

УДК 614.2; 615.03



## Лекарственные препараты «off-label»: правовые проблемы и социально-экономические аспекты практики применения

С.В. Русских<sup>1,2</sup>, Е.А. Тарасенко<sup>2</sup>, Л.И. Москвичева<sup>3</sup>, С.А. Орлов<sup>1,4</sup>, А.А. Трякин<sup>5</sup>,  
А.В. Воробьева<sup>1</sup>, О.А. Бенеславская<sup>1</sup>, В.И. Макарова<sup>1</sup>, Е.А. Путилина<sup>6</sup>, С.А. Уткин<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко»,  
105064, Россия, г. Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»,  
101000, Россия, г. Москва, ул. Мясницкая, д. 20

<sup>3</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена –  
филиал федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
101990, Россия, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

<sup>6</sup> Российская детская клиническая больница — филиал федерального государственного  
автономного образовательного учреждения высшего образования  
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
198207, Россия, г. Москва, Ленинский пр-кт, д. 117, к. 1

E-mail: etarassenko@hse.ru

Получена 12.10.2022

После рецензирования 15.04.2023

Принята к печати 10.05.2023

**Цель.** Проанализировать российский и зарубежный опыт регулирования и практики применения лекарственных препаратов (ЛП) «off-label» для выработки рекомендаций по способам оптимизации их использования в клинической практике.

**Материал и методы.** Анализ научных статей и нормативно-правовых документов Российской Федерации и зарубежных стран, опубликованных с 2011 по 2022 года на сайтах КонсультантПлюс, Food and Drug Administration, European Medicines Agency, National Center for Biotechnology Information, e-library, а также качественное социологическое исследование, проведенное в мае-августе 2022 года, а именно 11 глубинных интервью с экспертами в области системы здравоохранения Российской Федерации.

**Результаты.** Рассмотрены социально-экономические аспекты и раскрыт перечень правовых проблем практики применения ЛП «off-label» Представлен анализ состояния нормативно-правовой базы по вопросам использования ЛП специалистами здравоохранения в условиях отсутствия зарегистрированных показаний по применению лекарственного средства; применения незарегистрированного лекарственного средства на территории Российской Федерации в повседневной врачебной практике; анализ российского и зарубежного опыта регулирования применения ЛП в условиях отсутствия их регистрации в стране, а также отсутствия регистрации некоторых показаний к их

**Для цитирования:** С.В. Русских, Е.А. Тарасенко, Л.И. Москвичева, С.А. Орлов, А.А. Трякин, А.В. Воробьева, О.А. Бенеславская, В.И. Макарова, Е.А. Путилина, С.А. Уткин. Лекарственные препараты «off-label»: правовые проблемы и социально-экономические аспекты практики применения. *Фармация и фармакология*. 2023;11(2):149-160. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-2-149-160

© С.В. Русских, Е.А. Тарасенко, Л.И. Москвичева, С.А. Орлов, А.А. Трякин, А.В. Воробьева, О.А. Бенеславская, В.И. Макарова, Е.А. Путилина, С.А. Уткин, 2023

**For citation:** S.V. Russkikh, E.A. Tarasenko, L.I. Moskvicheva, S.A. Orlov, A.A. Tryakin, A.V. Vorobeva, O.A. Beneslavskaya, V.I. Makarova, E.A. Putilina, S.A. Utkin. "Off-label" drugs: legal problems and socio-economic aspects of application practice. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(2):149-160. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-2-149-160

назначению в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства. Авторами были сформулированы ключевые проблемы применения ЛП «off-label» в клинической практике. По результатам глубинных интервью были выявлены и конкретизированы рекомендации экспертного сообщества по способам оптимизации применения ЛП «off-label».

**Заключение.** Результаты настоящего исследования стали основой для формулирования рекомендаций для расширения возможностей специалистов назначать лечение ЛП «off-label» при одновременном сохранении должной степени государственного контроля за данным процессом: законодательное закрепление обязательств и ответственности региональных органов управления здравоохранением по вопросам лекарственного обеспечения; создание открытой и прозрачной системы применения ЛП «off-label» для пациентов и/или их законных представителей, обязательное полноценное информирование пациента о факте применения ЛП «off-label», а также риске и характере развития возможных нежелательных реакций. Основным приоритетом при назначении таких препаратов должна выступать безопасность пациента.

**Ключевые слова:** лекарственные препараты; неправильное применение; назначения «off-label»; регулирование и практика применения лекарственных препаратов; безопасность пациентов

**Список сокращений:** ЛП – лекарственные препараты; НПА – нормативный правовой акт; НР – нежелательная реакция; ЕМА – Европейское агентство лекарственных средств; GOLUP – Надлежащая практика использования лекарств не по прямому назначению; US FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; КИ – клинические исследования; ОМС – обязательное медицинское страхование; ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь.

## “Off-label” drugs: legal problems and socio-economic aspects of application practice

S.V. Russekikh<sup>1,2</sup>, E.A. Tarasenko<sup>2</sup>, L.I. Moskvicheva<sup>3</sup>, S.A. Orlov<sup>1,4</sup>, A.A. Tryakin<sup>5</sup>,  
A.V. Vorobeva<sup>1</sup>, O.A. Beneslavskaya<sup>1</sup>, V.I. Makarova<sup>1</sup>, E.A. Putilina<sup>6</sup>, S.A. Utkin<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Semashko National Scientific Research Institute of Public Health,  
Bldg. 1, 12, Vorontsovo Pole Str., Moscow, Russia, 105064

<sup>2</sup> HSE University,  
20, Myasnitskaya Str., Moscow, Russia, 101000

<sup>3</sup> Herzen Moscow Research Institute of Oncology –  
branch of the National Medical Research Center for Radiology,  
3, 2nd Botkinsky Dwy, Moscow, Russia, 125284.

<sup>4</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine,  
Bldg 3, 10, Petroverigsky Ln., Moscow, Russia, 101990

<sup>5</sup> Blokhin National Medical Research Center of Oncology,  
24, Kashirskoe Hwy, Moscow, Russia, 115522

<sup>6</sup> Russian Children's Clinical Hospital – branch of Pirogov Russian National Research Medical University,  
Bldg 1, 117, Leninsky Ave., Moscow, Russia, 198207

E-mail: etarasenko@hse.ru

Received 12 Nov 2022

After peer review 15 April 2023

Accepted 10 May 2023

**The aim** of the work was to analyze Russian and foreign experience in the regulation and application practice of “off-label” drugs in order to develop recommendations on the optimization of their application in clinical practice.

**Material and methods.** The analysis of scientific articles and legal documents of the Russian Federation and foreign countries published from 2011 to 2022 on the websites Consultant Plus, FDA, EMA, NCBI, e-library, as well as a qualitative sociological study conducted in May-August 2022 – 11 in-depth interviews with experts in the field of the healthcare system of the Russian Federation.

**Results.** The social and economic aspects have been considered and the list of legal problems in the application practice of “off-label” drugs has been disclosed. A state analysis of the regulatory and legal framework on the drugs application practice by healthcare professionals in the absence of registered indications for “off-label” drugs use has been presented. The use of an unregistered medicinal product in the territory of the Russian Federation in everyday medical practice has been considered. The analysis of the Russian and foreign experience in regulating the use of drugs in the absence of their registration in the country, as well as the absence of registration of some indications for their prescription in the instructions for the medical use of such drugs has been also carried out. The authors have formulated the key problems of the use of “off-label” drugs in clinical practice. Based on the results of the in-depth interviews, the recommendations of the expert community on the ways to optimize the use of “off-label” drugs have been identified and concretized.

**Conclusion.** The results of this study made it possible to formulate recommendations for expanding the ability of specialists to prescribe “off-label” drugs treatment while maintaining a proper degree of the state control over this process: a legislative consolidation of the regional health authorities’ obligations and responsibilities on the drug provision; creating an open and transparent system for the “off-label” drugs use by patients and their legal representatives, the mandatory full information of the patient about the fact of using the “off-label” drug, as well as the risk and nature of the development of possible adverse reactions. When prescribing these drugs, the patient safety should be the top priority.

**Keywords:** drugs; misuse; “off-label” prescriptions; regulation and practice of drug use; patient safety

**Abbreviations:** RLA – regulatory legal act; AR – adverse reaction; EMA – European Medicines Agency; GOLUP – Good Off-Label Use Practices; US FDA – United States Food and Drug Administration; VED – Vital and Essential Drugs; CTs – clinical trials; CMI – compulsory medical insurance; HTMC – high-tech medical care.

## ВВЕДЕНИЕ

Применение лекарственных препаратов (ЛП) по показаниям, не указанным в инструкции, включая назначение при других диагнозах, изменение способов применения и дозировок является неизбежной практикой уже довольно длительный период времени [1–4]. Назначение и отпуск ЛП вне зарегистрированных показаний (неофициально «off-label») по-прежнему остается актуальной правовой проблемой и проблемой клинической практики, вызванной, прежде всего, неудовлетворенными клиническими потребностями [5–8]. Это связано с целым рядом причин: необходимостью, в некоторых случаях, оказывать медицинскую помощь пациенту в условиях отсутствия зарегистрированных ЛП [9, 10]; нежеланием фармацевтических компаний вкладывать финансовые средства в проведение клинических исследований (КИ) и регистрацию дополнительных показаний [11]; отсутствием у врача временных (высокая загруженность), организационных и технических возможностей для уточнения указанных в регистрационном досье показаний к применению конкретного ЛП [12], а также рядом индивидуальных характеристик медицинского работника и пациента (недостаточная квалификация, неосведомленность об ответственности за назначение ЛП «off-label», ложные убеждения) [13, 14]. В некоторых случаях именно не один, а комбинация из вышеперечисленных факторов приводят к неправильному применению ЛП [15].

Несмотря на то, что эффективность применения ЛП «off-label» официально не подтверждена, их использование в клинической практике может служить средством спасения жизни пациентов с редкими заболеваниями, у больных детского или старческого возраста, беременных и кормящих женщин, а также в случае выявления новых инфекционных заболеваний, для которых еще не разработана этиотропная терапия (например, COVID-19) [16].

Одной из важных проблем применения ЛП вне зарегистрированных показаний является «путаница» в терминологии. Согласно определению, данному Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and

Drug Administration, US FDA), назначением «off-label» считается использование медицинского изделия или ЛП по неутвержденным в инструкции показаниям, в иной лекарственной форме или режиме дозирования, а также в популяциях, не указанных в инструкции [17]. В то же время в нормативно-правовых актах и публикациях относительно применения ЛП «off-label» встречается формулировка данного явления как назначение препарата по «показаниям, отличным от показаний для применения, содержащихся в инструкции по применению ЛП», то есть «неправильное применение», что значительно сужает понятие [18].

К случаям, в которых применение ЛП происходит «off-label», относятся: использование не зарегистрированных на территории страны ЛП; назначение противопоказанного при данной патологии ЛП; назначение по незарегистрированным показаниям; назначение не указанным в инструкции популяциям (беременные) или возрастным группам (дети, пожилые); одновременное назначение неблагоприятных комбинаций ЛП; использование ЛП с нарушением способов применения (кратности, дозирования, пути введения, продолжительности лечения) [17–19].

Любой практикующий врач вне зависимости от специализации неоднократно прибегает к назначениям «off-label» [20]. Основными группами пациентов, среди которых наиболее широко распространено применение ЛП «off-label», являются дети, беременные женщины, лица пожилого и старческого возраста, пациенты с онкологическими заболеваниями и орфанными болезнями, больные, получающие паллиативную медицинскую помощь, пациенты психиатрического профиля [18, 21–23].

В указанных группах проведение КИ, необходимых для внесения соответствующих показаний в инструкцию по применению ЛП, обычно затруднено, а в некоторых случаях и вовсе невозможно по этическим соображениям, что является основной причиной невключения ряда препаратов в список жизненно необходимых и важнейших (ЖНВЛП), клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи. В результате применение ЛП «off-label» не может быть финансировано системой обязательного медицинского страхования (ОМС)

или бюджетными средствами в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП).

**ЦЕЛЬ.** Анализ российского и зарубежного опыта регулирования и практики применения ЛП «off-label» для выработки рекомендаций по способам оптимизации применения в клинической практике.

**Задачи исследования:**

1. Оценить распространенность применения ЛП «off-label» в международной клинической практике;
2. Проанализировать правовое регулирование применения ЛП «off-label» в Российской Федерации и за рубежом;
3. Выяснить мнение экспертов по вопросам применения ЛП «off-label».

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В качестве основных методов в настоящей работе использованы: анализ отечественных и зарубежных научных статей по вопросам регулирования обращения и практического применения ЛП «off-label», опубликованных с 2011 по 2022 год на сайтах КонсультантПлюс, Food and Drug Administration, European Medicines Agency, National Center for Biotechnology Information, e-library, и нормативно-правовых документов Российской Федерации и зарубежных стран; качественное социологическое исследование с применением методологии глубинных интервью.

Глубинные интервью<sup>1</sup> с экспертами в области системы здравоохранения граждан Российской Федерации были проведены в мае-августе 2022 года. Опросник глубинного неформализованного интервью представлял собой перечень тем, подлежащих выяснению. Темы сформулированы как в повествовательной, так и в вопросительной форме. Эти грамматические формы были взаимозаменяемы, с целью выбора по желанию исследователем любой из них, либо их комбинации. В зависимости от типа смысловой связи темы вопросника подразделялись на повествования, описания и рассуждения. В сравнении с другими методами качественного исследования этот способ обеспечил получение глубинной информации благодаря тому, что вся временная продолжительность обсуждения изучаемой темы была сосредоточена на интервью с одним участником. Следует отметить, что отсутствие влияния со стороны других участников позволило однозначно идентифицировать автора ответа и сопоставить полученные результаты с характеристиками респондента.

В качестве экспертов в настоящем исследовании приняли участие 11 специалистов различного

<sup>1</sup> Глубинное интервью – неструктурированное, прямое, личное интервью, в котором одного респондента опрашивает высококвалифицированный интервьюер для определения его основных побуждений, эмоций, отношений и убеждений по определенной теме.

профиля: представители Государственной Думы Федерального собрания Российской Федерации (1 эксперт); Областной детской клинической больницы ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (1 эксперт); Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (2 эксперта); ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (2 человека); Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (2 эксперта); ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (3 эксперта); фармацевтического концерна АО «Байер» (1 эксперт); вице-президент Общества специалистов доказательной медицины (osdm.org) (1 эксперт). Средний возраст респондентов составил 45±5 лет. Для всех опрашиваемых были созданы одинаковые условия места и времени проведения интервью. Интервьюируемые также были поставлены в известность и, в свою очередь, дали согласие на публикацию результатов анкетирования.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

**Применение ЛП «off-label»**

**в международной клинической практике**

Феномен применения ЛП «off-label» изучен рядом отечественных и зарубежных исследователей [24–27]. По данным Кузнецовой Е.Ю. и соавт. (2020) более 62% врачей отмечали необходимость назначения ЛП «off-label» в своей клинической практике [27]. При этом в качестве основных причин применения препаратов с нарушением положений инструкции, специалисты указывали на отсутствие альтернативных вариантов лечения и необходимость оказания паллиативной помощи тяжело больным пациентам [27, 28].

Наиболее часто подобная практика встречается в онкологии, гематологии и педиатрии [29–31]. В систематическом обзоре, опубликованном в 2017 году, суммированы результаты 23 исследований, опубликованных в период с 1975 по 2016 годы. Частота применения ЛП «off-label» в онкологии составила 6–82% в зависимости от типа опухоли, стадии, препарата и возраста пациента. Показано, что ЛП «off-label» одинаково часто назначаются как при амбулаторном, так и стационарном лечении. В качестве основных причин применения препаратов «off-label» были выделены: отсутствие показаний для применения ЛП при определенном виде опухолей (9–46%), а также изменение режима применения препарата (10–40%). ЛП «off-label» в онкологии применяются чаще всего в рамках паллиативного лечения (34–76%), реже для куративного (10–41%) или адьювантной терапии (8,5–49%) [32].

Другой клинической специальностью, в которой широко распространение назначений ЛП «off-label»,

является педиатрия [33–35]. Частота применения ЛП вне зарегистрированных показаний в данной области достигает 87,7% [36].

По данным Прядкиной Е.А. и соавт. (2018), при анализе частоты и структуры назначений ЛП «off-label», указанных в медицинской документации отделения педиатрического дневного стационара гематологического и онкологического профиля, 69% историй болезни содержали 93 назначения ЛП «off-label», среди которых 39 назначений не соответствовали инструкции по рекомендуемому возрасту пациента; 14 – по дозе ЛП; 39 – по зарегистрированным показаниям к применению; 1 – по лекарственной форме препарата. Основными группами ЛП «off-label» были иммунодепрессанты (29%), интерфероны (15%), комплексообразующие средства (12%). В 68% случаев ЛП «off-label» назначали для лечения основного заболевания, в 32% – сопутствующей патологии [37].

Столь высокая распространенность назначений «off-label» обусловлена трудоёмкостью и затратностью проведения крупных КИ в относительно малой популяции больных, отсутствием экономических стимулов проведения таких исследований. В результате в инструкциях по применению ЛП наименее проработаны аспекты, связанные с возможностями и особенностями их применения у детей. Среди зарегистрированных ЛП лишь 33% одобрены для применения в детском возрасте: 23% – в раннем детстве (1–3 года), 9% – в младенческом возрасте (до 1 года). При этом известно о повышенном риске развития токсических явлений на ЛП у детей в сравнении со взрослым населением, а также о наличии специфических нежелательных реакций (НР) [18, 38, 39]. Частота осложнений при применении ЛП «off-label» в педиатрии колеблется от 23 до 60%, а относительный риск их возникновения в 4,43 раза выше, чем в случаях их использования по показаниям [33, 36].

В исследовании Матвеева А.В. и соавт. (2018) показано, что 47,7% случаев развития НР у детей Республики Крым в период с 2011 по 2016 год связано с назначением ЛП «off-label»: 36,1% выявленных эпизодов относились к категории применения ЛП по незарегистрированным показаниям, 31% – происходили с нарушением кратности введения и сроков приёма, в 20,7% не учитывались противопоказания к применению, 19,4% – характеризовались нарушением дозирования, 18,7% – неуказанным путём введения, в 2,1% – имело место игнорирование аллергоанамнеза. Большая часть (52,7%) назначений ЛП «off-label» приходилась на пациентов в возрасте от 29 дней до 1 года [40].

Бесконтрольное использование ЛП «off-label» может являться причиной возникновения негативных последствий как для врачей, так и для обратившихся к ним пациентов [27, 41]. Следует отметить, что как

только ЛП соответствует стандартам безопасности и эффективности, необходимым для получения одобрения FDA, он может быть использован по новым показаниям и/или в популяциях, отличных от тех, для которых он был одобрен. Примером такого применения ЛП «off-label» является указанная в клинических рекомендациях различных стран лекарственная терапия новой коронавирусной инфекции. Для лечения COVID-19 в начале пандемии медицинские работники использовали различные препараты, зарегистрированные для терапии схожей инфекционной патологии [42, 43]. В настоящее время в Российской Федерации уже сформировано 16 версий временных методических рекомендаций по лечению коронавирусной инфекции, однако в период пандемии был произведен активный поиск эффективных схем лечения посредством использования ЛП «off-label», так как в начальном периоде пандемии отсутствовали препараты, показания к применению которых включали бы инфекцию, вызванную штаммами SARS-CoV-2 [27, 42].

Применение ЛП «off-label» имеет и негативный опыт. Так одним из примеров развития НР при бесконтрольном назначении ЛП является случай развития слепоты при использовании противоопухолевого средства бевацизумаб в Румынии. Назначившего препарат врача обвинили в халатности [44]. При этом профильное министерство сделало заявление, что в случаях применения ЛП «off-label», полную ответственность несут специалисты здравоохранения, участвующие в процессе его назначения и применения<sup>2</sup>.

В России также известно о нескольких громких историях, связанных с причинением вреда жизни и здоровью пациентов в результате применения ЛП «off-label» [45]. Одна из них связана с назначением в Республике Дагестан в 2016 году мизопростола, являющегося согласно официальной инструкции по применению средством для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, пациентке с целью прерывания беременности, что привело к смерти женщины. Родственники погибшей пациентки обратились в судебные инстанции с иском о возмещении вреда. Во время разбирательства было установлено, что причиной смерти стало применение данного препарата «off-label», требование истцов было удовлетворено, а медицинская организация привлечена к гражданско-правовой ответственности<sup>3</sup>.

В 2014 году за применение «off-label»

<sup>2</sup> Press Release of ANMDM Regarding the Off-Label Use of AVASTIN [Comunicat de Presa al ANMDM Referitor la Utilizarea off\_Label a AVASTIN (bevacizumab)]. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.anm.ro/anunt-important-11-03-2011/>. Romanian

<sup>3</sup> Решение по делу о компенсации морального вреда в связи с причинением вреда жизни и здоровью. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://sudact.ru/regular/doc/6vlcquF4dy1e/>.

цефтриаксона при разведении его раствором лидокаина неверной концентрации (10% вместо 1%) и связанным с этим летальным исходом пациента, фельдшер г. Улан-Удэ была приговорена к лишению свободы согласно ч. 2 ст. 109 «Причинение смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей» Уголовного Кодекса Российской Федерации<sup>4</sup>.

Описанные случаи указывают на необходимость разработки и внедрения в широкую практику дополнительных мер детального правового регулирования и контроля над применением ЛП «off-label».

### **Правовое регулирование применения ЛП «off-label» в Российской Федерации и за рубежом**

Правовое регулирование применения и выписывания ЛП «off-label» в Российской Федерации сегодня весьма неоднозначно. Возможность применения ЛП в данном варианте достаточно поверхностно указана в п. 15 ст. 37 «Организация оказания медицинской помощи» Федерального Закона № 323-ФЗ «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации», согласно которому «назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии». При этом подчеркнуто, что «действие данного требования может быть изменено в отношении медицинских организаций частной системы здравоохранения – участников экспериментального правового режима в сфере цифровых инноваций в соответствии с программой экспериментального правового режима в сфере цифровых инноваций»<sup>5</sup>.

При этом согласно приказу Минздрава России от 2 декабря 2013 года № 886н состав и порядок работы врачебной комиссии определяется руководителем медицинской организации. Врачебная комиссия должна включать в себя председателя, одного или двух заместителей

<sup>4</sup> Решение по делу о причинении смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http://oktiabrsky.bur.sudrf.ru/modules.php?name=press\\_dep&op=1&did=135](http://oktiabrsky.bur.sudrf.ru/modules.php?name=press_dep&op=1&did=135).

<sup>5</sup> Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 26.03.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 10.04.2022) – [Электронный ресурс] – Режим доступа: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/f7964563436c4bb0aed73d388df1a95d9103b632/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/f7964563436c4bb0aed73d388df1a95d9103b632/).

председателя, секретаря и членов комиссии (заведующие подразделений, врачи-специалисты)<sup>6</sup>.

О порядке назначения ЛП косвенно говорится еще в ряде нормативно-правовых актов, однако нигде однозначно не сказано о разрешении или запрете на применение ЛП «off-label». Одним из таких документов, ранее регулирующих использование ЛП, был Порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов (Приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1175н)<sup>7</sup>. В п. 6.1 данного документа было сказано о запрете медицинским работникам выписывать ЛП при отсутствии медицинских показаний, однако не указано, что это должны быть именно показания, прописанные в инструкции к ЛП. В то же время в 2017 году проходило общественное обсуждение Проекта Приказа Минздрава, вносящего изменения в указанный порядок, согласно которым по решению врачебной комиссии в определенных случаях предлагалось разрешить использовать ЛП «по жизненным показаниям, отличным от показаний для применения, содержащихся в инструкции». Документ вызвал широкий общественный резонанс, однако данные изменения в Порядок не были внесены. Действующий документ Приложение № 1 к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 24.11.2021 г. № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов» в ст. 1 п. 7 гласит, что «Медицинским работникам запрещается оформлять рецепты при отсутствии у пациента медицинских показаний на незарегистрированные лекарственные препараты»<sup>8</sup>. Однако в том же нормативно-правовом акте в ст. 1 п. 5 говорится о возможности назначения ЛП, не входящего в стандарты медицинской помощи, через врачебную комиссию со ссылкой на ст. 37 п. 15 Федерального закона № 323-ФЗ «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации». Решение врачебной

<sup>6</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 декабря 2013 г. № 886н «О внесении изменений в Порядок создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. № 502н, и в Порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1175н» (с изменениями и дополнениями). – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://base.garant.ru/70551698/>.

<sup>7</sup> Порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов. Приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. N 1175н. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://base.garant.ru/70404898/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/#ixzz5lCKu1Xnz>.

<sup>8</sup> Приказ Минздрава России от 24.11.2021 № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов» – [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_401865/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_401865/).

комиссии медицинской организации фиксируется в медицинской документации пациента и в журнале врачебной комиссии.

Поправки к Федеральному закону № 323-ФЗ «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации», которые позволяют использовать вне инструкции («off-label») лекарства для лечения несовершеннолетних с определёнными заболеваниями или состояниями вступили в силу 29 июня 2022 года. Их перечень был утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации № 1180н-р от 16.05.2022 г. («Перечень заболеваний, при которых возможно использование лекарственных средств «off-label»)<sup>9</sup>. В данный список вошли новообразования, болезни крови, органов дыхания, эндокринной и нервной систем, психические расстройства и др. Также в указанный документ были внесены коды Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), состояний и групп состояний по беременности, родам, послеродовому периоду.

Важным аспектом в назначении ЛП «off-label» является информирование пациента лечащим врачом – несовершеннолетнего, одного из его родителей (законного представителя) о применении препарата «off-label». Согласно ст. 20 Федерального закона № 323-ФЗ «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» пациент должен быть информирован о безопасности лекарства, ожидаемом результате, степени риска и действиях в случае непредвиденных эффектов.

Также во введенных поправках согласно ст. 37 п. 14.1 Федерального закона № 323-ФЗ «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» с изм. от 13.07.2022 г. значится разрешение о внесении ЛП «off-label» в клинические рекомендации и стандарты медицинской помощи детям, в инструкциях которых (в разделе дозировок и способов применения) данная категория населения отсутствует. Важно отметить, что это относится к лекарственным средствам, имеющим регистрацию на территории Российской Федерации, к заболеваниям и состояниям, включённым в «Перечень заболеваний, при которых возможно использование лекарственных средств «off-label».

В п. 1 и п. 2 ст. 67 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изм. от 14.07.22 указано, что информация о ЛП может содержаться в специализированных изданиях, инструкциях по применению ЛП, научных публикациях и др., но не регламентировано каким образом врач может пользоваться информацией, полученной в тех или иных источниках<sup>10</sup>. Отдельно подчеркивается, что рекламные материалы о ЛП, отпускаемом без рецепта, должны соответствовать инструкции по применению ЛП [46].

<sup>9</sup> Там же.

<sup>10</sup> Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ с изм. от 14.07.2022 г. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/7072622692d160a804b7ba320189a2338752ee81/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/7072622692d160a804b7ba320189a2338752ee81/).

Согласно Приказу Минздрава РФ от 10.05.2017 № 203Н «Об утверждении критериев качества оценки медицинской помощи», назначение ЛП для медицинского применения должно осуществляться с учётом инструкции по применению ЛП, однако насколько непреклонно должна учитываться инструкция, не сказано<sup>11</sup>. В этом же Приказе закреплено обязательное внесение записи в амбулаторную карту при назначении ЛП для медицинского применения и применении медицинских изделий по решению врачебной комиссии медицинской организации.

В то же время не следует забывать о ситуациях уголовной ответственности при назначении ЛП. В случае причинения тяжкого вреда здоровью или смерти пациента действия врача могут попадать под положения ст. 109 «Причинение смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей», ст. 118 «Причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей», либо ст. 238 «Оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности» Уголовного Кодекса Российской Федерации. При этом исключениями являются неблагоприятные исходы в условиях крайней необходимости и/или обоснованного риска. Следует понимать, что согласно ст. 39 Уголовного кодекса Российской Федерации, ситуацией крайней необходимости является наличие опасности, «непосредственно угрожающей личности и правам данного лица или иных лиц, охраняемым законом интересам общества или государства, если эта опасность не могла быть устранена иными средствами и при этом не было допущено превышения пределов крайней необходимости»<sup>12</sup>. При этом согласно ст. 41 Уголовного кодекса, обоснованным является риск в той ситуации, когда поставленная цель не может быть достигнута другими, не связанными с риском действиями или бездействием и субъект, допустивший риск, предпринял достаточные меры для профилактики развития нежелательных побочных явлений.

Применение ЛП «off-label» может также повлечь дисциплинарную (в случае несоблюдения должностных обязанностей или нарушения требований Трудового Кодекса Российской Федерации) или гражданско-правовую (для медицинской организации) ответственность [47].

В своей статье Габай П.Г. и Багмет Н.А. (2017) указывают на возможность освобождения

<sup>11</sup> Приказ Минздрава РФ от 10.05.2017 № 203Н «Об утверждении критериев качества оценки медицинской помощи». – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=293575>.

<sup>12</sup> Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 № 63-ФЗ (ред. от 25.03.2022). – [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_10699/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_10699/).

медицинской организации от возмещения вреда здоровью пациента в случае назначения ЛП «off-label» для устранения опасности жизни или здоровью в отсутствие других возможных способов и при подписании перед назначением препарата информированного добровольного согласия, однако подчеркивается, что эта возможность не всегда может быть реализована [48].

Вопрос регулирования применения ЛП «off-label» в США и странах Европы имеет более длительную историю. В США назначение ЛП «off-label» считается допустимым после регистрации препарата в FDA по решению лечащего врача в случае информированного согласия пациента [21]. В Германии в 2007 году были выработаны следующие условия для применения препаратов вне показаний: наличие у больного жизнеугрожающей патологии или заболевания, значительно снижающего качество его жизни; отсутствие клинически доказанных специфических препаратов для лечения данного заболевания; наличие КИ, демонстрирующих эффективность ЛП «off-label» в аналогичных клинических ситуациях; принятие решения о назначении препарата экспертной комиссией [18, 49].

Работа над принципами регулирования применения ЛП вне инструкции проходила и на общеевропейском уровне, результатом чего стало предложение по созданию надлежащей практики использования лекарств не по прямому назначению (Good Off-Label Use Practices, GOLUP), сформулированной в Декларации EMA (European Medicines Agency, Европейское агентство лекарственных средств), согласно которому применение ЛП «off-label» должно иметь место только в случае соблюдения всех указанных ниже условий:

1. Наличие тяжёлого заболевания, ставящего под угрозу жизненно важные функции или опасного для жизни;
2. Отсутствие разрешённого к применению ЛС или повторяющийся неблагоприятный исход применения имеющихся препаратов;
3. Отсутствие альтернативных способов лечения, предписанных для конкретного состояния;
4. Наличие данных, подтверждающих эффективность применения данного ЛП «off-label»;
5. Наличие информированного добровольного согласия пациента на применение ЛП «off-label»;
6. Наличие установленных способов отчётности о НР, связанных с не предусмотренным инструкцией применением [46, 50].

Необходимо отметить, что данная Декларация в ЕС не имеет статуса нормативно-правового акта, вопрос о введении документов, регулирующих использование ЛП «off-label» в настоящее время решается. В то же время в странах Европы существуют

отдельные регуляторные документы, такие как временные рекомендации по использованию ЛП, меры по регулированию возмещения [19].

### **Мнения и рекомендации экспертов по вопросам практики применения ЛП «off-label» по результатам глубинных интервью**

Большинство экспертов (8 из 11 опрошенных) оценили факт назначения ЛП «off-label» специалистами подразделений как рутинную практику. При этом не зарегистрированные ЛП в России врачами не применяются, однако при необходимости их применение возможно только путём подачи заявления в Минздрав по программам расширенного доступа.

В качестве показаний, требующих наиболее частого применения ЛП «off-label», эксперты отметили онкологические и гематологические заболевания. При этом, при ОРВИ взрослым ЛП «off-label» мало назначают, а детям – почти каждому.

Большинство экспертов (9 из 11 опрошенных) уточнили, что ЛС «off-label» применяются, как правило, по поводу основного заболевания, а не для терапии его осложнений или сопутствующей патологии. По мнению экспертов, основная цель таких назначений – повышение возможности выздоровления пациента, страдающего потенциально смертельным заболеванием: обычно назначение «off-label» производится в ситуациях, когда для лечения той или иной группы пациентов доступные зарегистрированные ЛП отсутствуют, либо возможности терапии согласно инструкциям исчерпаны.

Меньшая часть экспертов (2 из 11 опрошенных) отметили, что встречаются случаи неоплаты назначения ЛП «off-label» или штрафов со стороны страховых компаний, указав, что штрафы есть, частота их наложения не известна. Основной повод для подобных санкций – качество оформления консилиумов (например, если не указана альтернативная схема приёма препарата).

Важным представляется упоминание экспертами основных организационных недостатков системы применения назначений ЛП «off-label»:

- «требуется проведение повторных консилиумов, например, для редукции доз препаратов, проводится повторная оплата консилиума. Имеются частые отказы в реализации рекомендаций федерального центра по месту жительства»;
- «имеется необходимость в создании в России условий, при которых регистрация российских ЛП в ЕС и США максимально была бы близка по времени регистрации в нашей стране и странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС)»;
- «сложности в регистрации новых показаний, отсутствие активности производителя

по коррекции показаний в уже давно используемом зарегистрированном ЛС»;

- «низкая активность фармакологических компаний в отношении информирования об эффективности и безопасности применения ЛП «off-label» при лечении узких групп пациентов, в том числе детей. Для повышения активности производителей ЛП нужны льготы, например, налоговые».
- «неравномерное территориальное размещение референс-центров (получение второго мнения – технические возможности и компетенции) и межрегиональных центров детской онкологии и гематологии. Крупные центры имеются только в Москве и Санкт-Петербурге, в результате происходит перегрузка их пациентами»;
- «наложение штрафов со стороны страховых медицинских организаций за применение ЛП «off-label» там, где это обосновано; ЛП, назначенные «off-label», не принимаются к оплате страховыми компаниями, отмечается низкий уровень финансирования клинико-статистических групп».

Серьезный интерес вызывают предложения экспертов по способам оптимизации применения ЛП «off-label» в клинической практике, включающие в себя:

- разработку этических норм назначения ЛП «off-label»;
- разработку законов прямого действия, не ограничивающих возможности врачей в назначении ЛП вне указанных в инструкции показаний;
- внесение в Национальный проект «Здравоохранение»<sup>13</sup> обязательств регионов по вопросам лекарственного обеспечения;
- упрощение системы внесения новых показаний к назначению ЛП в существующую инструкцию по медицинскому применению;
- рекомендации по созданию перечня ЛП, используемых «off-label», имеющих клиническую доказательную базу с целью обеспечения беспрепятственного применения и оплаты в системе ОМС и ВМП. Оставив требование к врачу обосновать назначение ЛП, необходимо систематически анализировать работу врачей на предмет обоснованности применения ЛП «off-label» при том или ином заболевании.

Таким образом, по результатам глубинных интервью эксперты подтвердили факт регулярного назначения врачами «off-label» и необходимость совершенствования действующих правил

относительно их назначения. Практикующие эксперты отметили, что некоторые возможности оправдать назначение таких препаратов пациенту в действующем законодательстве все же есть – назначение ЛП «off-label» по жизненным показаниям через врачебную комиссию, через утвержденные Министерством здравоохранения клинические рекомендации и стандарты медицинской помощи. Цель назначения – спасение жизни пациента.

Организационными решениями, по мнению опрошенных экспертов, в разрешении коллизий в законодательстве и врачебной практике в вопросах назначения ЛП «off-label» могут быть: упрощение системы внесения новых показаний по ЛС в существующую инструкцию по медицинскому применению.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа литературных источников, нормативно-правовых документов, а также проведенного авторами качественного исследования можно заключить, что применение ЛП «off-label» является неизбежным практически в любой медицинской практике, о чём должны быть осведомлены все участники лечебного процесса.

Основным приоритетом при применении ЛП «off-label» должна выступать безопасность пациента. В связи с этим, обязательными условиями назначения терапии «off-label» должны быть следующие: отсутствие альтернативных способов лечения; наличие доказательной базы по применению ЛП; применение решения о назначении ЛП «off-label» только в рамках специализированных профильных медицинских учреждений; получение добровольного информированного согласия от пациента; обязательное соблюдение требований отчетности по случаям развития НР.

Как в Российской Федерации, так и в других странах правовое регулирование назначения ЛП «off-label» является неоднозначным. С целью расширения возможностей специалистов назначать ЛП «off-label» при одновременном сохранении должной степени государственного контроля за данным процессом, могут быть применены следующие организационные мероприятия: законодательное закрепление обязательств и ответственности региональных органов управления здравоохранением по вопросам лекарственного обеспечения; создание открытой и прозрачной системы применения ЛП «off-label» для пациентов и/или их законных представителей, обязательное полноценное информирование пациента о факте применения ЛП «off-label», а также риске и характере развития возможных НР; создание перечня ЛП «off-label», имеющих клиническую доказательную базу с целью обеспечения беспрепятственного применения

<sup>13</sup> Национальные проекты «Здравоохранение» и «Демография». – [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie>

и оплаты в системе ОМС и ВМП; упрощение процедуры внесения изменений в регистрационное удостоверение для ЛП «off-label», эффективность которых продемонстрирована в КИ высокого уровня доказательности.

Несмотря на отсутствие в настоящее время нормативно-правовых актов, разрешающих или запрещающих применение ЛП «off-label»

в Российской Федерации, при определённых обстоятельствах медицинские работники и/или организации могут нести дисциплинарную, административную или уголовную ответственность за назначение ЛП «off-label». Данный факт переводит рассмотренный в настоящем исследовании вопрос из медицинской плоскости в широкую область смежных дисциплин.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

С.В. Русских – разработка дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование статьи; Е.А. Тарасенко – научное консультирование, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование статьи; Л.И. Москвичева – сбор данных, написание и редактирование статьи; С.А. Орлов – научное консультирование, редактирование статьи; А.А. Трякин – научное консультирование; А.В. Воробьева – сбор, анализ и интерпретация данных, написание статьи; О.А. Бенеславская, В.И. Макарова, Е.А. Путилина, С.А. Уткин – сбор данных, редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Sahragardjoonegani B., Beall R.F., Kesselheim A.S., Hollis A. Repurposing existing drugs for new uses: a cohort study of the frequency of FDA-granted new indication exclusivities since 1997 // *J Pharm Policy Pract.* – 2021. – Vol. 14, No. 1. – Art. ID: 3. DOI: 10.1186/s40545-020-00282-8
- Kwon J.H., Kim M.J., Bruera S., Park M., Bruera E., Hui D. Off-Label Medication Use in the Inpatient Palliative Care Unit // *J Pain Symptom Manage.* – 2017 Jul. – Vol. 54, No. 1. – P. 46–54. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.03.014
- Hagemann V., Bausewein C., Remi C. Off-label use in adult palliative care – more common than expected. A retrospective chart review. *Eur J Hosp Pharm.* – 2022. – Vol. 29, No. 6. – P. 329–335. DOI: 10.1136/ejpharm-2020-002554
- Villamañán E., Sobrino C., Bilbao C., Fernández J., Herrero A., Calle M., Alvaro D., Segura M., Picazo G., Rodríguez J.M., Baldominos G., Ramirez M.T., Larrubia Y., Llorente J., Martinez A., Alvarez-Sala R. Off-label use of inhaled bronchodilators in hospitalised patients in Spain: a multicentre observational study // *Eur J Hosp Pharm.* – 2021 Nov. – Vol. 28, Suppl. 2. – P. 23–28. DOI: 10.1136/ejpharm-2019-002171
- Howe K., Bourke S., Sansom L. The extent to which off-patent registered prescription medicines are used for off-label indications in Australia: A scoping review // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, No. 12. – Art. ID: 0261022. DOI: 10.1371/journal.pone.0261022
- van Norman G.A. Off-Label Use vs Off-Label Marketing of Drugs: Part 1: Off-Label Use-Patient Harms and Prescriber Responsibilities // *JACC Basic Transl Sci.* – 2023. – Vol. 8, No. 2. – P. 224–233. DOI: 10.1016/j.jacbts.2022.12.011
- Papthanasidou M., Rpharwar A., Kamler M., Rassaf T., Luedike P. Off-label use of pulmonary vasodilators after left ventricular assist device implantation: calling in the evidence // *Pharm Ther.* – 2020. – Vol. 214. – Art. ID: 107619. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107619.
- Werner N., Renker M., Dörr O., Bauer T., Nef H., Choi Y.H., Hamm C.W., Zahn R., Kim W.K. Anatomical suitability and off-label use of contemporary transcatheter heart valves // *Int J Cardiol.* – 2022. – Vol. 350. – P. 96–103. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.12.044
- Bell J.S., Richards G.C. Off-label medicine use: ethics, practice and future directions // *Aust J Gen Pract.* – 2021. – Vol. 50, No. 5. – P. 329–331. DOI: 10.31128/AJGP-08-20-5591
- Moulis F., Durrieu G., Lapeyre-Mestre M. Off-label and unlicensed drug use in children population // *Therapie.* – 2018. – Vol. 73, No. 2. – P. 135–149. DOI: 10.1016/j.therap.2018.02.002
- Syed S.A., Dixon B.A., Constantino E., Regan J. The Law and Practice of Off-Label Prescribing and Physician Promotion // *J Am Acad Psychiatry Law.* – 2021. – Vol. 49, No. 1. – P. 53–59. DOI: 10.29158/JAAPL.200049-20
- Balan S, Ahmad Hassali MA, Mak VSL. Attitudes, knowledge and views on off-label prescribing in children among healthcare professionals in Malaysia // *Int J Clin Pharm.* – 2019. – Vol. 41, No. 4. – P. 1074–1084. DOI: 10.1007/s11096-019-00862-y
- Niedźwiedź M., Skibińska M., Narbutt J., Lesiak A. Off-label medications in the treatment of hospitalized children with atopic dermatitis // *Postepy Dermatol Alergol.* – 2023. – Vol. 40, No. 1. – P. 72–77. DOI: 10.5114/ada.2022.119967
- Taylor B.C., Triplet J.J., El-Sabawi T.J. Share Off-Label Use in Orthopaedic Surgery // *Am Acad Orthop Surg.* – 2019. – Vol. 27, No. 17. – P. 767–774. DOI: 10.5435/JAAOS-D-18-00038
- Marjolein W., Lisman J., Hoebert J. Study on off-label use of medicinal products in the European Union – Report, Publications Office. – European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety. – 2019.

16. Li Q.Y., Lv Y., An Z.Y., Dai N.N., Hong X., Zhang Y., Liang L.J. Ethical review of off-label drugs during the COVID-19 pandemic // *World J Clin Cases.* – 2022. – Vol. 10, No. 17. – P. 5541–5550. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i17.5541
17. Tucker K., Günther K.P., Kjaersgaard-Andersen P., Lütznier J., Kretzer J.P., Nelissen R.G.H.H., Lange T., Zagra L. EFORT recommendations for off-label use, mix & match and mismatch in hip and knee arthroplasty // *EFORT Open Rev.* – 2021. – Vol. 6, No. 11. – P. 982–1005. DOI: 10.1302/2058-5241.6.210080
18. Сомова М.Н., Батищева Г.А. Правовые аспекты назначения лекарственных препаратов off-label // *Прикладные информационные аспекты медицины.* – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 139–143.
19. Agarwal V. Off-label Medication Use: A Double-edged Sword // *Indian J Crit Care Med.* – 2021. – Vol. 25, No. 8. – P. 845–846. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23951
20. Raut A., Krishna K., Adake U., Sharma A.A., Thomas A., Shah J. Off-label Drug Prescription Pattern and Related Adverse Drug Reactions in the Medical Intensive Care Unit // *Indian J Crit Care Med.* – 2021. – Vol. 25, No. 8. – P. 872–877. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23909
21. Rusz C.M., Ósz B.E., Jitcă G., Miklos A., Bătrînu M.G., Imre S. Off-Label Medication: From a Simple Concept to Complex Practical Aspects // *Int J Environ Res Public Health.* – 2021. – Vol. 18, No. 19. – Art. ID: 10447. DOI: 10.3390/ijerph181910447
22. Wang J., Jiang F., Yang Y., Zhang Y., Liu Z., Qin X., Tao X., Liu T., Liu Y., Tang Y.L., Liu H., Cotes R.O. Off-label use of antipsychotic medications in psychiatric inpatients in China: a national real-world survey // *BMC Psychiatry.* – 2021. – Vol. 21, No. 1. – Art. ID: 375. DOI: 10.1186/s12888-021-03374-0
23. van der Zanden T.M., Mooij M.G., Vet N.J., Neubert A., Rascher W., Lagler F.B., Male C., Grytli H., Halvorsen T., de Hoog M., de Wildt S.N. Benefit-Risk Assessment of Off-Label Drug Use in Children: The Bravo Framework // *Clin Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 110, No. 4. – P. 952–965. DOI: 10.1002/cpt.2336
24. Ribeiro F., Falcão M.S. Off-Label Use of 0.19 mg Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant: A Systematic Review // *J Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 2021. – Art. ID: 6678364. DOI: 10.1155/2021/6678364
25. Tayeb B.O., Winegarden J.A., Alashari R.A., Alasmari M., Winegarden J., Boker F., Halawi A., Lapidow A., Bradshaw Y.S., Carr D.B. Scoping Review of Off-Label Topical Analgesia in Palliative, Hospice and Cancer Care: Towards Flexibility in Evidence-Based Medicine // *J Pain Res.* – 2021. – Vol. 14. – P. 3003–3009. DOI: 10.2147/JPR.S263845
26. Shakeel S., Nesar S., Rehman H., Jamil K., Mallick I.A., Mustafa M.S., Anwar M., Jamshed S. Patterns and Predictors of Off-Label Drug Prescribing in Psychiatric Practice: A Qualitative Study // *Pharmacy (Basel).* – 2021. – Vol. 9, No. 4. – Art. ID: 203. DOI: 10.3390/pharmacy9040203.
27. Кузнецова Е.Ю., Овчинникова П.П., Семёнчева А.С. Проблема применения лекарственных препаратов «off-label» в России // *Международный научно-исследовательский журнал.* – 2020. – Т. 9–1, № 99. – С. 133–138. DOI: 10.23670/IRJ.2020.99.9.022
28. Shoulders B.R., Smithburger P.L., Tchen S., Buckley M., Lat I., Kane-Gill S.L. Characterization of Guideline Evidence for Off-label Medication Use in the Intensive Care Unit // *Ann Pharmacother.* – 2017. – Vol. 51, No. 7. – P. 529–542. DOI: 10.1177/1060028017699635
29. Fung A., Yue X., Wigle P.R., Guo J.J. Off-label medication use in rare pediatric diseases in the United States // *Intractable Rare Dis Res.* – 2021. – Vol. 10, No. 4. – P. 238–245. DOI: 10.5582/irdr.2021.01104
30. Shen N.N., Zhang C., Hang Y., Li Z., Kong L.C., Wang N., Wang J.L., Gu Z.C. Real-World Prevalence of Direct Oral Anticoagulant Off-Label Doses in Atrial Fibrillation: An Epidemiological Meta-Analysis // *Front Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. ID: 581293. DOI: 10.3389/fphar.2021.581293
31. Gordon N., Goldstein D.A., Tadmor B., Stemmer S.M., Greenberg D. Factors Associated With Off-Label Oncology Prescriptions: The Role of Cost and Financing in a Universal Healthcare System // *Front Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. ID: 754390. DOI: 10.3389/fphar.2021.754390
32. Saiyed M.M., Ong P.S., Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature // *J Clin Pharm Ther.* – 2017. – Vol. 42, No. 3. – P. 251–258. DOI: 10.1111/jcpt.12507
33. Тарабукина С.М., Дрёмова Н.Б. Проблема изготовления в больничной аптеке лекарственных препаратов, назначаемых «off-label». Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 106–108. DOI: 10.30809/solo.1.2021.36
34. Gore R., Chugh P.K., Tripathi C.D., Lhamo Y., Gautam S. Pediatric Off-Label and Unlicensed Drug Use and Its Implications // *Curr Clin Pharmacol.* – 2017. – Vol. 12, No. 1. – P. 18–25. DOI: 10.2174/1574884712666170317161935
35. Alyami D., Alyami A.A., Alhossan A., Salah M. Awareness and Views of Pharmacists and Physicians Toward Prescribing of Drugs for Off-Label Use in the Pediatric Population in Saudi Arabia // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, No. 3. – Art. IOD: e23082. DOI: 10.7759/cureus.23082
36. Pratico A.D., Longo L., Mansueto S., Gozzo L., Barberi I., Tiralongo V., Salvo V., Falsaperla R., Vitaliti G., La Rosa M., Leonardi S., Rotondo A., Avola N., Sgarlata D., Damiano A., Tirantello M., Anzelmo G., Cipolla D., Rizzo A., Russo A., Ruggieri M., Salomone S., Drago F. Off-Label Use of Drugs and Adverse Drug Reactions in Pediatric Units: A Prospective, Multicenter Study // *Curr Drug Saf.* – 2018. – Vol. 13, No. 3. – P. 200–207. DOI: 10.2174/1574886313666180619120406
37. Прядкина Е.А., Прядкин И.И., Грацианская А.Н., Ермилин А.Е. Исследование назначений off-label в отделении педиатрического дневного стационара гематологического и онкологического профиля. Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1, № 12. – С. 54–54.
38. Neubert A., Dormann H., Weiss J., Egger T., Criegee-Rieck M., Rascher W., Brune K., Hinz B. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients // *Drug Saf.* – 2004. – Vol. 27, No. 13. – P. 1059–1067. DOI: 10.2165/00002018-200427130-00006
39. Eguale T., Buckeridge D.L., Verma A., Winslade N.E., Benedetti A., Hanley J.A., Tamblyn R. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population // *JAMA Intern Med.* – 2016. – Vol. 176, No. 1. – P. 55–63. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.6058
40. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А. Роль «off-label» назначений как фактора возникновения нежелательных побочных реакций на лекарственные средства в педиатрической практике // *Вопросы практической педиатрии.* – 2018. Т. 13, № 4. – С. 18–24. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-18-24

41. Abena P.M., Decloedt E.H., Bottieau E., Suleman F., Adejumo P., Sam-Agudu N.A., Muyembe TamFum J.J., Seydi M., Eholie S.P., Mills E.J., Kallay O., Zumla A., Nacheha J.B. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Prevention or Treatment of COVID-19 in Africa: Caution for Inappropriate Off-label Use in Healthcare Settings // *Am J Trop Med Hyg.* – 2020. – Vol. 102, No. 6. – P. 1184–1188. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0290
42. Lanphier E., Fyfe S. Pediatric Off-Label Use of Covid-19 Vaccines: Ethical and Legal Considerations // *Hastings Cent Rep.* – 2021. – Vol. 51, No. 6. – P. 27-32. DOI: 10.1002/hast.1296
43. Ho T.C., Wang Y.H., Chen Y.L., Tsai W.C., Lee C.H., Chuang K.P., Chen Y.A., Yuan C.H., Ho S.Y., Yang M.H., Tyan Y.C. Chloroquine and Hydroxychloroquine: Efficacy in the Treatment of the COVID-19 // *Pathogens.* – 2021 Feb 17. – Vol. 10, No. 2. – Art. ID: 217. DOI: 10.3390/pathogens10020217
44. Weinstein O., Abu Tailakh M., Lifshitz T. Novack V., Levy J. Intravitreal bevacizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration and thromboembolic events // *Eur J Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 30, No. 1. – P. 66–71. DOI: 10.1177/1120672118823128
45. Вольская Е. Узкие границы свободы: применение лекарственных препаратов вне инструкции // *Ремедиум.* – 2017. – № 7–8. – С. 6–10. DOI: 10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10
46. Каминская О.Н., Грачева Т.Ю. Юридические аспекты вакцинация off-label // *Медицинское право: теория и практика.* – 2019. – Т. 5, № 2(10). – С. 111–116.
47. Цыганова О.А. Правовые последствия назначения «off-label» терапии. Медицинское право: теория и практика. – 2017. – Т. 3, № 2(6). – С. 341–346.
48. Габай П.Г., Багмет Н.А. Использование лекарственных средств офф-лейбл: ответственность медицинского работника и медицинской организации. Российский следователь. – 2017. – Т. 17. – С. 19–24.
49. Ditsch N., Kümper C., Summerer-Moustaki M., Rückert S., Toth B., Lenhard M., Strauss MA. Off-label use in Germany – a current appraisal of gynecologic university departments // *Eur J Med Res.* – 2011. – Vol. 16, No. 1. – P. 7–12. DOI: 10.1186/2047-783x-16-1-7
50. Гиляревский С.Р. Назначение лекарственных препаратов по показаниям, не указанным в инструкции («off-label»): сложная проблема современной клинической практики. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 324–334. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-04-14

#### АВТОРЫ

**Русских Сергей Валерьевич** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела изучения образа жизни и охраны здоровья человека ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко»; доцент кафедры теории и практики государственного управления НИУ «Высшая школа экономики». ORCID ID: 0000-0002-3292-1424. E-mail: srusskikh@hse.ru

**Тарасенко Елена Анатольевна** – кандидат социологических наук, доцент кафедры управления и экономики здравоохранения НИУ «Высшая школа экономики». ORCID ID: 0000-0001-5070-1735. E-mail: etarassenko@hse.ru

**Москвичева Людмила Ивановна** – врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5750-8492. E-mail: ludamed16@mail.ru

**Орлов Сергей Александрович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела изучения образа жизни и охраны здоровья человека «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко»; старший научный сотрудник отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8749-8504. E-mail: orlovsergio@mail.ru

**Трякин Алексей Александрович** – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения

(химиотерапевтическое) № 2 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2245-214X. E-mail: atryakin@mail.ru

**Воробьева Анна Владимировна** – аспирант 3-го года, младший научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». ORCID ID: 0000-0003-4609-5343. E-mail: vorobievaanna2010@yandex.ru

**Бенеславская Ольга Александровна** – младший научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». ORCID ID: 0000-0003-3757-5062. E-mail: beneslavskaya@yandex.ru

**Макарова Вероника Игоревна** – младший научный сотрудник отдела исследования общественного здоровья ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». ORCID ID: 0000-0002-5276-2133. E-mail: veronikka.makarova.8@mail.ru

**Путилина Екатерина Александровна** – главный врач Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9245-5659. E-mail: eapronina@yandex.ru

**Уткин Сергей Александрович** – заместитель директора по клинико-экспертной работе Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID ID: 0009-0007-9278-439X. E-mail: utkinsa@mail.ru