

Europejskie i polskie regulacje prawne dotyczące stosowania immunoterapii alergenowej (AIT) u dzieci i dorosłych

European and Polish regulations on allergen immunotherapy (AIT) in children and adults

Karina Jahnz-Różyk¹, Maciej Kupczyk²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Wytyczne, zalecenia i rekomendacje europejskich i polskich towarzystw naukowych i grup ekspertów nie mają charakteru prawnego, jednak jako schematy postępowania oparte na aktualnej wiedzy medycznej i tworzone zgodnie z zasadami EBM stanowią pomocne wskazówki merytoryczne w codziennej praktyce klinicznej. Zgodnie z dyrektywami Parlamentu Europejskiego alergeny używane w diagnostyce zaliczono do produktów alergenowych, a produkty alergenowe stały się immunologicznymi produktami leczniczymi, które podlegają obowiązkowej rejestracji przed wprowadzeniem na rynek Unii Europejskiej. Europejska Agencja Leków (EMA) wprowadziła nowe wymagania jakościowe dotyczące produktów alergenowych oraz dokładnie zdefiniowała wymagania wobec badań klinicznych dotyczących immunoterapii swoistej. W praktyce omawiane regulacje doprowadziły do przerw w dystrybucji niektórych produktów alergenowych, wycofania z rynku wielu alergenów diagnostycznych i terapeutycznych, przerwania niektórych projektów badań klinicznych oraz wydłużenia czasu rejestracji nowych szczepionek. Polskie regulacje prawne nakładają na personel medyczny obowiązek przekazania informacji i uzyskania świadomej zgody pacjenta na stosowane postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne. Ustawa *Prawo farmaceutyczne* oraz rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej w sprawie działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii nakładają obowiązek zgłaszania działań niepożądanych produktów leczniczych.

SŁOWA KLUCZOWE

rejestracja preparatów alergenowych, rejestracja szczepionek alergenowych, wymogi dotyczące dokumentacji z badań klinicznych.

ABSTRACT

Guidelines and recommendations of European and Polish scientific societies and expert groups do not have legal nature, but as they are based on current medical knowledge and created in line with the evidence based medicine (EBM), they provide useful guidance in everyday clinical practice. According to the European Parliament's directives, allergens used in diagnostics were included into the group of allergenic products, and allergenic products have become immunological medicinal products that are subject to mandatory registration before being placed on the European Union market. European Medicines Agency (EMA) in-

roduced new quality requirements for allergen products and precisely defined requirements for clinical trials for specific immunotherapy. As a consequence those regulations led to temporary breaks in the distribution of some allergen products, withdrawals from the market of another diagnostic and therapeutic allergens, interruptions of some clinical trial projects, and significant extension of the time necessary for registration of new vaccines. Polish legal regulations impose on medical personnel the obligation to inform and collect informed consent from the patient before application of any diagnostic and therapeutic procedures. The Pharmaceutical Law and the Regulation of the European Parliament and the Council of the European Union on the activities related to pharmacovigilance, impose an obligation to notify authorities on adverse reactions of any medicinal products, including those used in diagnostic procedures and for allergen immunotherapy.

KEY WORDS

allergen products registration, allergen extracts for immunotherapy registration, requirements for clinical trials.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Maciej Kupczyk, Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, e-mail: maciej.kupczyk@umed.pl

WPROWADZENIE

Immunoterapia alergenowa (*allergen immunotherapy* – AIT), podobnie jak inne metody postępowania i terapii w medycynie, podlega złożonym regulacjom. Można wyróżnić rekomendacje, wytyczne, zalecenia krajowych i europejskich towarzystw naukowych, których celem jest ujednoczenie zasad diagnostyki, kwalifikacji i prowadzenia AIT. Liczne regulacje dotyczą procesu produkcji, rejestracji oraz badań klinicznych preparatów alergenowych. Należy pamiętać również o obowiązku przekazania informacji i uzyskania świadomej zgody na czynności lecznicze oraz obowiązku zgłaszania działań niepożądanych. Celem tych regulacji jest optymalizacja bezpieczeństwa preparatów i procedury AIT oraz osiągnięcie wysokiej skuteczności klinicznej zgodnie z wynikami badań naukowych. Odrębne przepisy regulują zasady preskrypcji, odpłatności i refundacji preparatów alergenowych, co wpływa istotnie na rynek usług zdrowotnych.

WYTYCZNE, STANDARDY I ZALECENIA EUROPEJSKICH I POLSKICH GRUP EKSPERTÓW

Wytyczne, zalecenia i rekomendacje opracowywane są przez towarzystwa naukowe lub zespoły ekspertów. Dokumenty te opisują mechanizmy AIT, zasady diagnostyki, doboru pacjentów, schematy podawania AIT oraz zasady monitorowania przebiegu terapii i jej wyników. Dostępne są wytyczne międzynarodowe [1], europejskie [2], amerykańskie [3] oraz krajowe i lokalne [4, 5]. Wytyczne te

opierają się na najnowszej wiedzy medycznej i tworzone są zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (*evidence based medicine* – EBM), z uwzględnieniem krytycznej oceny jakości danych, wyników badań naukowych, zaleceń ekspertów, z użyciem obiektywnych metod analitycznych (metoda Delphi, system Grade). Zgodnie z obecnie obowiązującym prawodawstwem wytyczne nie mają charakteru prawnego. Należy jednak podkreślić, że zgodnie z art. 4 *Ustawy o zawodzie lekarza i lekarza dentystry* z dnia 5 grudnia 1996 roku, z późniejszymi zmianami (Dz. U. 1997 Nr 28 poz. 152): „lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej”. Posługiwanie się w codziennej praktyce klinicznej omawianymi zaleceniami bez wątplenia spełnia powyższe założenie.

W prawodawstwie polskim istnieje odrębne pojęcie standardów medycznych, które zgodnie z art. 22 punkt 5 *Ustawy o działalności leczniczej* z dnia 15 kwietnia 2011 roku (Dz. U. 2011 poz. 654) pozostaje w gestii ministra zdrowia („minister (...) może określić standardy postępowania medycznego w wybranych dziedzinach medycyny (...), kierując się potrzebą zapewnienia odpowiedniej jakości świadczeń zdrowotnych”). Standardy te mają charakter obowiązujących, opartych na przepisach prawa norm i zasad postępowania, a odstępstwa od nich pociągają odpowiednie konsekwencje prawne. Przykładem są standardy postępowania medycznego z zakresu okołoporodowej opieki położniczo-ginekologicznej [6]. Zgodnie z przedstawioną ustawą obecnie nie ma standardów medycznych dotyczących AIT. Jednocześnie Ministerstwo Zdrowia

proponuje [7] szersze pojęcie, definiując standardy medyczne jako „...opracowywane zwykle przez towarzystwa naukowe, zespoły ekspertów w poszczególnych dziedzinach medycyny – najczęściej w formie zbioru zaleceń, wytycznych lub rekomendacji, które nie mają charakteru prawnego. Jednak – jako schematy postępowania oparte na aktualnej wiedzy medycznej i tworzone zgodnie z zasadami EBM – stanowią bardzo ważne wskazówki merytoryczne w codziennej praktyce medycznej”.

REGULACJE PRAWNE I ADMINISTRACYJNE MAJĄCE WPŁYW NA RYNEK PRODUKTÓW DIAGNOSTYCZNYCH I TERAPEUTYCZNYCH STOSOWANYCH W IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

Wiele regulacji prawnych i administracyjnych kształtuje rynek produktów alergenowych w Europie. Należą do nich: 1) regulacje europejskie, czyli prawo unijne, 2) dyrektywy, tj. wskazania, w którym kierunku powinny zmierzać zmiany prawa krajowego oraz 3) wytyczne Europejskiej Agencji Leków (EMA), które mimo że nie są obowiązującym prawem, a jedynie wskazówką co do kierunku planowania badań i przygotowania wniosków rejestracyjnych, są respektowane przez kraje europejskie. W ostatnich latach wiele regulacji prawnych wpłynęło na rynek produktów alergenowych w Europie (tab. 1). Zgodnie z dyrektywami Parlamentu Europejskiego (1989, 2001, 2003, 2004) alergeny używane w diagnostyce zaliczono do produktów alergenowych, a produkty alergenowe stały się immunologicznymi produktami leczniczymi, które podlegają obowiązkowej rejestracji przed wprowadzeniem na rynek Unii Europejskiej. Zunifikowano wymagania dotyczące alergenów do AIT i do diagnostyki. Jednocześnie EMA opublikowała zalecenia dotyczące nowych wymagań jakościowych (*Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues, EMA/CHMP/BWP/304831/2007*) oraz dokładnie zdefiniowała wymagania dotyczące badań klinicznych (*Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy, EMA/CHMP/EWP/18504/2006*). Wprowadzono pojęcie grup homologicznych opartych na reaktywności krzyżowej i homologii strukturalnej alergenów. Po przebadaniu alergenu reprezentatywnego uzyskane dla niego dane można ekstrapolować na całą grupę (np. grupa brzozy: olcha, grab, dąb; trawy i zboża; chwasty: ambrozja, bylica, *Parietaria*; roztocze). Pełna dokumentacja wymagana jest dla każdego alergenu spoza grup lub mieszanek alergenów z różnych grup. Odrębne przepisy dotyczą alergenów rekombinowanych jako produktów biotechnologicznych.

W wielu krajach Unii Europejskiej znacząca część lub większość alergenów diagnostycznych i terapeutycznych była sprzedawana bez rejestracji na indywidualne zapo-

trzebowanie lub nazwisko pacjenta (*named patient products* – NPP). W Polsce nie stosowano tej praktyki, prowadzono dystrybucję tylko preparatów zarejestrowanych. Implementacja zaleceń unijnych nie była więc w Polsce konieczna, natomiast przeprowadziły ją inne kraje Unii Europejskiej. Wpłynęło to na dostępność testów i szczepionek zagranicznych producentów, które stanowią ponad 90% polskiego rynku.

W ramach implementacji zaleceń Unii Europejskiej niemieckie Ministerstwo Zdrowia wydało rozporządzenie o alergenach terapeutycznych (*Therapie-Allergene Verordnung-TAV*) [*Therapie-Allergene Verordnung Bundesgesetzblatt Jahrgang 2008 Teil I Nr. 51*], które weszło w życie 14 listopada 2008 r. W dokumencie tym wyodrębniono alergeny lub mieszanki alergenów, które mogły przez 3 lata pozostać w dystrybucji bez rejestracji. Były to między innymi gatunki z rodziny wiechlinowatych (trawy i zboża, oprócz kukurydzy zwyczajnej – *Zea mays*), rodzaje z gatunku brzoza (*Betula* sp.), olcha (*Alnus* sp.), leszczyna (*Corylus* sp.), roztocze kurzu domowego (*Dermatophagoides* sp.) oraz jad pszczoły (*Apidae*) i osy (*Vespidae*).

Od 14 listopada 2011 r. na rynek niemiecki można było wprowadzić tylko preparaty zarejestrowane lub te, dla których producent złożył wniosek o rejestrację do 1 grudnia 2010 r. Dopuszczano złożenie wniosku bez wymaganych badań klinicznych, z deklaracją o ich uzupełnieniu w trakcie rejestracji. Rozporządzenie TAV dotyczyło 6654 składów alergenowych różnych producentów. Większość z nich została wycofana, złożono 123 wnioski rejestracyjne i procedury rejestracyjne nadal się toczą.

TABELA 1. Najważniejsze regulacje prawne i administracyjne, które miały istotny wpływ na rynek produktów diagnostycznych i terapeutycznych stosowanych w immunoterapii alergenowej (AIT)

- dyrektywa 2001/83/EC Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych u ludzi
- wprowadzenie zasady dobrej praktyki klinicznej (*Good Clinical Practice* – GCP) (2001)
- prawo unijne w postaci wspólnotowych procedur wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i nadzoru nad nimi (2004)
- powstanie Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency* – EMA) (2004)
- dyrektywa 1901/2006/EC dotycząca produktów leczniczych dla dzieci
- wytyczne dotyczące jakości produktów alergenowych [*Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues* (EMA/CHMP/BWP/304831/2007)]
- wytyczne dla badań klinicznych prowadzonych w AIT (*Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy* EMA/CHMP/EWP/18504/2006)

Należy podkreślić, że przedstawione regulacje wpłynęły na zmniejszoną dostępność produktów alergenowych zarówno do testowania alergii, jak i do leczenia odczułającego w Polsce i Europie. Do niekorzystnych zjawisk związanych z omawianą problematyką na rynkach europejskich należy zaliczyć:

- wycofanie wielu alergenów diagnostycznych lub wielomiesięczne przerwy w dystrybucji; np. we Francji w latach 2004–2016 wycofano 3/4 alergenów do testów punktowych, w Niemczech w latach 2012–2016

TABELA 2. Odrębności dotyczące wymagań wobec badań klinicznych alergenów w porównaniu z innymi lekami

Wytyczne dotyczące jakości produktów alergenowych
<ul style="list-style-type: none"> • ocena zawartości białka [PNU/ml] • ocena aktywności alergenowej • proteinogram • alergogram • aktywność <i>in vivo</i> • dopuszczalna ekstrapolacja danych pochodzących z oceny alergenu reprezentatywnego w grupie homologicznej (np. grupa traw i zbóż), określonej na podstawie reaktywności krzyżowej lub homologii strukturalnej alergenów
Wytyczne dotyczące badań klinicznych z alergenami w AIT
<ul style="list-style-type: none"> • klasyczne badania I fazy u zdrowych ochotników nie mają zastosowania dla produktów alergenowych • badania dotyczące tolerancji leków powinny być wykonywane u uczulonych na badany alergen • badania dotyczące tolerancji i bezpieczeństwa alergenów należy analizować w zakresie maksymalnej dawki tolerowanej, ale też przystosowanej do danego typu immunoterapii • badania u zdrowych ochotników mogą mieć znaczenie w ocenie nowej substancji dodawanej do leku (np. adiuwantu) • badanie farmakokinetyczne i farmakodynamiczne nie mają zastosowania • wpływ AIT na parametry immunologiczne, takie jak IgG swoiste alergenowo, reaktywność komórek T lub wytwarzanie cytokin, powinien być stwierdzany w badaniach II i III fazy • badania kliniczne powinny być randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, ale należy uwzględnić indywidualną odpowiedź kliniczną, nieprzewidywalną i zmienną ekspozycję na alergen i subiektywnie odczuwane dolegliwości pacjentów • należy indywidualnie ustalać program badań klinicznych u chorych na astmę • pierwszorzędowe punkty końcowe powinny obejmować ciężkość i częstość występowania objawów oraz stosowanie leków objawowych • konieczne są pomiary ekspozycji na alergen • do tzw. zagadnień specjalnych należą: różne drogi podania leku, badania u dzieci, ocena długoterminowego efektu AIT w profilaktyce progresji alergii i rozwoju nowych uczuleń

około połowy testów punktowych, 3/4 testów naskórkowych i wszystkie testy śródskórne,

- wycofanie lub przerwy w dystrybucji alergenów terapeutycznych; w Niemczech po wejściu w życie rozporządzenia TAV wycofano z dystrybucji ponad 90% składów szczepionek zawierających najczęściej uczulające alergeny (zwłaszcza indywidualnych i sprzedawanych bez rejestracji),
- wycofanie większości alergenów całorocznych (sierści zwierząt i pleśni) oraz rzadziej uczulających pyłków i składów indywidualnych szczepionek w Polsce.

WYMAGANIA DLA BADAŃ KLINICZNYCH W IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

Aktualne wymagania kliniczne obejmują przeprowadzenie badania dawka–odpowiedź (różne dawki w kilku ramionach badania), badań III fazy, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo z obserwacją okresu przed leczeniem, zużycia leków, oceny objawów, z wielkością grupy badanej gwarantującą istotność statystyczną wyników. Odrębności wymagań wobec badań klinicznych alergenów w porównaniu z innymi lekami przedstawiono w tabeli 2. Niezbędne są długoletnia obserwacja, stwierdzenie efektu odczulania w 2. i 3. roku terapii oraz trwałego efektu po zakończeniu AIT, w tym potwierdzenie modyfikacji przebiegu choroby (profilaktyka astmy i nowych uczuleń). Odrębne badania należy przeprowadzić u pacjentów z astmą. Szczegółowe rozporządzenia opisują zasady rejestracji szczepionek stosowanych u dzieci. Zgodnie z regulacją 1901/2006/EC dotyczącą produktów leczniczych dla dzieci każdy wniosek rejestracyjny ma zawierać *Pediatryczny plan badawczy (Paediatric Investigation Plan – PIP)* zaaprobowany przez Komitet Pediatryczny EMA. Szczepionki dla dzieci mają również mieć potwierdzony długotrwały efekt AIT. Wyniki badań u dorosłych nie mogą być ekstrapolowane na dzieci. Skutkiem nowych wytycznych jest istotny wzrost kosztów badań klinicznych i pełnej dokumentacji klinicznej, w tym dokumentacji dla alergenów stosowanych do diagnostyki. Czas trwania pełnego programu badań klinicznych wynosi minimum 7–10 lat, a jego koszt dla jednego alergenu w jednej postaci farmaceutycznej to ok. 25–30 mln euro.

WYMAGANIA REJESTRACYJNE DLA LECZNICZYCH PREPARATÓW ALERGENOWYCH

Producent musi spełniać wymagania dobrej praktyki wytwarzania (*good medical practice – GMP*), dobrej praktyki klinicznej (*good clinical practice – GCP*), Farmakopei Europejskiej oraz zawarte w wytycznych EMA dotyczące jakości produktów alergenowych i dokumen-

tacji klinicznej produktów do immunoterapii alergenowej. Wyodrębniono grupy homologiczne alergenów na podstawie ścisłej reaktywności krzyżowej i homologii strukturalnej. Tylko w obrębie grupy można wybrać alergen reprezentatywny i uzyskane dla niego wyniki ekstrapolować na całą grupę. Przykładowo grupa brzozy obejmuje olchę, leszczynę, grab i dąb; grupa chwastów – bylicę (*Artemisia vulgaris*), ambrozię (*Ambrosia*) i pomurnik lekarski (*Parietaria officinalis*). Odrębne grupy stanowią trawy lub zboża oraz roztocze kurzu domowego. Ze względu na brak istotnej reaktywności krzyżowej wszystkich gatunków pleśni, sierści zwierząt, pyłków roślin niewymienionych powyżej nie sklasyfikowano w grupach i konieczna jest dla nich oddzielna dokumentacja. Z powodu rzadszego występowania uczuleń oraz niewielkiego potencjału rynkowego według nowych kryteriów nie można zarejestrować większości z tych alergenów.

Dokumentacja kliniczna wymagana w procesie rejestracji zaleca badania II fazy, badania dawka–odpowiedź oraz badania potwierdzające III fazy, które powinny obejmować próbę podwójnie ślepa, okres obserwacji wyjściowej przed odczulaniem, monitorowanie wskaźnika objawów i leków w okresie ekspozycji na alergen. Wymagana jest odpowiednia liczebność grup badanych gwarantująca istotność statystyczną wyników. Należy udokumentować efekt wczesny, już po kilku miesiącach AIT, utrzymujący się w kolejnych latach leczenia i po jego zakończeniu oraz efekt profilaktyczny rozwoju astmy i nowych uczuleń. Jeżeli producent ubiega się o rejestrację szczepionki również u dzieci, powinien dołączyć do wniosku PIP, zaaprobowany przez Komitet Pediatryczny EMA [3]. Badania u dzieci można rozpocząć po potwierdzeniu skuteczności i bezpieczeństwa preparatu alergenowego u osób dorosłych.

KONSEKWENCJE NOWYCH WYTYCZNYCH DLA RYNKÓW FARMACEUTYCZNYCH

Odpowiednie wytyczne EMA zawierają opis dokumentacji klinicznej, jaką należy dołączyć do wniosku o rejestrację alergenów testowych. W badaniach należy ocenić czułość i swoistość preparatu diagnostycznego oraz potwierdzić bezpieczeństwo stosowania. Koszt badań dla pojedynczego alergenów wynosi ok. 1,5 mln euro dla każdej drogi podania. Opłaty rejestracyjne są bardzo zróżnicowane w poszczególnych krajach Unii Europejskiej (od 712 euro na Litwie do 55 000 euro we Włoszech, w Polsce 10 500 zł, tj. ok. 2400 euro). Ogółem zarejestrowanie panelu 18 alergenów wziewnych rekomendowanych do badań skринingowych przez GA²LEN kosztowałoby co najmniej 39,6 mln euro (27 mln za badania kliniczne, 12,6 mln za opłaty rejestracyjne) [8].

Utrzymanie już zarejestrowanych alergenów jest również kosztowne. Dobra praktyka wytwarzania wymaga prowadzenia badań dotyczących stabilności podczas całego okresu przechowywania próbek z co najmniej trzech serii ekstraktu dostarczanego na rynek. Koszt tych badań wynosi ok. 3500 euro rocznie dla każdej serii. Wytwórcy są też zobowiązani do monitorowania działań niepożądanych i składania okresowych raportów o bezpieczeństwie (*periodic safety update report* – PSUR). Koszt przygotowania raportu dla jednego alergenów wynosi ok. 10 000 euro. Po uzyskaniu rejestracji składa się go początkowo co 6 miesięcy, następnie co rok, a po 4 latach od zarejestrowania co 3 lata. Są to stałe koszty, zupełnie niezależne od wielkości sprzedaży danego alergenów. W efekcie rzadziej uczulające alergenów są wycofywane z rynku lub ich ceny są kilkakrotnie wyższe od alergenów częściej sprzedawanych. Rośnie zainteresowanie diagnostyką *in vitro*, która według różnych szacunków jest nawet 200–500% droższa od testów punktowych.

W praktyce omawiane regulacje doprowadziły do przerwy w dystrybucji niektórych produktów alergenowych, wycofania z rynku wielu alergenów diagnostycznych i terapeutycznych, przerwania niektórych projektów badań klinicznych (np. z alergenami rekombinowanymi brzozy i tymotki) oraz wydłużenia czasu rejestracji nowych szczepionek. Ze względów ekonomicznych producentom opłaca się rejestracja tylko kilku najczęściej uczulających alergenów, a z produkcji wycofywane są alergenów rzadziej uczulające, o mniejszym potencjale rynkowym. Prowadzi to do ograniczenia diagnostyki *in vivo* (testy skórne, prowokacje alergenowe), zmniejsza możliwości indywidualizacji terapii i promuje diagnostykę *in vitro*. Obserwowane zmiany budzą niepokój grup ekspertów, w tym wątpliwości natury etycznej (pozbawianie pacjentów dostępu do terapii, konieczność prowadzenia długoletnich badań w populacjach pediatrycznych z placebo przy znanym korzystnym wpływie AIT). Efektem są liczne komentarze i apele do Komisji Europejskiej o zmianę przepisów i odbiurokratyzowanie procedur [9, 10].

REFUNDACJA SZCZEPIONEK ALERGENOWYCH W POLSCE

Decyzje refundacyjne w Polsce są podejmowane na podstawie ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Szczepionki alergenowe refundowane są dostępne w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową. Wszystkie szczepionki znajdują się we wspólnych grupach limitowych: alergenów kurzu domowego w grupach 214.1 i 214.2, a alergenów pyłków roślin w grupach 214.3 oraz 214.4. Dopłata pacjenta do szczepionek alergenowych wynosi od 3,20 do 81,45 zł

(stan na styczeń 2018 r.). Lista leków refundowanych i dostępnych w aptece na receptę jest umieszczona w załączniku do obwieszczenia ministra zdrowia i jest aktualizowana co 2 miesiące.

INNE REGULACJE PRAWNE MAJĄCE ZNACZENIE W IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

Polskie regulacje prawne nakładają na personel medyczny obowiązek informowania i uzyskania świadomej zgody pacjenta na stosowane postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne. Zgodnie z *Ustawą o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta* z dnia 6 listopada 2008 roku (Dz. U. 2009 Nr 52 poz. 417), art. 18: „w przypadku metody leczenia lub diagnostyki stwarzających podwyższone ryzyko dla pacjenta zgodę wyraża się w formie pisemnej”. Artykuł 9: „Przed jej wyrażeniem pacjent ma prawo do informacji o rozpoznaniu, proponowanych oraz możliwych metodach diagnostycznych i leczniczych, dających się przewidzieć następstwach ich zastosowania lub zaniechania, wynikach leczenia oraz rokowaniu”. Podobne zapisy znajdują się w art. 31 *Ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentystry* z dnia 5 grudnia 1996 roku oraz art. 13 *Kodeksu etyki lekarskiej*. „Lekarz ma obowiązek poinformować pacjenta o dających się przewidzieć następstwach i powikłaniach planowanych czynności medycznych”. Przez typowe i najczęściej występujące powikłania ustawodawca rozumie następstwa, które zdarzają się statystycznie najczęściej i można je przewidzieć w świetle aktualnej wiedzy medycznej. „Wystąpienie negatywnych następstw i powikłań, których występowanie jest incydentalne lub następstw/powikłań, których nie da się przewidzieć w świetle aktualnej wiedzy medycznej, nie może być przedmiotem roszczeń ze strony pacjenta”. W przypadku pacjentów do 16. roku życia zgodę wyraża opiekun prawny. Po ukończeniu 16. roku życia zgoda musi zostać wyrażona zarówno przez pacjenta, jak i jego przedstawiciela ustawowego. W przypadku sprzeciwu decyzję może podjąć sąd rodzinny. Do informacji i wyrażenia zgody zaleca się wykorzystanie formularzy przygotowanych przez producentów szczepionek opisujących procedurę, przeciwwskazania, możliwe objawy uboczne i podstawowe zasady postępowania w trakcie AIT. Ogólny formularz zgody na wykonanie świadczenia zdrowotnego dostępny jest w Stanowisku Sekcji Immunoterapii PTA z 2015 r. [8].

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 18 października 2002 roku w sprawie wydawania z apteki produktów leczniczych i wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 183 poz. 1531) stanowi, że „osoba wydająca produkt leczniczy udziela osobie odbierającej produkt leczniczy informacji co do sposobu jego stosowania i przechowywania oraz

innych dotyczących działania farmakologicznego i ewentualnych interakcji, w które może on wchodzić”. W praktyce farmaceuta sprzedający szczepionkę powinien poinformować kupującego o szczególnych warunkach przechowywania i transportu oraz wydać termoizolacyjne opakowanie transportowe. Jeżeli nie dopełnił obowiązku i doszło do nieprawidłowego przechowywania szczepionki, pacjent może zwrócić szczepionkę do apteki i żądać zwrotu pieniędzy [11]. Lekarz lub pielęgniarka, którzy mają wykonać iniekcję, powinni upewnić się, czy preparat był przechowywany zgodnie z zaleceniami producenta. W razie braku pewności lub ewidentnego naruszenia zasad preparat alergenowy nie może być podany. Należy odebrać oświadczenie, w którym pacjent wyraża zgodę na szczepienie z użyciem produktu przechowywanego dotychczas w jego domu.

Ustawa z 27 września 2013 roku o zmianie ustawy *Prawo farmaceutyczne* (Dz. U. 2013 poz. 1245), dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z 15 grudnia 2010 roku zmieniająca w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej nr 1235/2010 oraz rozporządzenie wykonawcze Komisji Unii Europejskiej nr 520/2012 w sprawie działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii nakładają obowiązek zgłaszania działań niepożądanych produktów leczniczych. Działanie niepożądane według nowej definicji to każda reakcja na produkt leczniczy, która jest szkodliwa i niezamierzona. Nowe podtypy reakcji niepożądanych obejmują reakcje, które wynikają z błędnego stosowania (*medication error*), stosowanie we wskazaniach, które nie zostały zaaprobowane (*off-label use*), reakcje będące konsekwencją stosowania niezgodnego z przeznaczeniem (*misuse*), nadużywanie leku (*abuse*), przedawkowanie (*overdose*) oraz reakcje na lek stosowany w prawidłowy, zgodny ze wskazaniami sposób. Obowiązek zgłaszania mają lekarze, felczerzy, farmaceuci, diagnosty laboratoryjni, ratownicy medyczni i pielęgniarki. Reakcję niepożadaną można zgłosić do Urzędu Regulacji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [12] lub bezpośrednio do podmiotu odpowiedzialnego za obrót danym preparatem. Obecnie ustawodawca nie nakłada sankcji w przypadku niedopełnienia obowiązku zgłoszenia działań niepożądanych. Po nowelizacji z 2013 r. *Ustawy o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta* z 6 listopada 2008 r. prawo zgłoszenia działania niepożadanego ma również pacjent, jego przedstawiciel ustawowy lub opiekun faktyczny.

Zgodnie z nowymi regulacjami europejskimi podmiot odpowiedzialny za obrót danym preparatem ma też obowiązek monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych u kobiet w ciąży. Może się to wiązać

z kierowaniem do lekarzy próśb o zgłaszanie wszelkich sytuacji, gdy dany produkt został zastosowany u kobiety w ciąży, niezależnie od klasy bezpieczeństwa danego leku lub zasad postępowania medycznego (np. kontynuowanie dobrze tolerowanej AIT w okresie dawki podtrzymującej u kobiet w ciąży).

PODSUMOWANIE

Wprowadzone przez EMA nowe zalecenia dotyczące badań klinicznych w swojej immunoterapii (2006 r.) oraz jakości produktów alergenowych (2007 r.) spowodowały istotne trudności rejestracyjne dla producentów szczepionek alergenowych, związane między innymi z koniecznością prowadzenia nowych badań klinicznych dotyczących już wcześniej znanych i sprawdzonych alergenów i mieszanek alergenowych. Dodatkowym utrudnieniem było także wprowadzenie odrębnych wymagań dla rejestracji szczepionek alergenowych u dzieci.

Regulacje europejskie mają wpływ na dostępność leczniczych preparatów alergenowych w Polsce. Okresowo obserwuje się braki niektórych alergenów zarówno do testowania alergii, jak i leczenia odczulającego (np. alergen *Alternaria*, sierść psa).

Lecznicze preparaty alergenowe znajdujące się na liście refundacyjnej są dostępne dla pacjentów w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową. Leki do immunoterapii podjęzykowej są dostępne za odpłatnością w 100%.

Według danych IMS w 2016 r. sprzedaż produktów alergenowych do immunoterapii w Polsce wyniosła 280 000 opakowań, co stanowiło 73 opakowania na 10 000 osób. Jest to średni poziom europejski. Udział AIT stosowanej drogą podskórną wynosi 85%, a drogą podjęzykową – 15%.

Obecnie w Polsce odczulanych jest ok. 135 000 pacjentów na alergię wziewną i ok. 3000 chorych na jady owadów błonkoskrzydłych.

Według danych projektu „Mapy potrzeb zdrowotnych” w Polsce w 2014 r. w systemie Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) figurowało 634 świadczeniodawców, którzy objęli opieką alergologiczną 533 088 pacjentów. W tej grupie udzielono 1 923 288 porad i wykonano 492 888 skórnych testów alergologicznych.

Złożone zagadnienia praktyczne związane z regulacjami na rynku europejskim dotyczące produktów alergenowych przedstawiono szerzej w najnowszym opracowaniu Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej [13].

PODZIĘKOWANIE

Autorzy dziękują prof. dr. hab. Piotrowi Kunie oraz dr. hab. Andrzejowi Bożkowi za uwagi do tekstu.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 556-68.
- Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA²LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010; 65: 1525-30.
- Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (1 Suppl): S1-55.
- Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergol J Int* 2014; 23: 282-319.
- Musarra A, Bilo MB, Bonini S, et al. Consensus on Allergen Specific Immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013; 45 (3 Suppl.): 1-53.
- Dostępne na: <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/zdrowie-matki-i-dziecka/opieka-okoloporodowa/standard-opieki-okoloporodowej/> (6.08.2016).
- Dostępne na: <http://www.mz.gov.pl/system-ochrony-zdrowia/organizacja-ochrony-zdrowia/standardy-medyczne/> (6.08.2016).
- Jutel M, Gonerko P, Cichocka-Jarosz E, Samoliński B. Stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie prowadzenia alergenowo swoistej immunoterapii (AIT) u pacjentów zagrożonych wystąpieniem lub z rozpoznanymi chorobami na tle autoimmunizacji. *Allergol Pol* 2015; 2: 28-36.
- Cichocka-Jarosz E. Czy biurokracja ograniczy stosowanie immunoterapii alergenowej u dzieci? *Allergol Pol* 2016; 3: 56-60.
- Klimek L, Hammerbacher AS, Hellings PW, et al. The influence of European legislation on the use of diagnostic test allergens for nasal allergen provocation in routine care of patients with allergic rhinitis. *Rhinology* 2015; 53: 260-9.
- Informacja dotycząca warunków przechowywania i transportu szczepionek. Dostępna na: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/slajd?mr=m4&ms=1&ml=pl&mi=5&mx=0&mt=&my=5&ma=013749> (6.08.2016).
- Dostępna na: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze%C5%84stwa-lek%C3%B3w/zg%C5%82o%C5%9B-dzia%C5%82anie-niepo%C5%BC%C4%85dane-0>
- Bonertz A, Robert GC, Hoefnagel M, et al. Challenges in the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: a global perspective on the regulation of allergen products. *Allergy* 2018; 73: 64-76.