Off-label терапия в неонатологии

Мустафина-Бредихина Д.М.

Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов», 117198, г. Москва, Российская Федерация

В статье рассматриваются современная правовая основа применения лекарственных препаратов «вне инструкции» (off-label терапия), зарубежный опыт регулирования назначений off-label, а также необходимые условия для его назначения в Российской Федерации.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мустафина-Бредихина Д.М. Off-label терапия в неонатологии // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021 Т. 9, № 1. С. 60–63. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-1-60-63>

Статья поступила в редакцию 10.02.2021. Принята в печать 19.03.2022.

Ключевые слова:

безопасность медицинской деятельности, off-label, терапия «вне инструкции», неонатология, лекарственные препараты, инструкция по применению

Off-label therapy in neonatology

Mustafina-Bredikhina D.M. Russian Society of Neonatologists, 117198, Moscow, Russian Federation

The article examines the modern legal basis for the use of medicines “out of the instructions” (off-label therapy), foreign experience in regulating off-label prescriptions, as well as the necessary conditions for its appointment in the Russian Federation.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The author declare no conflict of interests.

For citation: Mustafina-Bredikhina D.M. Off-label therapy in neonatology. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2021; 9 (1): 60–63. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-1-60-63> (in Russian)

Received 10.02.2021. **Accepted** 19.03.2021.

Keywords:

safety of medical activity, off-label, therapy “outside the instructions”, neonatology, medicines, instructions for use

Назначение off-label препаратов в неонатологии, по данным различных источников, может достигать 52,7% в отделениях реанимации и интенсивной терапии в Португалии [1] и около 50%, согласно данным бразильских исследований, которые отмечают, что недоношенные дети получают препараты off-label на регулярной основе [2]. В педиатрической практике отмечают применение препаратов «вне инструкции» у 90% детей [3]. Очевидно, что этот вопрос требует надлежащего законодательного регулирования и, как следствие, понимания, будет ли медицинский работник привлекаться к какому-либо виду ответственности в случае, если применение лекарственных препаратов (ЛП) off-label приведет к негативным последствиям для здоровья пациента.

Необходимо четко разграничить применение незарегистрированных препаратов, использование которых по жизненным показаниям допускается законодательством¹ (проведение консилиума в федеральной специализированной медицинской организации или врачебной комиссии в иной медицинской организации) и назначение ЛП по параметрам, не указанным в инструкции по применению. Мировые исследования также разграничивают исследование применения незарегистрированных препаратов (unlicensed drugs) и препаратов вне инструкции (off-label use), о чем будет сказано ниже.

Мировая медицинская практика придает особое значение безопасности пациента, что включает, помимо прочего, безопасное применение лекарственных средств. Слож-

¹ Приказ Минздравсоцразвития России от 09.08.2005 № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» // Российская газета. 09.09.2005. № 201.

ность исследований с участием детей с точки зрения этики, а также высокая стоимость таких исследований ограничивают возможности фармацевтических производителей и заставляют врачей все чаще применять лекарственные средства off-label. Однако единого мнения о том, что назначения вне инструкции влияют на появление нежелательных реакций или детскую смертность, не наблюдается: некоторые исследователи отмечают, что 68,6% серьезных нежелательных реакций в 2012 г. и 57,6% серьезных нежелательных реакций в 2015 г. развились при использовании ЛП off-label [4]. Другие исследования указывают, что почти все новорожденные в отделениях интенсивной терапии, в основном недоношенные дети, подвергаются воздействию по крайней мере 1 препарата вне инструкции во время пребывания в больнице, и взаимосвязи назначения лекарств вне рецепта с частотой осложнений или неонатальной смертностью не обнаружено [5].

Наиболее распространенным определением применения ЛП off-label является официально сформулированное Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA): это применение лекарственного средства по показаниям, в лекарственной форме, режиме дозирования, для популяции или по иным параметрам, не упомянутым в утвержденной инструкции. Стандартной классификацией применения ЛП «вне инструкции» являются:

- использование противопоказанного пациенту препарата;
- назначение препарата по новым, незарегистрированным показаниям;
- использование препарата в дозах, отличающихся от доз, указанных в инструкции по применению;
- использование препарата у детей в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по применению препарата;
- назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций;
- выбор неоговоренного в инструкции пути введения препарата [6].

Анализ этой классификации неизбежно ведет к определению правового статуса самой инструкции по применению. Некоторые медицинские работники не считают инструкцию по применению ЛП документом, однако в случае разбирательства именно инструкция будет являться первым документом, содержащим основную информацию о лекарственном средстве, на которую будут опираться эксперты при разборе клинического случая.

Разработка инструкции по применению относится к компетенции производителя лекарственного средства и является обязательным документом регистрационного досье,

поступающего в Минздрав России. Окончательный вариант инструкции выдается одновременно с регистрационным удостоверением ЛП с указанием на ней номера регистрационного удостоверения ЛП и даты государственной регистрации. Обязательные требования к форме и содержанию инструкций по применению установлены приказом Минздрава России от 21.09.2016 № 724н «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов»². Таким образом, инструкция по применению является основным «документом» (именно в кавычках, поскольку нет юридических оснований считать его нормативным), предоставляющим информацию как медицинским работникам, так и самим пациентам.

Достаточно серьезным прорывом для легитимизации назначения препаратов off-label стало включение в тезис-рекомендации по применению ЛП сведений о способе его применения и дозе, длительности приема с указанием ссылок на клинические исследования эффективности и безопасности применяемого режима дозирования при данном заболевании либо ссылок на соответствующие источники литературы, в случае если тезис-рекомендация относится к ЛП для медицинского применения, используемому не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению ЛП. Такая возможность появилась в связи с изданием приказа Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации»³. При всей нормативной неопределенности правового статуса клинических рекомендаций назначение препарата по тезис-рекомендациям будет серьезным аргументом при их назначении, если показания не указаны в инструкции по применению. Кроме того, с 2022 г. медицинская помощь в соответствии со ст. 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» будет оказываться на основе клинических рекомендаций, а в соответствии с приказом Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 28.02.2019 № 36 «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию» экспертиза качества оказания медицинской помощи уже осуществляется на основе клинических рекомендаций. При возникновении разбирательств со страховыми организациями клинические рекомендации будут приниматься в расчет, так же как и при иных разбирательствах.

² Приказ Минздрава России от 21.09.2016 № 724н «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов» // Российская газета. 14.10.2016. № 233.

³ Приказ Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» // Официальный интернет-портал правовой информации www.pravo.gov.ru, 08.05.2019, N 0001201905080038

В то же время это требует от разработчиков клинических рекомендаций (медицинских профессиональных некоммерческих организаций) серьезного подхода к научной обоснованности всех положений, включаемых в клинические рекомендации.

Надлежащий контроль за использованием препаратов off-label в разных странах регулируется по-разному. Например, в США регулирование осуществляется упомянутым выше FDA, однако в последние годы указанное ведомство в целом в меньшей степени проявляет ограничительные функции. Регуляторная деятельность FDA направлена на достижение баланса между предоставлением врачам свободы применять тактику, основанную на клиническом суждении, и на ограничение возможностей производителей медицинской продукции влиять на тактику врачебных назначений [7]. Европейское законодательство, как и законодательство США, регулирует только распространение медицинских продуктов на рынке, но не применение таких продуктов в клинической практике, которое лишь в отдельных странах находится в компетенции регуляторных органов или включено в квазиправовые документы либо рекомендации по надлежащей клинической практике. Таким образом, и в Европе решение о назначении препаратов как по одобренным показаниям, так и off-label принимается на уровне взаимодействия пациента с врачом [8]. Однако в ряде стран, например в Бельгии, Италии, Франции, Испании, Швейцарии и Венгрии, приняты специальные нормативные акты, регулирующие применение препаратов off-label, и имеются подходы надлежащей клинической практики к такому использованию препаратов или соответствующие клинические рекомендации, включая подходы к возмещению затрат на приобретение препаратов, назначаемых off-label. Одним из таких консенсусных документов стала Декларация по надлежащей практике применения ЛП «вне инструкции» (Declaration on Good off-label Use Practice), которая определила следующие критерии для назначения препаратов «вне инструкции».

1. На основании обследования пациента имеющим соответствующую квалификацию медицинским работником имеется потребность в назначении препарата «вне инструкции».

2. Отсутствуют иные разрешенные методы лечения и зарегистрированные в установленном порядке лекарственные средства либо применение таких средств было неэффективным.

3. Имеются достаточные научные данные для применения ЛП «вне инструкции» у конкретного пациента.

4. Пациентам (или их законным представителям) должна быть предоставлена достаточная информация о назначаемых лекарствах, позволяющая им принять обоснованное решение.

5. Установлен порядок информирования соответствующих органов власти о результатах, нежелательных реакциях и побочных явлениях, связанных с использованием ЛП «вне инструкции» [9].

В Великобритании к выпущенным на рынок и назначаемым ЛП применяют термины «лицензированные», «нелицензированные» и назначаемые off-label [10]. Для выхода на рынок все ЛП в Соединенном Королевстве должны быть одобрены к применению регуляторными органами (MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency). Получение такого одобрения для применения по определенным показаниям позволяет использовать препарат on-label, т.е. по показаниям, указанным в краткой характеристике ЛП (SmPC – Summary of Product Characteristics). Назначение лицензированного препарата не по одобренным показаниям в Великобритании, как и в других странах, обозначается как назначение off-label. Если препарат не получил официального одобрения, его обозначают как нелицензированный. Практикующие врачи в Соединенном Королевстве могут назначать ЛП как указанные в краткой характеристике препарата (т.е. on-label), так и не указанные в таком документе (off-label) [8]. Врачи могут назначать и нелицензированные препараты, если они лицензированы в какой-нибудь стране или если произведены в Соединенном Королевстве лицензированным производителем как препараты, предназначенные для специальных целей. Таким образом, назначение нелицензированных препаратов или назначение лицензированных препаратов off-label врачом, имеющим право назначать терапию, не считается незаконным. Несмотря на то что назначение нелицензированных препаратов ограничено специальными условиями (так же как и в нашей стране), такие ограничения не касаются назначения off-label лицензированных препаратов. Таким образом, британские врачи разграничивают понятия «нелицензированный» и «лицензированный» ЛП, но назначаемый off-label [11].

В заключение нельзя не отметить, что мировая практика не предусматривает наступление ответственности (в том числе уголовной) медицинских работников за назначение препаратов off-label. Однако государство, прямо или опосредованно, осуществляет надзор за такими назначениями, при этом не мешая свободе выбора врача при определении тактики лечения пациента. Законодательство РФ по сути тоже не запрещает назначение препаратов off-label, однако требует от врача осознанного назначения (с обоснованием в медицинской документации и проведением консилиума) и информирования пациента в письменном виде [12]. а также разработки целого ряда локальных нормативных актов в медицинской организации, которые будут регулировать порядок назначения препаратов «вне инструкции» [13].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мустафина-Бредихина Диана Мядхатовна (Diana M. Mustafina-Bredikhina) – кандидат юридических наук, юрист Российского общества неонатологов, Москва, Российская Федерация

E-mail: jurist@neonatology.pro

<https://orcid.org/0000-0003-3023-6631>

ЛИТЕРАТУРА

1. Silva J., Flor-de-Lima F., Soares H., Guimarães H. Off-label and unlicensed drug use in neonatology: reality in a Portuguese University Hospital // *Acta Med. Port.* 2015. Vol. 28, N 3. P. 297–306.
2. Gonçalves A.C.S., Reis A.M.M., Marçal A.C.G., Bouzada M.C.F. Use of unlicensed and off-label drugs in neonates in a Brazilian university hospital // *Braz. J. Pharm. Sci.* 2018. Vol. 53, N 3. Article ID e00252. DOI : <https://doi.org/10.1590/s2175-97902017000300252>
3. Gazarian M., Kelly M., McPhee J.R., Graudins L.V., Ward R.L., Campbell T.J. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness // *Med. J. Aust.* 2006. Vol. 185, N 10. P. 544–548. DOI: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00689.x> PMID: 17115966.
4. Титова А.Р., Асещкая И.А., Поливанов В.А., Зырянов С.К., Глаголев С.В. Структура «off-label» назначений лекарственных препаратов у детей: анализ российской базы данных спонтанных сообщений // *Педиатрия*. 2016. Т. 95, № 6. С. 75–84.
5. Koszma E.I.A., Bispo A.J.B., Santana I.A.O., Santos C.N.O. Use of off-label medications in a neonatal intensive care unit // *Rev. Paul. Pediatr.* 2021. Vol. 39. Article ID e2020063. DOI: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2020063> PMID: 33440406; PMCID: PMC7802993.
6. Переверзев А.П., Лепяхин В.К. Современный взгляд на проблему применения ЛС с нарушением предписаний инструкции // *Медицинский совет*. 2013. № 4. С. 110–111.
7. Mello M., Studdert D.M., Brennan T.A. Shifting terrain in the regulation of off-label promotion of pharmaceuticals // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360, N 15. P. 1557–1566. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMHle0807695>
8. Schrier L., Hadjipanayis A., Stiris T., Ross-Russell R.I., Valiulis A., Turner M.A. et al. Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology // *Eur. J. Pediatr.* 2020. Vol. 179, N 5. P. 839–847. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03556-9> PMID: 31897842.
9. Declaration on Good Off-Label Use Practice. URL: https://www.braincouncil.eu/golup/wp-content/uploads/2017/11/GOLUP_Declaration.pdf
10. Aronson J.K., Ferner R.E. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 83, N 12. P. 2615–2625. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.13394> Epub 2017 Sep 26. PMID: 28779556; PMCID: PMC5698582.
11. 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: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-04-14>
12. Мустафина-Бредихина Д.М. Применение лекарственных препаратов off-label: Международный опыт и перспективы в России // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2015. № 1. С. 77–79.
13. Карпова А.Л., Мустафина-Бредихина Д.М., Прилучная и др. Ведение медицинской документации в отделениях неонатологического профиля // *Руководство для врачей-неонатологов, анестезиологов-реаниматологов и педиатров : учебно-методическое пособие*. Москва : РУДН, 2020. 192 с.

REFERENCES

1. Silva J., Flor-de-Lima F., Soares H., Guimarães H. Off-label and unlicensed drug use in neonatology: reality in a Portuguese University Hospital. *Acta Med Port.* 2015; 28 (3): 297–306.
2. Gonçalves A.C.S., Reis A.M.M., Marçal A.C.G., Bouzada M.C.F. Use of unlicensed and off-label drugs in neonates in a Brazilian university hospital. *Braz J Pharm Sci.* 2018; 53 (2): e00252. DOI : <https://doi.org/10.1590/s2175-97902017000300252>
3. Gazarian M., Kelly M., McPhee J.R., Graudins L.V., Ward R.L., Campbell T.J. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust.* 2006; 185 (10): 544–8. DOI: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00689.x> PMID: 17115966.
4. Titova A.R., Asetskeya I.L., Polivanov V.A., Zyryanov S.K., Glagolev S.V. Offlabel structure of drug prescriptions in children: analysis of the Russian database of spontaneous messages. *Pediatriya [Pediatrics]*. 2016; 95 (6): 75–84. (in Russian)
5. Koszma E.I.A., Bispo A.J.B., Santana I.A.O., Santos C.N.O. Use of off-label medications in a neonatal intensive care unit. *Rev Paul Pediatr.* 2021; 39: e2020063. DOI: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2020063> PMID: 33440406; PMCID: PMC7802993.
6. Pereverzev A.P., Lepakhin V.K. Modern view on the problem of using drugs in violation of the instructions. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2013; (4): 110–1. (in Russian)
7. Mello M., Studdert D.M., Brennan T.A. Shifting terrain in the regulation of off-label promotion of pharmaceuticals. *N Engl J Med.* 2009; 360 (15): 1557–66. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMHle0807695>
8. Schrier L., Hadjipanayis A., Stiris T., Ross-Russell R.I., Valiulis A., Turner M.A., et al. Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology. *Eur J Pediatr.* 2020; 179 (5): 839–47. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03556-9> PMID: 31897842.
9. Declaration on Good Off-Label Use Practice. URL: https://www.braincouncil.eu/golup/wp-content/uploads/2017/11/GOLUP_Declaration.pdf
10. Aronson J.K., Ferner R.E. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83 (12): 2615–25. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.13394> Epub 2017 Sep 26. PMID: 28779556; PMCID: PMC5698582.
11. Gilyarevsky S.R. Prescribing medicines for indications not specified in the instructions («off-label»): a complex problem of modern clinical practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]*. 2020; 16 (2): 324–34. DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-04-14> (in Russian)
12. Mustafina-Bredikhina D.M. The use of off-label medicines: International experience and prospects in Russia. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training]*. 2015; (1): 77–9. (in Russian)
13. Karpova A.L., Mustafina-Bredikhina D.M., Priluchnaya I.A., et al. Conducting medical documentation in neonatology departments. In: *A Guide for Neonatologists, Anesthesiologists, Resuscitators and Pediatricians: an educational and methodological manual*. Moscow: RUDN, 2020: 192 p. (in Russian)