



Проблемы применения лекарственных препаратов «off label» в педиатрическом стационаре

А. Н.Грацианская¹, М.Н.Костылева^{1,2}, С.С.Постников^{1,2}, А.Е.Ермилин^{1,2}

¹ *Российский национальный исследовательский медицинский университет им.Н.И.Пирогова, кафедра клинической фармакологии лечебного факультета, Москва*

² *Российская детская клиническая больница, Москва*

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «РЕАЛЬНЫЙ ПУТЬ ОТ НАУЧНЫХ РАЗРАБОТОК ДО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ», РНИМУ им.Н.И.Пирогова, Москва, 2 ноября 2017 г.

Применение по инструкции

Применение изученного препарата с доказанной эффективностью и безопасностью:

- по разрешенным показаниям;
- у пациента соответствующего возраста (разрешенное для применения в педиатрии);
- в разрешенной (для детей) дозе;
- в разрешенном (для детей) режиме применения;
- в разрешенной (для детей) лекарственной форме;
- получив информированное согласие пациента (законного представителя ребенка).

“off label USE”- Вне инструкции

- Применение лекарства с медицинской целью вне соответствия с утвержденной государственными регулирующими органами инструкцией по медицинскому применению: по показанию, в лекарственной форме, режиме применения, в популяции пациентов, сведения о которых не содержит утвержденная на настоящий момент инструкция по медицинскому применению.**

Регулирование применения ЛС в педиатрической практике, США

- 1997 - Drug Administration Modernization Act (FDAMA)
- 2002 (2007) - Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)
- 2003 (2007) - Pediatric Research Equity Act (PREA)
- 2012 - Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) – утвердил BPCA и PREA в качестве постоянно действующих (не требующих переутверждения) законодательных документов
- Взаимодополняющие законодательные документы, регулирующие необходимость и условия проведения/отказа от проведения/отсрочки проведения КИ в педиатрии
- Благодаря введению этих актов в законодательство США, сведения о применении в педиатрии были внесены более, чем в 600 инструкций ЛС

*Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act July 2016
Status Report to Congress*

<https://www.fda.gov/downloads/scienceresearch/specialtopics/pediatrictherapeuticsresearch/ucm509815.pdf>

РЕГУЛИРОВАНИЕ В ЕС (1)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

2007

Регламент по регулированию лекарственных средств в педиатрии (Regulation EC № 1901/2006), Педиатрический комитет (Paediatric Committee — PDCO)

2008

Для получения разрешения на маркетинг заявитель обязаны включать в досье результаты КИ в соответствии с утвержденным планом ПИ или предоставить выданное ранее ЕМА решение о нецелесообразности или отсрочке проведения КИ в педиатрии.

РЕГУЛИРОВАНИЕ В ЕС (2)



2009

При подаче заявки на внесения изменений в инструкцию к применению, заявитель обязан включить результаты, полученные в ходе выполнения утвержденного плана ПИ, или предоставить решение ЕМА об отсрочке или нецелесообразности их проведения.

Информация, полученная в ходе выполнения ПИ, независимо от полученного результата, должна быть включена в инструкцию к препарату, а заявителю предоставляется дополнительный защитный сертификат на 6-месячный срок, или на 2 года, если препарат предназначен для лечения редких заболеваний.

«Off label» в зарубежной педиатрической практике

- Conroy S., Choonara I., Impicciatore P., et al. **Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries**, BMJ 2000; 320: 79-82
- Вывод: много off label, необходимы исследования в педиатрической популяции.
- L.Cuzzolin, A.Atzei ,V.Fanos **Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety Pages 703-718 | Expert Opin Drug Saf. 2006 Sep;5(5):703-18**
- Вывод: много, необходимы исследования
- García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, et al. **Off-label and unlicensed drug use: Results from a pilot study in a pediatric intensive care unit**. An Pediatr (Barc). 2017 Jan;86(1):28-36
- Вывод: много, необходимы исследования
- Gore R, Chugh PK, Tripathi CD, et al. **Pediatric Off-Label and Unlicensed Drug Use and Its Implications**. Curr Clin Pharmacol. 2017;12(1):18-25
- Вывод: много, необходимы исследования

ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ «OFF-LABEL» НАЗНАЧЕНИЙ В ПЕДИАТРИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ (Е.Ю. Пастернак, С.В.Горина, 2012)

- **Цель**

- Установить частоту и проанализировать «off-label» назначения в крупном многопрофильном педиатрическом стационаре г.Москвы.

- **Материалы и методы**

- В течение одного месяца проведена оценка всех лекарственных назначений в 4-х отделениях (гастроэнтерология, нефрология, рентгенохирургия, пересадка почки).
- Для установления «off-label» использовались утвержденные на территории РФ инструкции по медицинскому применению (<http://grls.rosminzdrav.ru/>).

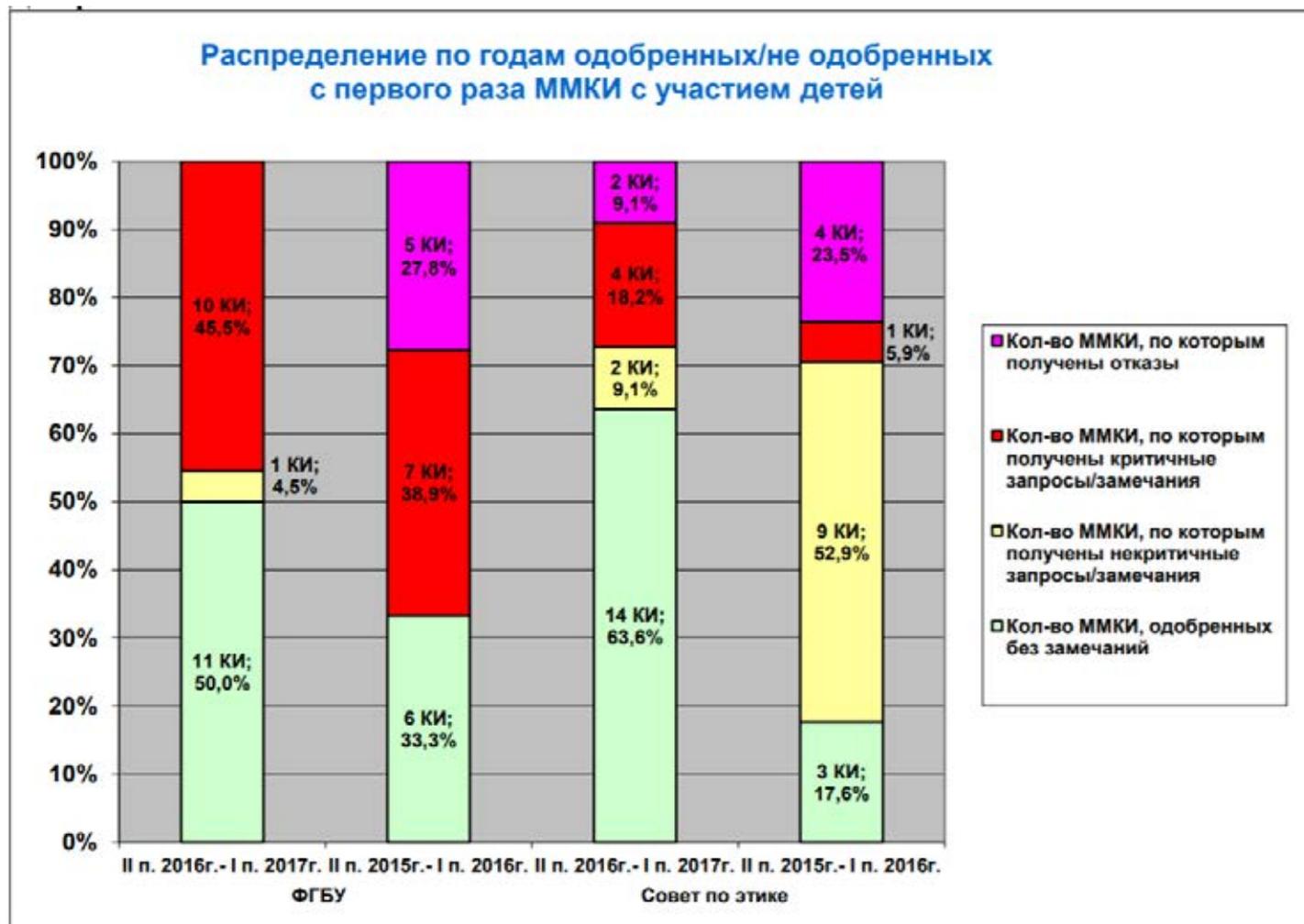
- **Результаты**

- 101 и/б, 320 лекарственных назначений.
- В 50 (50/101; 49.5%) и/б выявлены «off-label» назначения, в 27и/б – одновременно 2 «off-label» назначений и более.
- Всего 29.4% «off-label» (94/320), из них: гастроэнтерология 16,7% (5/30), нефрология 51,7% (15/29), рентгенохирургия 26.7% (4/15), пересадка почки 96,3% (26/27).
- 91.5% (86/94) - «off-label» по возрасту; 8.5% (8/94) – по показаниям.

Причины недостаточного количества клинических исследований в педиатрии

- **Небольшой «прирост» рынка после регистрации ЛС для детей**
- **Негативное отношение общества к педиатрическим исследованиям, трудность набора пациентов**
- **Более жесткие требования относительно методологии и этики**
- **Высокая стоимость и длительность педиатрических исследований**

Клинические исследования с участием детей в РФ



Юридические аспекты применения «off label» в РФ

- Законодательство РФ не оперирует термином «off label use» или его аналогом и не содержит прямого запрета на применение лекарственных препаратов способами и в случаях, не предусмотренных инструкцией производителя по применению.
- Возмещение вреда, причиненного здоровью граждан вследствие применения лекарственных препаратов, осуществляется в соответствии с законодательством Российской Федерации (*ч. 3 ст. 69 Федерального закона РФ № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» (в ред. от 3.07.2016)*).

Возможные исходы применения «off label»

- **Непрогнозируемое изменение эффективности, поскольку ребенок – не просто уменьшенный взрослый**
- **Увеличение риска развития нежелательных реакций**



Юридические аспекты применения «off label» в РФ

За причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности, совершенное вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей, предусмотрено наказание в виде ограничения свободы на срок до четырех лет, либо принудительных работ на срок до одного года с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до трех лет или без такового, либо лишение свободы на срок до одного года с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до трех лет или без такового.

- *Гл. ч. 2 ст. 118 Уголовного кодекса РФ*

Юридические аспекты применения «off label» в РФ

- «...Использование препаратов вне инструкции незаконно в любом случае,мнение специалистов Росздравнадзора однозначное - при регистрации лекарственного препарата проходит регистрацию и инструкция по его применению, и поэтому **любое отклонение от инструкции будет при возникновении последствий служить основанием для наступления юридической ответственности.** И даже согласие, которое берут у пациентов на использование таких препаратов, значить не будет ничего. **Значимым здесь является только тот факт, почему не соблюдалась инструкция, на каком основании».**

*И. Калиновский, «Безвыходность оф-лейбл», Медицинский вестник 10.10.2016
<https://www.medvestnik.ru/content/articles/Bezvyhodnost-of-leibl.html>*

Регулирование «Off label» назначений в РДКБ

- При назначении пациентам к индивидуальному применению по жизненным показаниям лекарственных препаратов по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению (off-label-use) (с нарушением показаний, пути введения, дозировки, возрастных ограничений и пр.) **при отсутствии разрешенной альтернативы оформлять следующие документы:**
- **Протокол консилиума врачей** по назначению препарата по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению (off-label-use) **в 2-х экземплярах, один из которых выдается на руки законному представителю пациента, другой клеивается в медицинскую карту пациента.**
- **Информированное добровольное согласие законного представителя** пациента в возрасте до 18 лет на применение в схеме лечения лекарственного препарата по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению (off-label-use) **в 2-х экземплярах, один из которых выдается на руки законному представителю пациента, другой клеивается в медицинскую карту пациента.**
- **Заключение врачебной комиссии** ФГБУ «РДКБ» о назначении лекарственного препарата по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению (off-label-use) **в 2-х экземплярах, один из которых выдается на руки законному представителю пациента, другой архивируется секретарем комиссии.** Решение врачебной комиссии вносится в медицинскую карту пациента и в журнал.

Регулирование «Off label» в РДКБ: консилиум

71

▪ ПРОТОКОЛ КОНСИЛИУМА ВРАЧЕЙ¶
от (указать дату)¶

▪ На использование лекарственного средства¶
по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению (off-label use).¶

¶

¶

Консилиум врачей в составе: зам. главного врача по медицинской части <ФИО>, зав. отделением <название отделения> <ФИО>, лечащего врача <ФИО>, врачей отделения <ФИО>,, клинического фармаколога <ФИО>, рассмотрел вопрос о необходимости назначения препарата <название препарата> пациенту <ФИО>, д.р., <диагноз>.¶

В настоящее время пациент находится в состоянии <сведения о течении заболевания пациента, состоянии пациента на момент проведения консилиума, включая интерпретацию клинических данных, результатов лабораторно-инструментального обследования, а также иных методов исследования>.¶

Консилиум пришел к выводу, что наблюдающееся прогрессирование заболевания может создать угрозу жизни пациента, а возможности стандартной (предшествующей) терапии <предшествующая терапия> к настоящему моменту исчерпаны.¶

Учитывая состояние пациента, неэффективность (отсутствие стандартного лечения, непереносимость) предшествующей терапии и наличие данных по эффективности применения препарата <название препарата> у детей с <диагнозом>, (собственный опыт отделения, данные зарубежных исследований — указывать при наличии) консилиум врачей решил рекомендовать применение препарата <название препарата>, <путь введения, доза, кратность, продолжительность лечения> пациенту <ФИО> по жизненным показаниям.¶

¶

¶

Ф.И.О., подписи участников консилиума:¶

Регулирование «Off label» РДКБ: Согласие (1)

Информированное добровольное согласие¶ на проведение терапии препаратом (название препарата по МНН и ТН)¶ по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению (off-label-use).¶

¶

Я, _____,
проинформирован(а) о существовании заболевания (название заболевания), которым страдает мой ребенок.
При этом заболевании (описать на понятном языке, без сложной медицинской терминологии
заболевание и почему считаете нужным применить препарат). Подписывая данный документ, я
даю согласие на проведение терапии препаратом (указать название), который относится к классу
(указать название класса препаратов), применяющихся для лечения (указать заболевание).¶

Я информирован(а) о том, что данный препарат имеет следующие ограничения для применения у детей
(указать какие ограничения согласно «Инструкции по применению» конкретного препарата).
Препарат (указать название) разрешен для лечения того заболевания, которым страдает мой ребенок
у взрослых, а также у детей (иногда бывает разрешен к применению у детей в США и/или в странах
Европы, а в России не разрешен – в таком случае обязательно указать). Я информирован(а) о
накопленном в отделении (указать отделение) опыте лечения детей с указанной патологией (если
такой опыт имеется), о применении препарата (название) в течение длительного времени.¶

Я информирован(а) лечащим врачом о том, что в процессе лечения могут развиваться побочные
эффекты, наиболее частыми из которых являются:¶

- → ¶
- → ¶

Я информирован(а) о том, что в редких случаях могут развиваться ¶

- → ¶

Могут быть другие побочные эффекты, о которых пока не известно.¶

Я обязуюсь сообщать лечащему врачу обо всех побочных эффектах и изменениях в состоянии,
развившихся во время лечения.¶

Я информирован(а) о том, что я имею право отказаться от лечения препаратом в любое время, о чем
обязуюсь уведомить лечащего врача в течение суток.¶

Я информирован(а) о планируемой дозе препарата, схеме лечения и ожидаемых результатах терапии.¶

Регулирование «Off label» РДКБ: Согласие (2)

Я обязуюсь сообщать лечащему врачу обо всех побочных эффектах и изменениях..... в состоянии, развившихся во время лечения. ¶

Я информирован(а) о том, что я имею право отказаться от лечения препаратом в любое время, о чем обязуюсь уведомить лечащего врача в течение суток. ¶

Я информирован(а) о планируемой дозе препарата, схеме лечения и ожидаемых результатах терапии. ¶

Я информирован(а) о том, что отказ от лечения препаратом (название) не повлечет за собой никаких отрицательных последствий со стороны медицинского персонала (то есть не ухудшит отношения лечащего врача к моему ребенку и не повлияет на оказание моему ребенку медицинской помощи). ¶

Я информирован(а) о возможности альтернативного лечения (указать заболевание), его преимуществах и недостатках. ¶

Моя подпись под данным согласием означает, что я текст данного согласия прочитал(а), в нем мне все понятно, на все вопросы я получил(а) удовлетворившие меня ответы, с предложенным планом лечения согласна(сен). Я понимаю также, что данное согласие не перекладывает на меня ответственность за лечение моего ребенка. ¶

¶
¶
Число...../...../..... Подпись _____ ¶

¶
¶
Подпись лечащего врача _____ /..... /, ¶

¶
Подпись заведующего отделением _____ /..... /, ¶

¶

БРИТАНСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФОРМУЛЯР ДЛЯ ДЕТЕЙ

6.2.1 Thyroid hormones

Thyroid hormones are used in hypothyroidism (juvenile myxoedema), and also in diffuse non-toxic goitre, congenital or neonatal hypothyroidism, and Hashimoto's thyroiditis (lymphadenoid goitre). Neonatal hypothyroidism requires prompt treatment for normal development.

Levothyroxine sodium (thyroxine sodium) is the treatment of choice for therapy.

Doses for congenital hypothyroidism and juvenile myxoedema should be adjusted according to clinical response, growth assessment and thyroid-stimulating hormone.

Liothyronine sodium has a similar action to levothyroxine but is more rapidly metabolised and has a more rapid effect; 20–25 micrograms is approximately equivalent to 100 micrograms of levothyroxine. Its effects develop after a few hours and disappear within 24 to 48 hours of discontinuing treatment. It may be used in severe hypothyroid states when a rapid response is desired.

Liothyronine by intravenous injection is the treatment of choice in hypothyroid coma. Adjunctive therapy includes intravenous fluids, hydrocortisone, and treatment of infection; assisted ventilation is often required.

Показания

6

Endocrine

Новорожденные

Дети от 1мес до 12лет

Рекомендуемая лекарственная форма



LEVOTHYROXINE SODIUM (Thyroxine sodium)

Cautions panhypopituitarism or predisposition to adrenal insufficiency (initiate corticosteroid therapy before starting levothyroxine), cardiovascular disorders (pre-therapy ECG may be valuable), longstanding hypothyroidism, diabetes insipidus, diabetes mellitus (dose of antidiabetic drugs including insulin may need to be increased); **interactions:** Appendix 1 (thyroid hormones)

Pregnancy dose adjustment may be necessary, monitor maternal serum thyrotrophin

Breast-feeding minimal amount present in breast milk; unlikely to affect tests for neonatal hypothyroidism

Contra-indications thyrotoxicosis

Side-effects usually at excessive dosage (see Initial Dosage above) include anginal pain, arrhythmias, palpitation, skeletal muscle cramps, tachycardia, diarrhoea, vomiting, tremors, restlessness, excitability, insomnia, headache, flushing, sweating, fever, heat intolerance, excessive loss of weight and muscular weakness

Indication and dose

Hypothyroidism (in cardiac disease reduce dose to 50% and increase more slowly)

• By mouth

Neonate initially 10 micrograms/kg once daily, adjusted in steps of 5 micrograms/kg every 2–4 weeks or as necessary; usual dose 25–37.5 micrograms daily

Child 1 month–12 years initially 5–10 micrograms/kg once daily adjusted in steps of 25 micrograms daily every 2–4 weeks until metabolism normalised

Child 12–18 years initially 50–100 micrograms once daily adjusted in steps of 50 micrograms daily every 3–4 weeks until metabolism normalised; usual dose 100–200 micrograms daily

Levothyroxine (Non-proprietary) (POM)

Tablets, levothyroxine sodium 25 micrograms, net price 28-tab pack = 85p; 50 micrograms, 28-tab pack = 57p; 100 micrograms, 28-tab pack = 86p

Brands include *Eltroxin*®
Liquid preparations available from specialist importing companies

■ Extemporaneous formulations available see Extemporaneous Preparations, p. 8

Note Bioavailability may vary in extemporaneous preparations

Предостережения

Противопоказания и побочные эффекты

МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВ (ФАРМАКОНАДЗОР)

- Система спонтанных сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях ЛС в РДКБ действует с 2006г.



Возможные перспективы

- **Введение обязательной регистрации детской формы ЛС при регистрации препарата на территории РФ, если таковая уже имеется в странах ЕС и/или США.**
- **Внедрение в практику педиатров навыков и условий использования зарубежных источников информации об эффективности и безопасности ЛС у детей (BNF, Rxlist и др.).**
- **Усиление контроля инициативных (академических, диссертационных научных исследований) с участием детей.**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

