf>] [pobrano 10 września 2017].
11. Badania kliniczne w Polsce. [<https://www.pwc.pl/pl/pdf/badania-kliniczne-raport-pwc.pdf>] [pobrano 18 września 2017].
12. Jędrzejowski A. Międzynarodowe regulacje w badaniach klinicznych w pediatrii. *Stand Med, Pediatr*. 2011;121-8.
13. Rozporządzenie nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii. *Dz.U. L 378 z 27.12.2006* [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?qid=1510705051002&uri=CELEX:32006R1901>] [pobrano 3 września 2017].
14. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi. *Dz.U. L 158 z 27.5.2014* [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1510705892338&from=PL>] [pobrano 3 września 2017].
15. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej. *Dz.U. 2012 poz. 489* [<http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000489/O/D20120489.pdf>] [pobrano 3 września 2017].
16. European Medicines Agency. [[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people\\_listing\\_000007.jsp#HPO](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people_listing_000007.jsp#HPO)] [data wejścia: 18 września 2017].
17. European Medicines Agency. [[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners\\_and\\_networks/general/general\\_content\\_000303.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000303.jsp)] [cytowano 18 września 2017].
18. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dn. 30 kwietnia 2004 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich. *Dz.U. nr 104 poz. 1108* [<http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20041041108/O/D20041108.pdf>] [pobrano 2 września 2017].
19. Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce. [[gcppl.allwelt.pl/index.php/badania-w-populacji-pediatrycznej/wzory-dokumentow](http://gcppl.allwelt.pl/index.php/badania-w-populacji-pediatrycznej/wzory-dokumentow)] [data wejścia: 17 września 2017].
20. Ustawa z dnia 5 września 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry. *Dz.U. 1997 nr 28 poz.152*. [<http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU19970280152/U/D19970152Lj.pdf>] [pobrano 11 września 2017].
21. Ustawa z dnia 25 lutego 1964 r. – Kodeks rodzinny i opiekuńczy Artykuł 98. *Dz.U. 1964 nr 9 poz. 59* [<http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU19640090059/U/D19640059Lj.pdf>] [pobrano 17 września 2017].
22. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych. *Dz.U. 1999 nr 47 poz. 480* [<http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU19990470480/O/D19990480.pdf>] [pobrano 17 września 2017].