



MATERIALELE CONFERINȚEI

științifice cu participare internațională

„FARMACIA ETICĂ: ISTORIE, REALITĂȚI ȘI PERSPECTIVE”

dedicată memoriei **Vasile Procopișin** –

Patriarhul farmaciei Moldave, doctor habilitat în

științe farmaceutice, profesor universitar și

Nadejda Ciobanu, doctor în științe farmaceutice,

conferențiar universitar

Chișinău 19-21 aprilie 2018

CONFERINȚA

organiată de
Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”

sub patronatul
**Universității de Stat de Medicină și Farmacie
”Nicolae Testemițanu”
Facultății de Farmacie**

cu suportul
Asociației Farmaciștilor din Republica Moldova

"Farmacia etică: istorie, realități și perspective", conferință științifică cu participare internațională (2018 ; Chișinău). Conferința științifică cu participare internațională "Farmacia etică: istorie, realități și perspective" : dedicată memoriei Vasile Procopișin - Patriarhul farmaciei Moldave, doctor habilitat în științe farmaceutice, profesor universitar și Nadejda Ciobanu, doctor în științe farmaceutice, conferențiar universitar,

Chișinău 19-21 aprilie 2018. - [Chișinău] : S. n., 2018 (Tipogr. "Imprint Star"). - 267 p. : fig., tab.

Antetit.: Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Fac. de Farmacie, Catedra de Farmacie Soc. "Vasile Procopișin". - Texte : lb. rom., engl. - Rez.: lb. rom., engl. - Referințe bibliogr. la sfârșitul art. - 100 ex.

ISBN 978-9975-3159-5-1.

615:378.661(478-25)(082)=135.1=111

F 23

UNELE ASPECTE ALE UTILIZĂRII
MEDICAMENTELOR OFF-LABEL LA COPII

Svetlana ȘCETININA*, Lucia SÎBII, Maria RAȚĂ

Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

146

Autor corespondent*: svetlana.sctinina@usmf.md

Rezumat

Utilizarea largă a medicamentelor off-label în pediatrie rămâne o problemă reală a sănătății publice practice globale. În articol sunt analizate rezultatele cercetărilor științifice din lume în ultimii ani, care caracterizează amploarea și structura prescrierii off-label a medicamentelor în instituțiile pediatrice de diferite profiluri. Sunt analizate actele normative internaționale și naționale în domeniul utilizării nereglementate a medicamentelor pentru copii. Se demonstrează că în o astfel de practică de tratament crește riscul reacțiilor adverse. Sunt indicate recomandări destinate să asigure o utilizare mai sigură a medicamentelor pentru copii.

Abstract

SOME ASPECTS OF USING OFF-LABEL DRUG IN CHILDREN

The widespread «off-label» drug use and the prescribing of unlicensed medicines in pediatric practice is a major health problem. The article analyzes the results of scientific research worldwide in recent years, which characterizes the extent and structure of off-label prescribing of medicines in pediatric institutions of different profiles. International and national normative acts in the field of unregulated use of medicines for children are analyzed. It shows that this practice increases the risk of treatment side effects. Indicated recommendations designed to ensure the safe use of medicines in children.

Introducere.

Prescrierea medicamentelor cu încălcarea recomandărilor din instrucțiunile medicale oficial aprobate de producător este o problemă stringentă în sistemul de sănătate mondial. În practica internațională pentru a descrie acest fenomen este utilizat pe scară largă termenul „*off-label drug use*”, definiția dată de Administrația SUA pentru Alimentație și Medicamente (FDA) în 1997[18], care implică utilizarea unui medicament pentru o indicație, într-o grupă de vârstă, doză sau cale de administrare neaprobată și neasumata de producător în prospect. Printre prescripțiile off-label în practica clinica de cele mai multe ori putem deosebi utilizarea medicamentului în grupul de vârstă a pacientului pentru care acest medicament nu este permis pentru utilizare; sau când forma farmaceutică, doza, calea de administrare nu

corespunde cerințelor; sau atunci când produsul medicamentos nu are indicație pentru o anumită boală, pentru care se utilizează. Utilizarea medicamentelor neautorizate sau cu indicații off-label în tratarea copiilor este o practică comună atât în spitale cât și în condiții de ambulator. Această problemă provine de la faptul că cercetarea pentru stabilirea eficacității și siguranței medicamentelor la copii nu a fost efectuată din cauza unor probleme de natură etică, din cauza dificultăților logistice, financiare și juridice. Lipsa datelor referitoare la siguranța, eficacitatea și la dozele folosite în medicamentele utilizate la copii a generat rezultate nesatisfăcătoare în tratamentul pacienților pediatrici.

Conform datelor OMS majoritatea medicamentelor (50%-90% în funcție de aria terapeutică) nefiind testate și evaluate, deci sunt neautorizate pentru populația pediatrică [17].

Scopul lucrării este evaluarea situației existente a utilizării medicamentelor off-label în practica pediatrică mondială și națională și căile de ameliorare a situației existente.

Material și metode.

Studiul direcțiilor de dezvoltare în domeniul utilizării medicamentelor off-label prin prisma recomandărilor OMS și EMA ; analiza situației existente în lume și în Republica Moldova.

Rezultate.

Nivelul expunerii la medicamente prescrise off-label este important la toate vârstele, însă ca rată cea mai mare este în copilăria timpurie.

Potrivit experților OMS, pentru 75% din bolile copilăriei de astăzi nu există medicamente pediatrice speciale [17]. Pentru comparație: în 2006, Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a înregistrat 2593 medicamente pentru adulți și 21 pentru copii [14].

În condiții obișnuite copiii sunt excluși din studiile clinice privind moleculele noi cu efect terapeutic. Cu toate acestea, atunci când medicamentul este aprobat pentru comercializare de către autorități, este doar o chestiune de timp înainte, ca medicii să utilizeze medicamentul la pacienții pediatrici. S-a dovedit că practica de prescriere la copii medicamente cu indicații off-label se regăsește la aproximativ 50% dintre toți medicii. S-a demonstrat că până la 80% dintre prescripțiile pentru copii în spital și în practica generală sunt folosite medicamente off-label [6]. Pe de o parte, fără această variantă copilul suferind ar putea fi lipsit de șansa de a fi tratat, pe de altă parte administrarea tratamentului neaprobat ar putea duce la efecte neașteptate, nocive și aducând medicului acuză de malpraxis.

Apare astfel necesitatea imperioasă de a studia indicațiile medicamentelor la populația pediatrică, deoarece datele obținute de la adulți nu pot fi aplicate la copii. Copilul nu este un adult în miniatură; creșterea și dezvoltarea este însoțită

de particularități metabolice pe etape de vârstă. Întrucât multe medicamente sunt fără indicații de dozaj aprobate pentru utilizarea pediatrică, în practică se folosesc doze reduse față de cele folosite la adulți. De obicei, scalarea în jos de la dozele de adult, folosind greutatea (mg/kg), duce la o doză prea mare sau prea mică pentru sugari și copii, eliminarea medicamentelor nu se schimbă direct proporțional cu greutatea, dar prin particularități farmacocinetice și farmacodinamice. Factorii cum ar fi înălțimea, suprafața, organogeneza, dezvoltarea enzimelor legarea medicamentelor de elementele din plasmă și țesut, dezvoltarea creierului, dezvoltarea fiziologică și funcțională a organismului, precum și aspectele psihosociale trebuie luate în considerare în dezvoltarea de noi medicamente pentru copii.

Lipsa studiilor clinice controlate în pediatrie conduce la faptul că multe medicamente ineficiente sau chiar periculoase sunt utilizate la copii mai devreme decât eficacitatea lor și siguranța a fost evaluată în studii randomizate. În legătură cu cele de mai sus, în ultimii ani în lume s-au înregistrat schimbări semnificative în legislația în domeniul cercetării medicamentelor pediatrice. În 2007, OMS recunoscând deficitul de medicamente pentru copii, a adoptat Rezoluția „Cele mai bune medicamente pentru copii”, această Rezoluție a fost elaborată cu scopul de a studia măsurile în vederea producerii medicamentelor pentru copii și îmbunătățirii cunoștințelor despre calitatea eficacitatea și inofensivitatea medicamentelor pediatrice [11].

Insuficiența de medicamente și reacțiile adverse ale medicamentelor ne aprobate pentru copii au determinat autoritățile UE să decidă introducerea unui sistem de dezvoltare a medicamentelor pediatrice. La 12 decembrie 2006 Parlamentul European a adoptat Regulamentul Pediatric nr. 1901/2006, care a intrat în vigoare în Uniunea Europeană (UE) la 26 ianuarie 2007. Obiectivul său este de a îmbunătăți sănătatea copiilor în Europa prin facilitarea dezvoltării și disponibilității medicamentelor pentru copiii cu vârste între 0 și 18 ani [1].

Directiva Uniunii Europene privind medicamentele pentru copii este, în multe privințe, similară cu Legea privind desfășurarea cercetării științifice în pediatrie adoptată de Senatul SUA în iulie 2003 ce obligă Administrația pentru Alimente și Medicamente (The Food and Drug Administration –FDA) să impună pe producători de medicamente să efectueze studii clinice care implică copii; să stabilească protocoale pentru prescrierea și utilizarea medicamentelor în pediatrie [18].

Regulamentul 1901/2006 a modificat modul de reglementare pentru medicamentele pediatrice în Europa. Principalul său impact a fost crearea în cadrul Agenției Europene pentru Medicamente (European Medicines Agency – EMA) Comitetului Pediatric (PDCO), care este responsabil de coordonarea activității Agenției în domeniul medicamentelor pentru copii. Principalul rol al PDCO este acela de a determina studiile pe care trebuie să le efectueze

întreprinderile asupra copiilor în cadrul planurilor de investigație pediatrică (PIP) [1].

Decizia prevede o obligație fundamentală de a efectua studii clinice pediatrice cu privire la toate medicamentele cu substanțe active noi precum și medicamente pentru care au fost depuse cereri de înregistrare a noilor indicații, doze și / sau forme de dozare. Pentru toate aceste medicamente, companiile trebuie să prezinte împreună cu alte documente a dosarului programele de cercetare PIP care urmează să fie aprobate de comitetul Pediatric [1].

Numărul studiilor clinice în unele țări ale lumii în care au fost implicați copii (august 2007 – decembrie 2012) sunt redată în figurile 1 și 2 [16].



Figura 1. Studii clinice în unele țări ale lumii în care au fost implicați copii în perioada august 2007 – decembrie 2012

În octombrie 2017, Comisia Europeană a publicat un raport pe zece ani privind punerea în aplicare a Regulamentul 1901/2006, în care se indică faptul că în anii 2007-2016, peste 260 de medicamente noi pentru utilizare de către copii au fost autorizate în UE. Cifrele indică faptul că regulamentul a avut un impact substanțial asupra dezvoltării pozitive a problemei cu privire la medicamentele pediatrice în EU.

Raportul arată o creștere a numărului de medicamente pentru copii în multe zone terapeutice în ultimii zece ani, în special în domeniul reumatologiei și a bolilor infecțioase. Cu toate acestea, s-au înregistrat progrese mici în cazul bolilor care afectează numai copiii sau în care boala prezintă diferențe biologice între adulți și copii, în special bolile rare [14].

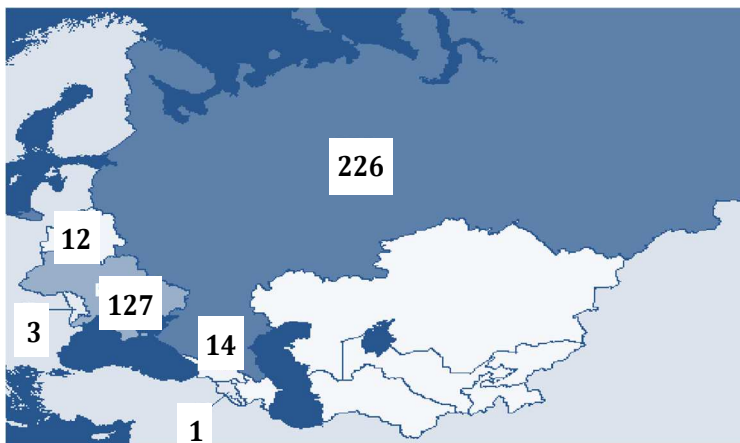


Figura 2. Studii clinice în unele țări ale lumii în care au fost implicați copii în perioada august 2007 – decembrie 2012 (Rusia – 226, Ucraina – 127, Georgia – 14, Belarusia – 12, Moldova – 3, Armenia – 1)

OMS în martie 2017 a elaborat și editat ediția a 6 a modelului Listei Medicamentelor Esențiale pentru Copii (6th WHO Model List of Essential Medicines for Children (March 2017) [15]. Republica Moldova nu dispune de o astfel de listă aprobată de medicamente esențiale pentru copii și nu are un program, ce ar stimula înregistrarea medicamentelor pentru copii, fiind un impact negativ în utilizarea medicamentelor în practica pediatrică. Conform unei analize din 2006 cota parte a medicamentelor pediatrice din tot volumul de medicamente înregistrate a constituit 4,5% iar în 2017-4,95%, putem face concluzia că o mare majoritate de medicamente în Republica Moldova se folosesc în pediatrie off-label. În Republica Moldova există 2 acte normative ce conțin cerințe față de medicamentele pediatrice, acestea sunt Ordinul MS RM nr. 739 din 23.07.2012 „Cu privire la reglementarea autorizării produselor medicamentoase de uz uman și introducerea modificărilor postautorizare”, în compartimentul posologie și mod de administrare la adulți se cere în măsura în care este necesar și informația la copii [2] și Ordinul MS RM nr. 62 din 08.05.2012 „Cu privire la aprobarea cerințelor privind structura instrucțiunii pentru, administrare, etichetarea ambalajului primar și secundar al medicamentelor de uz uman și expertiza lor”[3], în el sunt expuse cerințe: 1) instrucțiunea pentru administrare în compartimentul doze și mod de administrare să fie menționat, dacă medicamentul este indicat pentru copii și adolescenți; 2) să fie recomandări de doze pentru fiecare dintre subgrupurile relevante.

Frecvența și structura prescripțiilor off-label a medicamentelor pentru copii

Recomandările medicamentelor cu indicația off-label pentru tratamentul copiilor este un fenomen pe larg răspândit, prezent în diferite secții de pediatrie ale multor țări. În Europa, doar 35% dintre medicamentele

autorizate sunt destinate copiilor. Dintre medicamentele destinate copiilor cel mai des folosite sunt cele aplicate în tratamentul afecțiunilor respiratorii (30%), dermatologice (12%) și antiinfecțioase (28%) [6].

Pentru a identifica utilizarea medicamentelor off-label savantul L.Lindell-Osuagwu și coautorii au studiat prescripțiile pediatriilor în unitatea de terapie intensivă a nou-născuților în spitalului universitar Kuopio (Finlanda) timp de 2 săptămâni în aprilie – mai an. 2011. Indicațiile off-label au constituit 79%. Rezultatele obținute au fost comparate cu datele din 2001, pe același număr de pacienți pediatrici (119), pentru care cota prescrierii medicamentelor off-label a constituit 58%, iar în 2011 a constituit cu 21% mai mult decât în 2001, în plus numărul prescripțiilor off-label la nou născuți a crescut considerabil – cu 51% în 2011, în comparație cu 22% în 2001. În trei secții din Finlanda (Unitatea de Terapie Intensivă Neonatală, secție de Pediatrie Generală și de Chirurgie Pediatrică) un studiu efectuat în anul 2011a arătat faptul că 76% dintre copii care primesc tratament au avut o prescripție de cel puțin un medicament cu indicație off-label și frecvența 91% în secția de Chirurgie Infanta [7].

Un studiu care a antrenat un număr mare de medici în Franța a arătat că 33% dintre prescripții pentru copii erau medicamente off-label. Un procent de 56% dintre pacienți pediatrici au primit una sau mai multe prescripții cu indicații off-label. În Marea Britanie, Turner (2008) a arătat că în 25% dintre prescripții din Spital Regional de Copiii au fost incluse medicamente cu indicații off-label. În 365 dintre cazurile internate, pacienții minori au primit unul sau mai multe tratamente cu medicamente off-label [5].

În SUA în perioada anului 2004 din cei 355409 de pacienți de vârstă până la 18 ani spitalizați 297592 (78,7%) au primit cel puțin o indicație off-label. Cheltuielile pentru aceste preparate au constituit 270275840 dolari, ce corespunde 40,5% din toate cheltuielile [4].

Conform datelor F.Saullo și coautorilor din 85 de pediatri din regiunea Colabria Italia, 88% au menționat că nu au acces la informația despre raportul beneficii-risc în prescrierea și utilizarea medicamentelor off-label la copii, dar în același timp 40% din ei des folosesc practica indicației medicamentelor off-label la copii [8].

Rezultate similare sunt ilustrate în studiul efectuat în Germania (anii 2003-2006). În această perioadă din 8899 copii incluși în studiu, 3610 (40,56%) au primit 3802 indicații de medicamente off-label [4].

În Olanda, un studiu de cohortă efectuat în a. 2011 în secția de pediatrie a unui spital general a relevat faptul că 92% dintre pacienți au primit unul sau mai multe prescripții cu medicamente off-label, iar aceste proporții au fost semnificativ mai mari la copii sub vârsta de 6 luni decât la copii mai mari.

În secțiile de pediatrie a două spitale din Israel peste 80% din totalul pacienților au primit medicamente off-label [9].

Studiile internaționale au arătat grade similare de prescriere a medicamentelor neautorizate cu indicația off-label, cel mai vulnerabil grup pediatric este reprezentat de nou-născuți și sugari grav bolnavi, având cea mai mare rată de expunere la medicamente insuficient documentate cu privire la eficacitate, siguranță și dozare; această situație subliniază încă o dată necesitatea existenței unor studii clinice la aceste grupe de vârstă ajungând peste 90% [12].

În Moldova nu există nici un studiu amplu cu privire la frecvența indicațiilor off-label la copii nici în condiții de spital, nici de ambulator.

Pentru a evalua situația existentă în domeniul prescrierii și utilizării medicamentelor off-label la copii în condiții de ambulator, s-a efectuat un sondaj a farmaciștilor ce lucrează la prima masă. În sondaj au participat în total 65 de farmaciști. 76% de respondenți au confirmat că des se confruntă cu cazuri când copiilor se prescriu medicamente ce nu corespund vârstei, dozei, formei medicamentoase pediatrice, iar 90% au afirmat că în RM nu sunt înregistrate suficiente medicamente pentru copii în doze, forme adecvate pediatrice și chiar lipsesc complet pentru unele maladii.

Conform sondajului efectuat s-a stabilit că în cele mai dese cazuri medicamentele off-label se prescriu la copii în condiții de ambulator încălcând indicația de vârstă admisibilă. Ca exemplu: Sirop Paracetamol 120mg/5ml 100ml, Sirop Ibuprofen 100mg/5ml-100ml se prescriu la copii cu vârsta și până la 3 luni, Sirop Ambroxol 15mg/5ml -100ml și până la 1 an, Tab. Suprastin 25mg N.20 și până la o lună, picături Zyrtec 10mg/1ml se prescriu copiilor și până la doi ani, Picături Canephron 100ml și tab. Cinnarizin 25mg N 50 se prescriu copiilor și mai mici de 12 ani, etc. Al doilea segment de utilizare a medicamentelor off-label este necorespunderea formei medicamentoase și dozei pentru vârsta dată. Ca exemplu: Tab. Suprastin 25mg N.20 se admite la copii de la o lună și este egală cu ¼ din comprimat, Verospiron 25mg N 20, doza inițială nictemerală la copii constituie 1-3 mg/kg masă corporală/zi, în una sau două prize, comprimata va trebui divizată în 10-5 părți pentru copii mici, Caps. Kreon 10000 N.20 în prospectul medicamentului este indicat că doza inițială uzuală la copii cu vârsta sub 4 ani este de 1000 unități de lipază/kg la o masă, pentru copii cu masa de 5kg va fi ½ din capsulă, capsula nu poate fi înghițită de copilul care are 1-3 ani nevorbind de sugari, aceeași problemă este și cu antibioticele injectabile pentru copii, doze adecvate vârstei copilului nu sunt în RM, și se recurge la divizarea dozelor predestinate pentru adulți.

Acțiunea farmacologică, doza terapeutică, modul de administrare, dispozitivul de administrare, corelate cu vârsta sunt criteriile științifice care trebuie îndeplinite de aceste forme farmaceutice pentru ca medicamentele de uz pediatric să fie sigure și eficiente.

Concluzii.

1. Utilizarea medicamentelor la copii cu indicația off-label este un fenomen larg răspândit în lume.
2. Rezoluția OMS „Cele mai bune medicamente pentru copii” și Regulamentul Pediatric 1901/2006 au stimulat dezvoltarea formelor farmaceutice și ghidurilor pediatrice.
3. Progresul în tratamentul copiilor de astăzi nu poate fi realizat fără efectuarea de studii clinice controlate în care este necesară evaluarea eficacității și siguranței medicamentelor în practica pediatrică.
4. De asemenea, este necesar să se extindă sistemul de farmacovigilență din Republica Moldova și în domeniul controlului prescripțiilor off-label în practica pediatrică.
5. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale și Agenția medicamentului și Dispozitivelor Medicale trebuie să contribuie la elaborarea și aprobarea Listei Medicamentelor Esențiale pentru Copii și editarea unui Ghid Farmacoterapeutic Pediatric, ce ar contribui la micșorarea riscurilor în tratamentul medicamentos a copiilor.

Cuvinte cheie: off-label, copii, cercetări clinice, reacții adverse.

Bibliografie

1. Regulation (EC) No. 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 amending Regulation No. 1901/2006 on medicinal products for pediatric use.
2. Ordinul MS al RM nr.739 din 23.07.2012 „Cu privire la reglementarea autorizării produselor medicamentoase de uz uman și introducerea modificărilor postautorizare”.
3. Ordinul MS al RM nr.62 din 08.05.2012 „Cu privire la aprobarea cerințelor privind structura instrucțiunii pentru, administrare, etichetarea ambalajului primar și secundar al medicamentelor de uz uman și expertiza lor”
4. Титова А.Р., Аценская И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А. Нерегламентированное (Off-Label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (3): 304-308.
5. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы? Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; 2: 37 – 41.
6. Corny J, Lebel D., Bailey B., Bussines J.F. Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Before and After Pediatric Governmental Initiatives. J Pediatr Pharmacol Ther. 2015 Jul-Aug; 20 (4): 316—28.

7. Lindell-Osuagwu L., Hakkarainen M., Sepponen K., Vainio K., Naaranlahti T., Kokki H. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *J Clin Pharm Ther.* 2014 Apr; 39 (2): 144 – 53.
8. Jobanputra N., SaveS.U., BavdekarS.B. Off-label and unlicensed drug use in children admitted to Pediatric Intensive Care Units (PICU). *Int J Risk Saf Med.* 2015; 27 (3): 113 – 21.
9. Golocorbin Kon S., Ilikovic I., Mikov M. Reasons for and frequency of off-label drug use. *Med Pregl.* 2015 Jan-Feb; 68 (1 – 2): 35 – 40.
10. D. Cousins, A. Clarkson, S. Conroy, and I. Choonara, “Medication errors in children – An eight year review using press reports,” *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*, vol. 5, no. 2, pp. 52–58, 2002.
11. WHO, “Medicines: medicines for children,” Fact Sheet 341, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2010
12. <http://www.who.int/medicines/publications/UNICEFconsultation.pdf>.
13. WHO, “Promoting safety of medicines for children,” WHO, Geneva; 2007, http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf
14. w.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000044.jsp
15. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
16. www.clinicaltrials.gov, EMA/250577/2013 “Successes of Paediatric Regulation after 5 years. Aug 2007 – Dec 2012”
17. <http://www.who.int/en/>
18. <https://www.fda.gov>.