**Заява ВООЗ щодо кращих практик застосування бедаквіліну та деламаніду поза зареєстрованими показаннями («off-label») для лікування мультирезистентного туберкульозу**

**Бедаквілін та деламанід – коротка історія їх реєстрації та погодження до застосування**

**Бедаквілін**

• У грудні 2012 року Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration — FDA), США, було затверджено використання бедаквіліну, нового антибіотику, у схемі комбінованої терапії для лікування дорослих з мультирезистентним туберкульозом (МР ТБ), у випадку, коли інші варіанти є недоступними (1), (2).

• Пізніше, Європейська агенція з лікарських засобів (далі EMA) (3) та інші регуляторні органи також схвалили використання бедаквіліну за умов, схожими на ті, які були визначені Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США.

• В червні 2013 року, ВООЗ випустила проміжні рекомендації щодо використання бедаквіліну (4); попередні рекомендації американських центрів з контролю та профілактики захворювань стали доступними пізніше в тому ж році (5).

• У 2016 році, Група з розробки рекомендацій ВООЗ (далі GDG) переглянула нові дані 537 пацієнтів з МР ТБ, які лікувалися бедаквіліном в рамках не експерементального дослідження у Вірменії, Франції, Грузії та Південній Африці, а також дані дослідження, проведеного виробником ліків, фармацевтичною компанією Janssen Pharmaceuticals, у 11 країнах (6) I

• На основі оцінки доказів GRADE 2016, GDG не запропонувала внесення ніяких змін до проміжних рекомендацій ВООЗ щодо використання бедаквіліну (тобто загальні рекомендації залишилися умовнимиII). Спеціальна умова щодо інформованої згоди була узгоджена з тією, яка була розроблена для деламаніду у 2014 (7) році, а інші чотири умови, що регулюють використання обох лікарських засобів залишилися незмінними, а саме критерії відбору пацієнтів; дотримання рекомендацій при призначенні схем лікування МР ТБ; постійний моніторинг пацієнтів та активний моніторинг безпеки ліків та дотримання їх вживання.

**I** Див. Звіт про зустріч на http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254712/1/WHO-HTM-TB-2017.01-eng.pdf.

**II** "Умовний" означає, що рекомендація може бути застосована в якості загальної політики в більшості випадків (12). Умовні рекомендації зазвичай включають опис умов, за яких кінцевий користувач повинен застосувати (або не застосувати) рекомендацію. Попередні рекомендації ВООЗ щодо бідаквіліну та деламаніду, означають, що ці ліки повинні бути включені в національні програмами з туберкульозу відповідно до умов, викладених у попередніх рекомендаціях

**Деламанід**

• У 2014 році EMA затвердила умовне схвалення деламаніду, нового антибіотика, який призначається у схемі комбінованої терапії для лікування дорослих з МРТБ, у випадку, якщо інші варіанти є недоступними (8).

• У 2014 році ВООЗ було опубліковано проміжні рекомендації застосування деламаніду. У 2016 році, з огляду на нові фармакокінетичні та фармакодинамічні дані (PK / PD) вони були оновлені і включали рекомендації стосовно застосування деламаніду дітьми 6-17 років (7), (9).

**Визначення та принципи**

• Застосування лікарського засобу поза зареєстрованими показаннями широко визначається як застосування фармацевтичного агента за незатвердженими показаннями або для незатвердженої вікової групи, а також призначення незатверджених доз лікування, тривалості та способів застосування (10) (рис. 1). За відсутності високоякісних доказів, застосування лікарського засобу поза зареєстрованими показаннями може бути виправданим, коли:

- захворювання/стан який потребує лікування є тяжким, і існують інші докази, що підтверджують потенційну користь такої дії (особливо, якщо очікувана користь перевищує потенційний ризик);

- стандартна терапія вважається неадекватною для досягнення бажаного результату;

- пацієнти були належним чином поінформовані про можливу користь та ризики застосування препарату поза його зареєстрованими показаннями та погодилися на лікування (в деяких установах може знадобитися письмова згода);

- забезпечується активний та адекватний моніторинг безпеки ліків, що включає механізми виявлення та усунення побічних реакцій

Застосування лікарського засобу поза зареєстрованими показаннями є законним, якщо воно не порушує етичних правил та норм безпеки, які можуть відрізняються між країнами (11). Практика такого застосування відбувається в багатьох галузях медицини і швидше за все, серед груп населення, які недостатньо представлені у клінічних випробуваннях, таких як діти та вагітні жінки.

• Застосування лікарського засобу поза зареєстрованими показаннями підпадає під сферу компетенції національних регуляторних агенцій (тобто регуляторної діяльності та відповідальності кожної окремої країни). Клініцисти, які діють в інтересах пацієнта, часто вдаються до практики застосування лікарського засобу поза зареєстрованими показаннями, але це вимагає належної координації з національними службами охорони здоров'я та дотримання відповідних місцевих рекомендацій.

• Маркетинг застосування лікарських засобів поза їх зареєстрованими показаннями, зазвичай заборонено регуляторними органами через потенційні ризики для здоров'я та юридичну відповідальність внаслідок такого застосування.

• Загалом, ВООЗ проти застосування лікарських засобів без наявних підтверджуючих користь доказів, коли мова йдеться про розробку політики у сфері охорони громадського здоров'я ("застосування без наявної доказової бази" на відміну від " застосування поза зареєстрованими показаннями "). Наявність відповідних наукових даних є передумовою для розробки відповідних політик ВООЗ для сфери охорони громадського здоров'я, які розробляються під наглядом Комітету з розгляду рекомендацій ВООЗ (GRC) (12); <http://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf>) та з використанням системи GRADE для систематичного підходу, який базується на доказовій медицині (13).

• Поточна політика ВООЗ щодо лікування бедаквіліном та деламанідом є проміжною, з огляду на те, що докази щодо їх використання грунтувалися лише на даних про безпечність та ефективності клінічних випробувань фази IIb (4), (7), (9). Політика буде переглянута та оновлена за наявності додаткових даних.

• У 2016 році ВООЗ оновила свої рекомендації щодо лікування МРТБ, у тому числі класифікацію лікарських засобів, що застосовуються при розробці більш тривалих схем лікування МРТБ (14). Ці рекомендації підтвердили роль бедаквіліну та деламаніду в посиленні більш тривалих режимів МРТБ (для відповідних пацієнтів), а також висвітлила важливий аспект застосування цих двох ліків у пацієнтів, для яких стандартизована коротша схема МРТБ не може бути застосована (включаючи випадки МРТБ з додатковою резистентністю).

• Консолідовані рекомендації щодо лікування МРТБ (включаючи проміжні рекомендації щодо бедаквіліну та деламаніду) будуть розроблені ВООЗ пізніше у 2017 році.

**Ця заява містить кращі практичні рекомендації стосовно застосування бедаквіліну та деламаніду поза їх зареєстрованими показаннями при лікуванні МР ТБ (включаючи пацієнтів з додатковою резистентністю до ліків).**

**Цей документ ВООЗ не повинен тлумачитися як рекомендації ВООЗ щодо рутинного або широкого застосування бедаквіліну чи деламаніду поза їх зареєстрованими показаннями; навпаки, мета цього документа полягає в тому, щоб підтримати країни та лікарів, коли вони прийматимуть рішення стосовно використання цих двох препаратів при призначенні індивідуальних схем лікування. Цей документ доповнює найновіші рекомендації ВООЗ щодо лікування МРТБ (14) III 2016 р., і стане частиною консолідованих рекомендації ВООЗ щодо лікування МРТБ 2017, а також супровідного посібника ВООЗ (15).**

**Спірні питання, які виникають під час лікування МРТБ та застосування лікарських засобів поза їх зареєстрованими показаннями**

• Лікування резистентного туберкульозу (РТБ) - особливо стійкого до рифампіцину, а також форм ТБ з множинною лікарською стійкістю та туберкульозу з широкою лікарською стійкістю - представляє ряд проблем для клініцистів і національних програми з туберкульозу (14).

• Обмежений вибір лікарських засобів, доступних для лікування РТБ та той факт, що це захворювання загрожує життю, часто потребує застосування препаратів поза їх зареєстрованими показаннями і це, в основному, відбувається у наступних двох ситуаціях**IV**:

- " перепрофілювання" лікарського засобу, зареєстрованого для лікування іншого захворювання/стану (не туберкульозу). Таким чином, фторхінолони, канаміцин, амікацин, клофазимін, лінезолід, карбапенеми та клавуланова кислота були "перепрофільовані" для лікування лікарсько-стійкого туберкульозу;

- застосування зареєстрованого протитуберкульозного препарату для вікової групі, у дозуванні та з рекомендаціями тривалості та способу застосування, відмінними від тих, що зазначені його виробником та

**III** [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf%20 )

**IV** Ці ситуації можуть співіснувати, наприклад, коли фторхінолони використовуються у "високих дозах" або протягом багатьох місяців

схвалених відповідним регулюючим органом.

• Поточні рекомендації ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу, включають в себе використання лікарських препаратів зареєстрованих для лікування лікарсько-стійкого ТБ (включаючи відібрані препарати для лікування ТБ першої лінії), а також ті, що були перепрофільовані для застосування в режимах лікування туберкульозу (4), (7), (9), (14)**v**.

• В останні роки з’явилося більше якісних доказів щодо ефективності та безпеки перепрофільованих ліків, хоча вони і надалі сильно залежить від даних спостережень (16), (17), (18). Відомості про безпеку бедаквіліну та деламаніда залишаються неповними через брак відповідних даних.

• Враховуючи життєзберігаючий потенціал бедекваліну, деламаніду та інших перепрофільованих ліків, які застосовуються в режимах лікування МРТБ, вони включені до Зразкового (або Модельного) переліку ВООЗ основних лікарських засобів (WHO Model List of Essential Medicines (19), (20)

**З все більш широким застосуванням бедаквіліну та деламаніда в останні роки, лікарі та Національні програми боротьби з туберкульозом стикаються з тим, що у них майже не залишається іншого вибору, окрім як почати застосування лікарських засобів поза зареєстрованими показаннями. Таке їх застосування може запропонувати потенційно життєзберігаюче лікування пацієнтам з МРТБ (у тому числі з додатковою лікарською стійкістю). Узагальнені приклади деяких загальних дилем та підходів до кращих практик описані нижче:**

**Ситуації, які можуть спонукати до застосування бедаквіліну або деламаніда поза їх зареєстрованими показаннями**

• **Діти та вагітні жінки:** через відсутність доказів щодо безпечності та ефективності цього лікарського препарату, бедаквілін не рекомендується для застосовування для дітей та вагітних жінок. Аналогічним чином, деламанід не рекомендується під час вагітності або для дітей молодше 6 років. Застосування деламаніда для старших дітей (6-17 років) було рекомендовано ВООЗ на основі наявних даних PK / PD.

• **Позалегеневий туберкульоз (ПЗТБ)**: як бедаквілін, так і деламанід були

зареєстровані для лікування лише легеневого туберкульозу. Настанови ВООЗ

щодо політики передбачають їх використання в позалегеневих формах

захворювання на основі екстраполяції результатів легеневого туберкульозу;

**v**  <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/en>

однак, ефективність обох препаратів залишається не чітко зрозумілою при ПЗТБ, особливо в таких тяжких формах, як менінгіт.

* **Обмежені режими лікування:** принцип використання п'яти або більше ефективних ліків протягом більш тривалого режиму лікування МРТБ, не додаючи нового агента до неадекватної схеми залишається діючим. Однак, деякі пацієнти можуть мати розширену форму резистентності або непереносимість ліків або серйозні побічні реакції. Таким чином, останньою надією для таких пацієнтів є схема лікування, яка включає менше ефективних ліків та яка повинна застосовуватися відповідно діючих етичних норм (11), (22).

• **Необхідність продовження терміну лікування:** як бедаквілін, так і деламанід зареєстровані для застосування протягом 24 тижнів (2), (8). Дані щодо безпеки застосування та додаткового ефекту від застосування бедаквіліну або деламаніда довше ніж 24 тижні залишаються дуже обмеженими (21). Проте, клініцисти та національні програми з туберкульозу можуть бути змушені застосовувати ці ліки довше ніж 24 тижні для лікування вибраних хворих з MР ТБ (у тому числі з додатковою стійкістю до ліків), якщо наявна схема лікування не гарантує одужання або є ризик розвитку додаткової лікарської стійкості.

• **Потреба у супутньому застосуванні:** дані про одночасне застосування цих двох лікарських засобів обмежуються окремими звітами, наприклад (23), а звіти щодо результатів поточних досліджень ще тільки будуть опубліковані. Отже, на даний час не існує жодних рекомендацій ВООЗ щодо даного питання, які були б засновані на клінічних доказах **vii .** Одночасне застосування цих ліків не вважається застосуванням поза зареєстрованими показаннями і повинно розглядатися тоді, коли це є останньою надією для пацієнтів з історією медичної стійкості, непереносимості препарату або серйозних побічних реакцій. Такі схеми лікування слід використовувати за умов дотримання етичних норм (11), (22)

**Краща практика застосування бедаквіліну та деламаніда поза зареєстрованими показаннями**

• Перш ніж вдаватися до застосування бедаквіліну та деламаніда поза зареєстрованими показаннями, слід вичерпати всі інші можливі наявні терапевтичні заходи. Якщо схема лікування не працює, може

**vii** Основною проблемою є аддитивний ефект, який ці два лікарські засоби мають на серцеву діяльность, оскільки обидва агенти пов'язані з подовженням інтервалу QT. Інша, поки невідома, взаємодія ліків також не може бути виключена.

знадобитися її повний перегляд для забезпечення оптимізації її компонентів і подолання подальшого розвитку стійкості до ліків.

• Наприклад, є важливим наступне: щоб пацієнт приймав всі ліки зазначені в його схемі лікування; що якість супутніх ліків гарантується (включаючи термін придатності та умови зберігання); що дози оптимізовані для уникнення субтерапевтичних рівнів і взаємодій, які можуть знизити ефективність будь-якого лікарського засобу, включеного до режиму лікування.

• Рішення про застосування бедаквіліну та деламаніу поза зареєстрованими показаннями слід приймати в кожному окремому випадку. Рекомендовані консультації з експертами щодо лікування МР ТБ (наприклад, національні комісії з МР ТБ).

• Пацієнти повинні бути повністю інформовані про можливі наслідки вживання відповідних препаратів та надавати інформовану згоду (згідно з місцевими стандартами) щодо застосування бедаквіліну та деламаніду поза зареєстрованими показаннями. У випадку, коли дитина не може надати згоду, її надають батьки або законні опікуни та за умов дотримання етичних норм (22).

• Ретельний моніторинг пацієнтів для можливості спостереження за реакцією на лікування, а також моніторинг стосовно безпечного застосування лікарських засобів (dDSM) є обов'язковими також для застосування бедаквіліну та деламаніду поза зареєстрованими показаннями (24). Необхідно збирати докладні дані щодо будь-якого досвіду лікування, оскільки це може бути дуже корисним з точки зору інформування та подальшої розробки як місцевої, так і глобальної політики стосовно застосування лікарських препаратів.

**Рисунок 1. Коротка схема застосування лікарських препаратів поза зареєстрованими показаннями**

|  |
| --- |
| Чи буде цей лікарський засіб застосовуватися відповідно до його зареєстрованих показань, віку пацієнта, рекомендованого дозування, періоду та способу застосування? |

I I

|  |
| --- |
| **НІ**  Зареєстрований лікарський препарат застосовується поза його зареєстрованими показаннями для інших показань, поза зазначених віку пацієнта, дозування, періоду та способу застосування |

|  |
| --- |
| **ТАК**  Продовжуйте звичайну процедуру отримання згоди на лікування |

|  |
| --- |
| **Чи є будь-які докази щодо його застосування?**  Зробіть аналіз опублікованих досліджень щодо безпеки та ефективності його застосування |

|  |
| --- |
| * Продовжуйте звичайну процедуру отримання згоди на лікування * Обговоріть додаткові питання пов’язані зі статусом застосовування лікарських препаратів поза зареєстрованими показаннями * У деяких випадках є доречним задокументувати процес отримання інформованої згоди/ або отримати письмову інформовану згоду |

|  |
| --- |
| **В межах формального дослідження**   * Погоджено етичним комітетом дослідницького інституту * Якщо отримано письмову інформовану згоду |

|  |
| --- |
| **ТАК**  застосування поза зареєстрованими показаннями є виправданим |

|  |
| --- |
| **НІ**  застосування поза зареєстрованими показаннями зазвичай НЕ є виправданим але може застосовуватися: |

**АБО**

|  |
| --- |
| **Виключення: застосування у випадку окремого пацієнта за умови:**   * Наявна інша тяжка хвороба ТА * Є докази, які підтверджують позитивний ефект застосування ТА * потенційна користь перевищує ризики ТА * стандартне лікування було застосоване або є неефективним * застосування препарату погоджено з експертним комітетом з відбору та використання основних лікарських засобів * отримано письмову інформовану згоду |

**Література**

1. US Food & Drugs Administration. New Drug Attacks Resistant TB [Internet]. Available from: https://blogs.fda.gov/fdavoice/index.php/2012/12/new-drug-attacks-resistant-tb/
2. BRIEFING PACKAGE Division of Anti-Infective Products Office of Antimicrobial Products CDER, FDA. SirturoTM (bedaquiline 100 mg tablets) For the treatment of adults (≥ 18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB). Applicant: Janssen Research and Development, L.L.C FDA Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting Silver Spring, MD Date: November 28, 2012 [Internet]. [cited 2013 Feb 21]. Available from: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Ant i-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329258.pdf
3. European Medicines Agency - Find medicine - Sirturo [Internet]. [cited 2016 Jan 19]. Available from:  http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002614/h uman\_med\_001730.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
4. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2013. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482\_eng.pdf
5. Provisional CDC Guidelines for the Use and Safety Monitoring of Bedaquiline Fumarate (Sirturo) for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis [Internet]. [cited 2017 Aug 4]. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6209a1.htm
6. Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2017.01) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2017. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254712/1/WHO-HTM-TB-2017.01-eng.pdf
7. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2014. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO\_HTM\_TB\_2014.23\_eng.pdf
8. European Medicines Agency - Human medicines - Deltyba [Internet]. [cited 2013 Dec 17]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_- \_Summary\_for\_the\_public/human/002552/WC500166235.pdf
9. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2016.14) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2016. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250614/1/9789241549899-eng.pdf
10. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. Med J Aust. 2006 Nov 20;185(10):544–8.
11. Lenk C, Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. Ther Clin Risk Manag. 2014 Jul;537.
12. WHO handbook for guideline development [Internet]. 2nd ed. Geneva, World Health Organization; 2014. Available from: http://www.who.int/publications/guidelines/handbook\_2nd\_ed.pdf

1. GRADE home [Internet]. [cited 2016 May 24]. Available from: http://www.gradeworkinggroup.org/
2. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.04) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2016. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf
3. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug- resistant tuberculosis. (WHO/HTM/TB/2014.11) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809\_eng.pdf
4. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Med. 2012;9(8):e1001300.
5. Ahmad Khan F, Salim MAH, du Cros P, Casas EC, Khamraev A, Sikhondze W, et al. Effectiveness and safety of standardised shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data meta-analyses. Eur Respir J. 2017 Jul;50(1):1700061.
6. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Online Annexes 4,5,6 (WHO/HTM/TB/2016.04) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2016. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/5/9789241549639-webannexes-eng.pdf
7. WHO Model List of Essential Medicines. 20th List [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2017. Available from: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th\_EML2017.pdf
8. WHO Model List of Essential Medicines for Children. 6th List [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2017. Available from: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/6th\_EMLc2017.pdf
9. Guglielmetti L, Le Du D, Jachym M, Henry B, Martin D, Caumes E, et al. Compassionate Use of Bedaquiline for the Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Interim Analysis of a French Cohort. Clin Infect Dis. 2015 Jan 15;60(2):188–94.
10. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy (WHO/HTM/TB/2017.07) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2017. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254820/1/9789241512114-eng.pdf
11. Migliori G, Pontali E, Sotgiu G, Centis R, D’Ambrosio L, Tiberi S, et al. Combined Use of Delamanid and Bedaquiline to Treat Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2017 Feb 7;18(2):341.
12. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation.(WHO/HTM/TB/2015.28) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO\_HTM\_TB\_2015.28\_eng.pdf