

Состояние и тенденции законодательно-нормативного регулирования применения лекарственных препаратов вне инструкции

Е.Р. Захарочкина[✉], В.В. Ряженев, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, Н.Ю. Бехорашвили, С.А. Заверячев, С.С. Сологова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Применение лекарственных препаратов (ЛП) вне показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению (ИМП), является широко распространенной практикой в мире. Правовые основы применения ЛП в медицине вне ИМП варьируют в различных государствах. Прорыв нормативного регулирования фармацевтического рынка в области профилактических и медицинских практик off-label терапии на международном и национальном уровнях произошел с наступлением пандемии коронавирусной инфекции. Ключевое значение имеют перспективы применения off-label в контексте нововведений в законодательство об охране здоровья граждан в Российской Федерации. Профессионально значимые аспекты применения ЛП вне общей характеристики ЛП и ИМП введены наднациональными регуляторными органами для общего рынка лекарственных средств (ЛС) Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Отдельного внимания заслуживает нормативное регулирование вопросов применения экстремальных ЛС в рамках совершенствования подходов государственного регулирования деятельности по изготовлению ЛП в аптечных условиях. Активное развитие фармацевтической деятельности в области изготовления ЛП в рамках совершенствования регуляторной практики определяет актуальность рассмотрения вопросов фактического назначения и применения вне инструкции экстремальной рецептуры. Цель обзора – провести системный анализ национальных, межнациональных законодательных и нормативных документов, регулирующих вопросы лекарственной помощи по показаниям вне ИМП, определить основные концептуальные составляющие актуального регуляторного пула и треки перспективного развития в данной области. Проведен системный анализ национального законодательно-нормативного пула документов и регуляторной базы общего рынка ЛС ЕАЭС по вопросам регулирования различных аспектов off-label-применения ЛП. Изучены содержательные компоненты и выявлены основные тенденции в регуляторной практике назначений вне общей характеристики ЛП и ИМП. Аналитический поиск осуществлен в справочных правовых системах «КонсультантПлюс», «Гарант», на официальных сайтах Минздрава России, ЕАЭС, а также использован информационный ресурс RusMed национального библиотечного ресурса России по медицине и фармации «Центральная научная медицинская библиотека». Логически обобщены результаты по текущему состоянию правового контура и выработаны концептуальные предложения по основным направлениям перспективного развития сферы регулирования и контрольно-надзорной деятельности фармацевтического применения ЛП вне ИМП.

Ключевые слова: лекарственные средства, лекарственные препараты для медицинского применения, экстремальные лекарственные препараты, применение вне инструкции по медицинскому применению, off-label, применение вне общей характеристики лекарственных препарата и вне инструкции по медицинскому применению, коронавирусная инфекция, изготовление лекарственных препаратов, общий рынок лекарственных средств Евразийского экономического союза, англоязычные аналоги ключевых слов и словосочетаний

Для цитирования: Захарочкина Е.Р., Ряженев В.В., Смолярчук Е.А., Кудлай Д.А., Бехорашвили Н.Ю., Заверячев С.А., Сологова С.С. Состояние и тенденции законодательно-нормативного регулирования применения лекарственных препаратов вне инструкции. Терапевтический архив. 2024;96(4):396–406. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202692

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Захарочкина Елена Ревовна – канд. фармацевт. наук, доц., доц. каф. регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Института трансляционной медицины и биотехнологий. E-mail: zakharochkina_e_r@staff.sechenov.ru

Ряженев Василий Вячеславович – д-р фармацевт. наук, зав. каф. регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Института трансляционной медицины и биотехнологии

Смолярчук Елена Анатольевна – канд. мед. наук, зав. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина

Бехорашвили Нана Юзовна – канд. фармацевт. наук, доц. каф. регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Института трансляционной медицины и биотехнологии

Заверячев Станислав Артемович – студент V курса Института фармации им. А.П. Нелюбина

Сологова Сусанна Сергеевна – канд. биол. наук, доц. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина

[✉]Elena R. Zakharochkina. E-mail: zakharochkina_e_r@staff.sechenov.ru; ORCID: 0009-0003-6791-8908

Vasily V. Ryazhenov. ORCID: 0000-0002-1278-5883

Elena A. Smolyarchuk. ORCID: 0000-0002-2615-7167

Dmitry A. Kudlay. ORCID: 0000-0003-1878-4467

Nana Yu. Bekhorashvili. ORCID: 0000-0003-3407-1969

Stanislav A. Zaveryachev. ORCID: 0009-0004-1068-8088

Susanna S. Sologova. ORCID: 0000-0002-8526-7147

Status and trends of legislative and regulatory regulation of off-label use of drugs: A review

Elena R. Zakharochkina[✉], Vasily V. Ryazhenov, Elena A. Smolyarchuk, Dmitry A. Kudlay, Nana Yu. Bekhorashvili, Stanislav A. Zaveryachev, Susanna S. Sologova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The off-label use of drugs is a common practice worldwide. The legal basis for off-label medical use varies from country to country. Regulatory control of the pharmaceutical market in the off-label preventive and therapeutic practice at the international and national levels has become a breakthrough with the emergence of the coronavirus pandemic. The prospects for off-label use in the context of innovations in the legislation of public health in the Russian Federation are crucial. Professionally significant aspects of the use of medicinal products outside the Summary of Product Characteristics and the off-label use have been introduced by supranational regulatory authorities for the common market of medicinal products of the Eurasian Economic Union. Special attention should be paid to the regulatory control of the use of extemporaneous medicines as part of improving the government regulation of drug compounding in pharmacies. The active development of pharmacy activities in drug compounding within the framework of improving regulatory practice determines the relevance of actual off-label prescriptions and the use of extemporaneous formulations. Aim – to perform a systematic analysis of national, transnational legislative and regulatory documents regulating off-label use of medicinal products, determine the main conceptual components of the current regulatory pool and directions for future development in this area. Systematic analysis of the national legislative and regulatory pool of documents and the regulatory framework of the common market of medicinal products of the Eurasian Economic Union on the regulation of various aspects of the off-label use of medicinal products. Study of the components and identification of the main trends in the regulatory practice of prescriptions outside the Summary of Product Characteristics and the off-label use. An analytical search was carried out in the reference legal systems "ConsultantPlus" and "Garant" on the official websites of the Ministry of Health of Russia, the Eurasian Economic Union, the RusMed information resource of the National Library resource of Russia in medicine and pharmacy "Central Scientific Medical Library" was used. A logical generalization of the results on the current state of the legal framework and the development of conceptual proposals on the key directions of the prospective development of regulation, control, and supervisory activities of the pharmaceutical off-label use of medicinal products was made.

Keywords: medicinal products, medicinal products for human use, extemporaneous medicinal products, off-label use, use outside the Summary of Product Characteristics, coronavirus infection, manufacture of medicinal products, common market of medicinal products of the Eurasian Economic Union, English-language analogues of keywords and phrases.

For citation: Zakharochkina ER, Ryazhenov VV, Smolyarchuk EA, Kudlay DA, Bekhorashvili NYu, Zaveryachev SA, Sologova SS. Status and trends of legislative and regulatory regulation of off-label use of drugs: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(4):396–406. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202692

Особенности правового регулирования применения ЛП вне ИМП при распространении COVID-19

Активное законодательно-нормативное развитие истории применения лекарственных препаратов (ЛП) off-label непосредственно связано с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Ретроспективный анализ национальных законодательно-нормативных документов в сфере обращения лекарственных средств (ЛС) за периоды начала, распространения и трансформации COVID-19 (январь 2020 – февраль 2024 г.) позволил выделить основные правовые акты касательно применения ЛП вне инструкции по медицинскому применению (ИМП).

Особенности обращения ЛС в период пандемии установлены в начале 2020 г. Федеральным законом от 01.04.2020 №98-ФЗ [1] и Постановлением Правительства РФ от 3 апреля 2020 г. №441 [2].

Подзаконные нормы применения ЛП в период чрезвычайной ситуации (ЧС) по показаниям off-label установлены Постановлением Правительства РФ от 3 апреля 2020 г. №441 и используются с целью изучения эффективности при осуществлении профилактических и лечебных мероприятий. В соответствии с действующими нормами право заниматься данным видом деятельности имеют медицинские и иные организации с лицензией на ее осуществление. В указанных организациях должна планироваться и/или осуществляться медицинская деятельность, направленная на оказание медицинской помощи (МП) в условиях ЧС. На данном основании организации должны быть включены в перечни, которые обязаны утверждать федеральные органы исполнительной власти и органы государственной

власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья в соответствии с их подведомственностью.

Применение ЛП вне ИМП возможно по 2 механизмам реализации:

- 1) решение врачебной комиссии (ВК) с оформлением протокола и внесением соответствующей информации в медицинскую документацию пациента;
- 2) решение консилиума врачей, которое вносится в протокол и подписывается участниками консилиума, с внесением соответствующей информации в медицинскую документацию пациента.

В соответствующей организации ответственное лицо при начале применения ЛП вне ИМП представляет в Минздрав и Росздравнадзор России в форме электронного документа информацию, которая должна содержать:

- даты начала и окончания применения;
- наименование ЛП;
- название заболевания (состояния) по Международной классификации болезней, для профилактики и/или лечения которого применяется ЛП.

К указанной информации необходимо приложить копии ИМП.

Следует еще раз отметить особенность правовой нормы, допускающей применение off-label в период ЧС с целью исследования эффективности ЛП.

Изучение эффективности применения должно осуществляться в рамках малоинтервенционного исследования при соблюдении принципов надлежащей клинической практики. В организациях должен быть создан независимый этический комитет, в обязанности которого входит утверждение протокола (программы) научного исследования.

Установлены ограничения на допуск к включению в протокол исследования только совершеннолетних пациентов или здоровых добровольцев. Необходимо также предусмотреть обязательность получения информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство или на отказ от него (ст. 20 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»).

Норма для медицинских и иных организаций об обязательности направления в Минздрав России в течение 10 дней после завершения применения ЛП отчета о результатах применения в форме электронного документа утратила свою силу [3].

Субъекты фармацевтического рынка могут использовать результаты научного исследования эффективности применения ЛП в целях формирования клинических рекомендаций (КР). Для разработчиков ЛП результаты научного исследования являются основанием для внесения изменений в ИМП.

Системный анализ федеральных рекомендаций оказания МП при COVID-19 за период с января 2020 по февраль 2024 г. показал, что все временные методические рекомендации (МР) по профилактике, диагностике и лечению новой COVID-19 (в том числе крайняя версия 18 от 26.10.2023 [4]), 2 версии временных МР по лекарственной терапии острых респираторных вирусных инфекций в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19 (крайняя версия 2 от 16.04.2020 [5]), 5 версий МР по организации оказания МП беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой COVID-19 (крайняя версия 5 от 28.12.2021 [6]) информируют профессиональное сообщество о том, что возможность назначения ЛП с предполагаемой этиотропной эффективностью off-label (применение с медицинской целью, которое не соответствует ИМП) определяется согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Их назначение должно соответствовать этическим нормам Всемирной организации здравоохранения и осуществляться на основании федерального законодательства об основах охраны здоровья граждан и об обращении ЛС, Национального стандарта России ГОСТ Р ИСО 14155-2022 по надлежащей клинической практике [7] и соответствующих Правил Минздрава России от 1 апреля 2016 г. №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» [8], Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-й Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации.

Приведенная практика оценки целесообразности применения ЛП вне показаний, указанных в ИМП, является общепризнанной в мире [9–14].

В условиях распространения COVID-19 и ограниченности доказательной базы по ее лечению на начальных этапах использование ЛП в режиме off-label для оказания МП пациентам с COVID-19 базировалось на международных рекомендациях, согласованных экспертных мнениях, основанных на оценке степени пользы и риска при использовании терапии в режиме off-label.

Мультидисциплинарная оценка целесообразности применения ЛП вне указанных в ИМП показаний имеет особую актуальность у беременных и послеродовых женщин.

Примечательно отметить лишь несколько интересных фактов по некоторым выдержкам из упомянутых МР по организации оказания МП беременным, роженицам, ро-

дильницам и новорожденным при COVID-19 (крайняя версия 5 от 28.12.2021) касательно, например, этиотропного лечения (раздел 4.5), где отмечается, что:

- этиотропное лечение COVID-19 у женщин в период беременности и кормления грудью в настоящее время не разработано;
- противопоказаны к применению во время беременности рекомбинантный интерферон-α2b и противовирусные препараты;
- применение рекомбинантного интерферона-α2b при беременности может проводиться по решению ВК и только в том случае, когда предполагаемая польза лечения для матери превосходит потенциальный риск (ПР) для плода;
- препарат Гриппферон является исключением – он разрешен во время беременности и в послеродовом периоде;
- по жизненным показаниям в качестве этиотропной терапии возможно назначение противовирусных препаратов с учетом их эффективности против вируса SARS-CoV-2. В остальных случаях следует учитывать их безопасность при беременности и в период грудного вскармливания;
- не рекомендовано использование комбинации лопинавира и ритонавира, а также хлорохина/гидроксихлорохина во время беременности. Основанием являются новые опубликованные исследования, ставящие под сомнение явные терапевтические преимущества использования данных ЛП при COVID-19 и подтверждающие, что ПР для плода превышает ожидаемый терапевтический эффект для матери.

В многосложных условиях стремительного распространения COVID-19 и недостаточности доказательной базы по его лечению на начальных этапах дальнейшая трансформация данного заболевания и его устойчивое присутствие во многих странах обуславливают широкое применение в мировом здравоохранении практики назначения и применения фармакотерапии в режиме off-label – не соответствующего ИМП использования ЛП с медицинской целью. Национальные рекомендации Минздрава России учитывают международный опыт, согласованные экспертные мнения оценки степени пользы и риска при использовании лекарств в режиме off-label и акцентируют внимание практических работников здравоохранения на необходимости соответствовать этическим нормам, правилам надлежащей клинической практики, национальному законодательству об основах охраны здоровья граждан и об обращении ЛС при использовании лекарств в режиме off-label.

Развитие законодательно-нормативного регулирования off-label-применения на национальном уровне

Приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 №502н (ред. от 02.12.2013) о порядке создания и деятельности ВК медицинской организации фактически является основным подзаконным актом легитимности назначения ЛП вне ИМП [15].

В частности, одной из функций ВК является принятие решений по вопросам профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения граждан в наиболее сложных и конфликтных ситуациях, которые требуют комиссионного рассмотрения.

Функционал ВК охватывает и принятие решения о назначении ЛП при наличии медицинских показаний, в частности при индивидуальной непереносимости, по

жизненным показаниям, не входящим в соответствующий стандарт МП (СМП), и/или по торговым наименованиям [16].

Новейшим этапом в развитии национальной истории законодательного регулирования off-label-применения ЛП можно считать появление в национальном законодательстве об охране здоровья граждан в конце 2021 г. нормы о возможности включения в СМП детям (СМПД) и КР зарегистрированных ЛП (ЗЛП), применяемых в соответствии с показателями и характеристиками вне ИМП, – ЗЛП off-label (ч. 14.1 ст. 37 Федерального закона №323-ФЗ) [17]. Включение возможно только при соответствии указанных ЛП установленным Правительством РФ требованиям и при условии применения вне ИМП при заболеваниях, состояниях, группах заболеваний, состояний, которые включены в установленный высшим федеральным исполнительным органом государственной власти перечень [18].

Требования к ЗЛП off-label для решения вопроса о возможности включения их в СМПД и КР установлены Постановлением Правительства РФ от 27 октября 2023 г. №1799, вступающим в силу с 1 сентября 2024 г. [19].

Одним из 2 установленных требований является обязательность подтверждения эффективности и безопасности применения ЛП в соответствии с показателями off-label. Источниками подтверждения являются публикации с данными научных исследований, или описаниями клинических случаев (КС), или одновременно и с научными исследованиями, и с описаниями КС.

Следует констатировать, что для выполнения первого требования необходимо подтвердить эффективность и безопасность данными, описаниями в отношении каждого отступления от ИМП ЛП.

В соответствии с первым требованием нами классифицированы следующие возможные отступления от ИМП ЛП:

- показания к применению, и (или)
- режим дозирования, и (или)
- способ применения, и (или);
- взаимодействие с другими ЛП;
- другие виды взаимодействия (например, с биологически активными добавками, продуктами питания, алкоголем и др.).

Важно обратить внимание, что определенные условия предъявляются к научным изданиям, которые должны быть размещены или в библиографической базе данных научных публикаций российских ученых РИНЦ, или в международных базах данных Scopus, Web of Science, или одновременно и в российской, и в международных базах.

Второе установленное требование – включение в рекомендации, принятые международными профессиональными организациями, как подтверждение эффективности и безопасности применяемого по показаниям вне ИМП ЛП.

Решение вопроса о включении в СМПД и КР допускается при условии соответствия ЗЛП, применяемого вне ИМП, хотя бы одному из 2 установленных требований.

Соответственно, оба установленных требования базируются на подтверждении эффективности и безопасности на основе опубликованных научных данных, КС – для первого требования, признания международным профессиональным сообществом в форме включения в рекомендации – для второго.

Нозологические объекты, при которых допускается включение ЗЛП вне ИМП в СМПД и КР, входят в Перечень заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний) – Перечень нозологий, при которых допускается применение ЛП в соответствии с показателями (ха-

рактеристиками) ЛП, не указанными в ИМП. Перечень нозологий утвержден Распоряжением Правительства от 16 мая 2022 г. №1180-р (на начало 2024 г. в редакции Распоряжения Правительства от 01.08.2023 №2064-р) и вступил в силу с 29 июня 2022 г. [20, 21].

Перечень нозологий в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра содержит приведенные далее коды.

1. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00–A28; A32–A49; A65–A70; A74–A78; A79.1–A99; B00–B89; B91; B94–B99).
2. Новообразования (C00–C97; D01–D30; D32–D48).
3. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50–D89).
4. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E01.0; E01.8; E02; E03.5; E05.0–E05.5; E10–E35; E45; E64–E66.9; E68–E90).
5. Психические расстройства и расстройства поведения (F04–F59; F63–F69; F70–F79; F80.3; F84–F99).
6. Болезни нервной системы (G00–G14; G23–G26; G31–G99).
7. Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00–H01; H03–H06; H13–H16; H19–H48).
8. Болезни уха и сосцевидного отростка (H60–H95).
9. Болезни системы кровообращения (I00–I99).
10. Болезни органов дыхания (J01; J03–J47; J66–J99).
11. Болезни органов пищеварения (K05–K67; K71–K93).
12. Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00–L63.9; L65–L99).
13. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00–M03; M08–M09; M30–M36).
14. Болезни мочеполовой системы (N60–N99).
15. Беременность, роды и послеродовой период (O00–O99).
16. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P10–P11; P21–P27; P29–P37; P39; P54–P57; P60–P70; P72; P77–P78; P90–P91; P93; P96).
17. Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (Q10–Q11; Q16–Q99).
18. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S01–S09; S11–S19; S21–S29; S31–S39; S41–S49; S51–S59; S61–S69; S71–S79; S81–S89; S91–S99; T01–T98).
19. COVID-19 (U07.1–U07.2; U08.9–U09.9).
20. Паллиативная помощь (Z51.5).
21. Донор костного мозга (в части лиц до 18 лет) (Z52.3).

Важно обратить внимание, что Перечень нозологий в 2023 г. расширился по болезням мочеполовой системы (коды «N60–N94» заменены кодами «N60–N99») и по состояниям, связанным с беременностью, родами и послеродовым периодом (коды «O10–O11; O13–O16; O21–O23; O26.4; O26.6; O30–O31; O36.2; O36.5; O41.1; O43.2; O60; O72; O98–O99» заменены кодами «O00–O99; O00–O99»).

Упомянутый Федеральный закон от 30.12.2021 №482-ФЗ дополнил также новыми нормами ст. 54 и 20 Федерального закона «Об охране здоровья граждан Российской Федерации» касательно оказания МП несовершеннолетним.

В статье о правах несовершеннолетних граждан установлена норма о возможности назначения включенных в СМПД и КР ЛП по применению вне ИМП.

Для лечащего врача введена обязанность об информировании несовершеннолетнего при достижении им возраста старше 15 лет (для больных наркоманией – старше

16 лет), одного из родителей или иного законного представителя несовершеннолетнего, не достигшего указанного возраста, о применении ЛП, в том числе используемом в соответствии с показателями (характеристиками) off-label, его безопасности, ожидаемой эффективности, степени риска для больного, а также о действиях пациента в случае непредвиденных эффектов влияния ЛП на его состояние здоровья.

Следовательно, возможность включения ЗЛП в КР и в СМПД по показаниям вне ИМП представляется важнейшей новеллой законодательно-нормативного регулирования в сфере охраны здоровья. По нашему мнению, ближайшее будущее в области off-label-назначений должно развиваться по треку совершенствования законодательства по охране здоровья граждан и расширения возможности включения соответствующих ЛП в СМП взрослым пациентам.

Регулирование off-label-применения на общем рынке ЛС ЕАЭС

Анализ межгосударственного регулирования формирования общего рынка ЛС Евразийского экономического союза (ЕАЭС) позволил выявить основные аспекты национальных требований применения ЛП вне ИМП.

Разработанные на основе межгосударственного акта высшего уровня – Соглашения о единых принципах и правилах обращения ЛС в рамках ЕАЭС – Правила надлежащей практики фармаконадзора (НПФ) ЕАЭС, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №87 (ред. от 19.05.2022), содержат понятийный аппарат и основные нормативные требования касательно off-label-применения в рамках осуществления мониторинга безопасности ЛС [22, 23].

В соответствии с определением для off-label-применения нами с правовой точки зрения выделено единство 3 составляющих:

- 1) применение не в соответствии с одним из 2 документов – с общей характеристикой ЛП (ОХЛП) или ИМП;
- 2) применение с медицинской целью;
- 3) намеренное действие.

Для держателей регистрационных удостоверений (РУ) одной из целей процессов обеспечения качества системы фармаконадзора в императивном порядке является выполнение научной оценки всей информации по профилю безопасности ЛП, включая информацию о нежелательных реакциях (НР) при применении как в соответствии, так и не в соответствии с утвержденной ОХЛП или ИМП – листком-вкладышем (п. 17 Правил НПФ).

План управления рисками (ПУР) должен включать идентифицированные риски, которые могут быть связаны с применением ЛП не в соответствии с ОХЛП или его ИМП (п. 225 Правил НПФ), а также важные ПР, которые при последующей характеристике и подтверждении могут оказать влияние на соотношение «польза-риск» ЛП. При наличии научного обоснования факта возможной взаимосвязи нежелательного клинического результата с применением вне ОХЛП или ИМП НР следует рассматривать как ПР, а при оценке его как важного необходимо включить его в перечень проблем по безопасности как важный ПР, требующий дальнейшей оценки в рамках плана по фармаконадзору (п. 227 Правил НПФ).

В новой редакции НПФ в главе 18 устанавливается порядок представления сообщений о случаях применения ЛП вне ОХЛП и ИМП [24].

Примеры представляют случаи применения ЛП с преднамеренным несоблюдением условий в одобренной действующей информации о ЛП, а именно:

- не в соответствии с утвержденными показаниями к применению (по другим показаниям);
- у группы пациентов, которым не рекомендовано применение ЛП;
- другой путь введения;
- другой способ введения;
- другой режим дозирования.

НПФ определяет 2 условия, связанные с результатом применения ЛП вне ИМП, которые соотносятся с причинением вреда здоровью или жизни пациента, и устанавливает необходимость представления сообщений о соответствующих случаях:

- 1) применение вне ИМП с причинением пациенту вреда в результате развития подозреваемой НР;
- 2) применение вне ИМП без причинения вреда пациенту и без подозреваемой НР.

Держатель РУ в свою очередь в случае получения информации о развитии НР должен предпринять соответствующие меры по последующему сбору информации о НР с целью обеспечения как можно более полных данных о каждом из сообщений.

Представление валидных индивидуальных сообщений (ИС) о НР, развившихся в результате применения ЛП вне ИМП, выполняется согласно установленным НПФ требованиям (п. 431–448 Правил НПФ).

Периодический обновляемый отчет по безопасности (ПООБ) должен включать клинически значимые риски применения ЛП вне одобренной информации при оценке соотношения «польза-риск».

Если с научно обоснованной точки зрения имеются основания для подтверждения наличия взаимосвязи между развитием клинических неблагоприятных исходов и применением ЛП off-label, НР можно оценивать:

- как ПР;
- как важный ПР (в случае соответствия критериям важной проблемы по безопасности) с включением в спецификацию по безопасности ПУРА.

Включение проблемы по безопасности в перечень важных ПР ПУРА предполагает императивное исполнение мероприятий по оценке данного важного риска в рамках плана по фармаконадзору держателем РУ.

Особое значение при выявлении соответствующих аспектов в профиле безопасности уделяется при выявлении существенных отличий между основной популяцией и популяцией с применением вне ИМП.

Обязанностями держателя РУ являются:

- 1) обеспечение сбора информации о применении ЛП вне ИМП;
- 2) непрерывная оценка собираемой информации о применении ЛП вне ИМП;
- 3) информирование уполномоченного органа относительно всех изменений соотношения «польза-риск».

В целом ПУР включает оценку аспектов применения ЛС в условиях рутинной клинической практики и определяет пропорциональный установленным рискам подход по дальнейшему мониторингу и изучению.

Когда применение вне ИМП определяется как проблема по безопасности с установлением взаимосвязи между несоответствием одобренным условиям применения и важным ПР, в ПУРе держатель РУ должен представить оценку необходимости выполнения определенных мероприятий по фармаконадзору. К таким мероприятиям относятся:

- разработка целевых опросников по последующему сбору информации о НР, развивающихся в результате применения вне ИМП;
- использование других обязательных форм рутинных мероприятий по фармаконадзору в форме целевого сбора ИС о случаях применения вне ИМП, которые не сопровождались развитием НР;
- проведение специальных исследований (по изучению применения, оценке баз данных).

Важно обратить внимание, что ИС о случаях применения ЛП вне ИМП без развития НР не должны направляться в уполномоченный орган по причине несоответствия минимальным критериям для валидных сообщений.

Следует отметить, что при выполнении процедуры валидации сигнала независимо от источника его получения необходимо учитывать предшествующую информацию о сигнале и уровень формирования доказательной базы по подтверждению взаимосвязи, включающей наряду с другими составляющими и развитие НР при отличающемся способе применения, в том числе вне ИМП.

При отсутствии разработанного и утвержденного ПУРа держатели РУ и уполномоченные органы должны оценивать такие ЛП на наличие возможной проблемы по безопасности в случаях применения вне ИМП, а в случае детерминации такого факта – определять необходимость разработки ПУРа или проведения пострегистрационного исследования по безопасности.

Оценка риска основывается на информации обо всех аспектах применения ЛП, включая и применение вне ИМП.

НПФ устанавливает следующие 3 источника информации о результатах применения вне ИМП:

- 1) данные об оценке применения в условиях реальной медицинской практики;
- 2) данные спонтанного репортирования;
- 3) публикации в научной медицинской литературе.

Интегрированная оценка соотношения «польза-риск» должна выполняться по каждому из одобренных показаний к применению и учитывать риски, связанные с применением ЛП вне инструкции.

Учитывая факт возможности продолжения клинической разработки на пострегистрационном этапе жизненного цикла ЛП, данные по неодобренным показаниям или неодобренным популяциям должны включаться в ПООБ.

Данные о безопасности ЛП по результатам применения вне ИМП должны включаться в оценку соответствующих рисков в ПООБ при условии применимости и обоснования.

Соответственно, в нормативном правовом пуле над-национальных документов в рамках функционирования общего рынка ЛС ЕАЭС основные требования при применении ЛП вне ИМП установлены в целях предотвращения неблагоприятных последствий НР и обеспечения безопасного и эффективного использования ЛП (табл. 1).

Новая эра государственного регулирования обращения ЭЛП

Тенденции активного законодательно-нормативного стимулирования аптечного изготовления в условиях современных вызовов для фармацевтической промышленности направлены на активное развитие персонализированной медицины и фармакотерапии, оперативное и эффективное решение проблем, связанных с производством и поставками готовых ЛП для различных категорий населения, особенно для пациентов детского, пожилого и старческого возраста, больных с орфанными нозологиями [25–37].

Активное развитие и совершенствование сферы обращения ЛП индивидуального изготовления в значительной степени обусловлены необходимостью становления и развития персонализированной медицины, индивидуализации подходов к лекарственной помощи и улучшением системы лекарственного обеспечения на государственном уровне.

Теоретические и практические аспекты применения экстремальной рецептуры (ЭР) в мировой практике здравоохранения в значительной степени связаны с назначением ингредиентов вне ИМП для применения [38, 39].

Федеральный закон об обращении ЛС устанавливает основополагающие рамочные нормы по регулированию деятельности изготовления ЛП в экстремальном формате [40].

Обновленное законодательство в России в области аптечного изготовления ЛС, допускающее использование наряду с фармацевтическими субстанциями готовых ЛП промышленного производства, является значительным стимулирующим фактором для развития лекарственной помощи с использованием экстремальных ЛП (ЭЛП) [41].

В настоящее время аптечное изготовление ЛП для применения в медицине осуществляется по рецептам медицинских работников и по требованиям медицинских организаций в строгом соответствии с утвержденными Минздравом России правилами, что концептуально гарантирует высокие стандарты обеспечения всех процедур и разные виды контроля качества в процессе изготовления и отпуска.

Новые правила изготовления и отпуска ЭЛП в значительной степени актуализировали, систематизировали и усовершенствовали требования в данной области фармацевтической деятельности. Однако нормологический анализ действующих правил изготовления и отпуска позволил выявить отсутствие особенностей регулирования сферы применения вне ИМП для ЭЛП [42].

В соответствии с п. 5 ст. 13 Федерального закона об обращении ЛС изготовленные аптечными организациями ЛП не подлежат государственной регистрации, следовательно, не имеют разработанной и одобренной ИМП.

Относительно общего рынка ЛС ЭЛП также не подлежат регистрации в рамках ЕАЭС, следовательно, на них не распространяются такие понятия, как общая характеристика ЛП и ИМП [43].

НПФ ЕАЭС регламентирует off-label-применение только для ЗЛП и не затрагивает аспекты выявления, оценки, понимания и предотвращения нежелательных последствий применения для ЭР.

Обсуждение

Профессиональное сообщество на протяжении ряда лет выносило на повестку дня вопросы о необходимости регламентирования на национальном законодательном уровне порядка назначения ЛП по параметрам вне ИМП, в том числе ЗЛП, не включенных в СМП и КР [44, 45].

Соответствующие изменения направлены на обеспечение прав пациентов при оказании МП, юридическую защиту принимающих решение о назначении медицинских работников, устранение правовой неопределенности при осуществлении закупки ЛП с целью назначения off-label, обеспечение их оплаты из средств обязательного медицинского страхования при оказании различных видов МП, совершенствование лекарственной помощи всем категориям населения, развитие персонализированной медицины.

Таблица 1. Регламентирование для случаев применения ЛП вне ИМП в рамках НПФ ЕАЭС
Table 1. Regulation for off-label use of medicinal products within the framework of good pharmacovigilance practice of the EAEU

I. Общие положения	
Пункт 1	Предотвращение неблагоприятных последствий НР ЗЛП после применения не в соответствии с условиями РУ
Пункт 2	Применение вне ОХЛП и вне ИМП как случай применения с нарушением одобренных условий применения для понятия НР
Пункт 2	Определение off-label
II. Требования к системе качества	
Пункт 17	Выполнение научной оценки информации как цель выполнения процессов обеспечения качества системы фармаконадзора для держателей РУ
VI. Система управления рисками	
Пункт 225	Возможность связи идентифицированного риска с применением off-label
Пункт 227	НР как ПР или важный ПР при наличии научного обоснования возможности взаимосвязи нежелательного клинического результата с применением вне ИМП
VII. Организация работы с информацией о НР	
18. Представление сообщений о случаях применения ЛП не в соответствии с ОХЛП или ИМП	
Пункт 497	Примеры применения off-label
Пункт 498	Условия по результатам применения для определения необходимости представления сообщений
Пункт 499	Представление валидных ИС о НР, соответствие критериям срочного репортирования
Пункт 500	Включение клинически значимых рисков применения в оценке соотношения «польза-риск» в ПООБ
Пункт 501	Оценка НР как важного ПР с включением в спецификацию по безопасности ПУРа при наличии научно обоснованных оснований подтверждения взаимосвязи между развитием клинических неблагоприятных исходов и применением вне ИМП
Пункт 502	Обеспечение держателем РУ сбора и оценки информации о применении вне ИМП для непрерывной оценки и информирования уполномоченного органа относительно всех изменений соотношения «польза-риск»
Пункт 503	Оценка необходимости выполнения определенных мероприятий по фармаконадзору в ПУРе в случае установления взаимосвязи между применением вне ИМП и важным ПР
Пункт 504	Необязательность представления в уполномоченный орган ИС о применении вне ИМП без развития НР
Пункт 505	Обязанность оценивать держателем РУ и уполномоченным органом возможность наличия проблемы по безопасности по причине применений вне ИМП при отсутствии разработанного и утвержденного ПУРа
VIII. ПООБ	
2. Принципы оценки соотношения «польза-риск» в ПООБ	
Пункт 580	Аспекты применения для оценки риска, источники информации о результатах применения вне ИМП, интегрированная оценка
5. Содержание ПООБ	
Пункт 588	Включение данных пострегистрационных или клинических исследований по неодобренным показаниям или неодобренным популяциям в ПООБ, в случае применимости и обоснования – включение данных о безопасности в ПООБ
IX. Управление сигналом	
3. Процесс обработки сигналов	
Пункт 721	Уровень формирования доказательной базы по подтверждению взаимосвязи при проведении процедуры валидации сигнала

Заключение
В результате проведенного исследования определено текущее состояние нормативно-правового регулирования применения ЛП вне ИМП в Российской Федерации и на общем рынке ЕАЭС, акцентируется существующая проблематика, обозначены логические тенденции и перспективы развития off-label-назначений с учетом мониторинга эффективности и безопасности для ЗЛП и незарегистрированных средств.

На основании системного анализа национального и межгосударственного пула законодательно-нормативных актов по вопросам регулирования вопросов применения вне ОХЛП и ИМП нами выделены 4 основных трека. Трек 1 определяется особенностями государственной регуляторики в области обращения ЛС в период ЧС, связанной главным образом с распространением COVID-19. Подзаконный акт и рекомендательные отраслевые документы устанавливают основные нормы и предлагают ме-

тодические подходы для сферы off-label-применения ЛП с учетом международного опыта, согласованных экспертных мнений по оценке степени пользы и риска, необходимости соответствия этическим нормам, требованиям надлежащей клинической практики и национальному законодательству в сфере охраны здоровья.

Трек 2 является важнейшим текущим и перспективным направлением развития качества и эффективности лекарственной помощи населению, связанной с возможностью включения ЛП по применениям вне ИМП в СМПД и КР. По нашему мнению, необходимо дальнейшее совершенствование законодательных норм в сфере охраны здоровья с установлением аналогичного регламента при оказании МП взрослому населению.

Трек 3 определяет межгосударственные особенности наднациональных норм по регулированию области применения ЛП вне ИМП на общем рынке ЛС ЕАЭС. Основное правовое поле в данной области содержит НПФ, возлагающая определенные обязанности на держателей и владельцев РУ по ЗЛП. Учитывая многосложные внешние условия функционирования фармацевтических рынков в целом, в частности российского, следует обратить внимание на разработку нормативных требований применения вне ИМП для незарегистрированных ЛП промышленного производства как на национальном, так и на общем рынке.

Трек 4 определяется активными мерами по совершенствованию национального законодательства в области изготовления ЛП. Учитывая, что изготавливаемые ЛС не подлежат государственной регистрации и регистрации в рамках общего рынка ЛС, представляются актуальными

уточнение обновленных правил изготовления и отпуска (в дальнейшем – разработка новых норм в перспективной надлежащей практике изготовления) по вопросам назначения и применения фактически вне ИМП и, главное, определение концептуальных основ мониторинга эффективности и безопасности для ЭР.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ВК – врачебная комиссия
ЕАЭС – Евразийский экономический союз
ЗЛП – зарегистрированный лекарственный препарат
ИМП – инструкция по медицинскому применению
ИС – индивидуальное сообщение
КР – клинические рекомендации
КС – клинический случай
ЛП – лекарственный препарат
ЛС – лекарственное средство
МП – медицинская помощь
МР – методические рекомендации
НПФ – надлежащая практика фармаконадзора

НР – нежелательная реакция
ОХЛП – общая характеристика лекарственного препарата
ПООБ – периодический обновляемый отчет о безопасности
ПР – потенциальный риск
ПУР – план управления рисками
РУ – регистрационное удостоверение
СМП – стандарты медицинской помощи
СМПД – стандарты медицинской помощи детям
ЧС – чрезвычайная ситуация
ЭЛП – экстремпоральный лекарственный препарат
ЭР – экстремпоральная рецептура
COVID-19 – коронавирусная инфекция

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций: Федеральный закон от 01.04.2020 №98-ФЗ (ред. от 30.12.2021). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349080. Ссылка активна на 12.02.2024 [O vnesenii izmenenii v otdel'nye zakonodatel'nye akty Rossiiskoi Federatsii po voprosam preduprezhdeniia i likvidatsii chrezvychainykh situatsii: Federal'nyi zakon ot 01.04.2020 №98-FZ (red. ot 30.12.2021). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349080. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
2. Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов: Постановление Правитель-

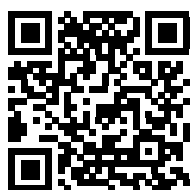
- ства РФ от 03.04.2020 №441 (ред. от 07.11.2023). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349474. Ссылка активна на 12.02.2024 [Ob osobennostiakh obrashcheniia lekarstvennykh preparatov dlia meditsinskogo primeneniia, kotorye prednaznacheny dlia primeneniia v usloviakh ugrozy vozniknoveniia, vozniknoveniia i likvidatsii chrezvychainoi situatsii i dlia organizatsii okazaniia meditsinskoi pomoshchi litsam, postradavshim v rezul'tate chrezvychainykh situatsii, preduprezhdeniia chrezvychainykh situatsii, profilaktiki i lecheniia zabolevanii, predstavliaiushchikh opasnost' dlia okruzhaiushchikh, zabolevanii i porazhenii, poluchennykh v rezul'tate vozeistviia neblagopriiatnykh khimicheskikh, biologicheskikh, radiatsionnykh faktorov: Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 03.04.2020 №441 (red. ot 07.11.2023). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349474. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
3. О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. №441: Постановление Правительства РФ от 16.11.2020 №1832 (ред. от 08.04.2021). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_368654. Ссылка активна на 12.02.2024 [O vnesenii izmenenii v postanovlenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 3 aprilia 2020 g. №441: Postanovlenie Pravitel'stva

- RF от 16.11.2020 №1832 (red. ot 08.04.2021). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_368654. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 от 26.10.2023 (утв. Минздравом России) (вместе с «Рекомендациями по описанию данных РГ и КТ ОГКЦ», «Инструкцией по проведению диагностики COVID-19 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот», «Инструкцией по проведению диагностики COVID-19 с применением иммунохимических методов», «Рекомендованными схемами лечения в амбулаторных условиях», «Рекомендованными схемами лечения в условиях стационара», «Инструкцией по наблюдению мер инфекционной безопасности для выездных бригад скорой медицинской помощи»: временные методические рекомендации. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349474. Ссылка активна на 12.02.2024 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 18 ot 26.10.2023 (utv. Minzdravom Rossii) (vmeste s "Rekomendatsiiami po opisaniiu dannykh RG i KT OGKtS", "Instruktsiei po provedeniiu diagnostiki COVID-19 s primeneniem metodov amplifikatsii nukleinykh kislot", "Instruktsiei po provedeniiu diagnostiki COVID-19 s primeneniem immunokhimicheskikh metodov", "Rekomendovannymi skhemami lecheniia v ambulatornykh usloviakh", "Rekomendovannymi skhemami lecheniia v usloviakh stacionara", "Instruktsiei po sobliudeniui mer infektsionnoi bezopasnosti dlia vyezdnykh brigad skoroi meditsinskoi pomoshchi"): vremennye metodicheskie rekomendatsii. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349474. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 5. Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19. Версия 2 от 16.04.2020 (утв. Минздравом России): временные методические рекомендации. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_350759. Ссылка активна на 12.02.2024 [Lekarstvennaia terapiia ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii (ORVI) v ambulatornoi praktike v period epidemii COVID-19. Versiia 2 ot 16.04.2020 (utv. Minzdravom Rossii): vremennye metodicheskie rekomendatsii. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_350759. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 6. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 5 от 28.12.2021: методические рекомендации. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_351216. Ссылка активна на 12.02.2024 [Organizatsiia okazaniia meditsinskoi pomoshchi beremennym, rozenitsam, rodil'nitsam i novorozhdenным pri novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. Versiia 5 ot 28.12.2021: metodicheskie rekomendatsii. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_351216. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 7. Об утверждении национального стандарта Российской Федерации: Приказ Росстандарта от 15.11.2022 №1289-ст. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_432497/?ysclid=ltfl4vl4zc440779428. Ссылка активна на 12.02.2024 [Ob utverzhdenii natsional'nogo standart Rossiiskoi Federatsii: Prikaz Rosstandarta ot 15.11.2022 №1289-st. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_432497/?ysclid=ltfl4vl4zc440779428. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 8. Об утверждении правил надлежащей клинической практики: Приказ Минздрава России от 01.04.2016 №200н (зарег. в Минюсте России 23.08.2016 №43357). Режим доступа: <https://base.garant.ru/71473446/?ysclid=ltfl1bfrbd27608598>. Ссылка активна на 12.02.2024 [Ob utverzhdenii pravil nadlezhashchei klinicheskoi praktiki: Prikaz Minzdrava Rossii ot 01.04.2016 №200n (zareg. v Miniuste Rossii 23.08.2016 №43357). Available at: <https://base.garant.ru/71473446/?ysclid=ltfl1bfrbd27608598>. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 9. Ananworanich J, Mogg R, Dunne MW, et al. Randomized Study of Rivaroxaban vs Placebo on Disease Progression and Symptoms Resolution in High-Risk Adults With Mild Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e473-81. DOI:10.1093/cid/ciab813
 10. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-1. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30304-4
 11. Giampreti A, Eleftheriou G, Gallo M, et al. Medications prescriptions in COVID-19 pregnant and lactating women: the Bergamo Teratology Information Service experience during COVID-19 outbreak in Italy. *J Perinat Med*. 2020;48(9):1001-7. DOI:10.1515/jpm-2020-0339
 12. Saad AF, Chappell L, Saade GR, Pacheco LD. Corticosteroids in the Management of Pregnant Patients With Coronavirus Disease (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):823-6. DOI:10.1097/AOG.00000000000004103
 13. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):41-51. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.6252
 14. Singh B, Ryan H, Kredon T, et al. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD013587. DOI:10.1002/14651858.CD013587.pub215
 15. Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации: Приказ Минздрава России от 05.05.2012 №502н (ред. ot 02.12.2013). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_131200. Ссылка активна на 12.02.2024 [Ob utverzhdenii poriadka sozdaniia i deiatel'nosti vrachebnoi komissii meditsinskoi organizatsii: Prikaz Minzdravotsrazvitiia Rossii ot 05.05.2012 №502n (red. ot 02.12.2013). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_131200. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 16. 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: Приказ Минздрава России от 02.12.2013 №886н (ред. ot 14.01.2019). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156620. Ссылка активна на 12.02.2024 [O vnesenii izmenenii v Poriadok sozdaniia i deiatel'nosti vrachebnoi komissii meditsinskoi organizatsii, utverzhdennyi prikazom Ministerstva zdravookhraneniia i sotsial'nogo razvitiia Rossiiskoi Federatsii ot 5 maia 2012 g. №502n, i v Poriadok naznacheniia i vypisyvaniia lekarstvennykh preparatov, utverzhdennyi prikazom Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 20 dekabria 2012 g. №1175n: Prikaz Minzdrava Rossii ot 02.12.2013 №886n (red. ot 14.01.2019). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156620. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 17. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. ot 25.12.2023). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/?ysclid=lsuetmgkuz888627647. Ссылка активна на 12.02.2024 [Ob osnovakh okhrany zdorovia grazhdan v Rossiiskoi Federatsii: Federal'nyi zakon ot 21.11.2011 №323-FZ (red. ot 25.12.2023). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/?ysclid=lsuetmgkuz888627647. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 18. О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»: Федеральный закон от 30.12.2021 №482-ФЗ. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_405472/?ysclid=lsuezxkya1417474883. Ссылка активна на 12.02.2024 [O vnesenii izmenenii v Federal'nyi zakon "Ob osnovakh okhrany zdorovia grazhdan v Rossiiskoi Federatsii": Federal'nyi zakon ot 30.12.2021 №482-FZ. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_405472/?ysclid=lsuezxkya1417474883. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 19. Об утверждении требований к зарегистрированному на территории Российской Федерации лекарственному препарату, применяемому в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, включение которого допускается в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации: Постановление Правительства РФ от 27.10.2023 №1799. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_460881/92d969e26a4326c5d02fa79b8f9cf4994ee5633b/?ysclid=lsufgoslee95602243. Ссылка активна на 12.02.2024 [Ob utverzhdenii trebovanii k zaregistrovannomu na territorii Rossiiskoi Federatsii lekarstvennomu preparatu, primeniaemому v sootvetstvii s pokazateliami (kharakteristikami) lekarstvennogo preparata, ne ukazannymi v instruktsii po ego primeneniiu, vkluchenie kotorogo dopускаetsia v standarty meditsinskoi pomoshchi detiam i klinicheskie rekomendatsii: Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 27.10.2023 №1799. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_460881/92d969e26a4326c5d02fa79b8f9cf4994ee5633b/?ysclid=lsufgoslee95602243. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].

- 60881/92d969e26a4326c5d02fa79b8f9cf4994ee5633b/?ysclid=lsufgosl ee95602243. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
20. Об утверждении перечня заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению: Распоряжение Правительства РФ от 16.05.2022 №1180-р (ред. от 01.08.2023). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_417014/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/?ysclid=lsuftowpwmf348552344. Ссылка активна на 12.02.2024 [Ob utverzhdenii perechnia zabolevanii ili sostoianii (grupp zabolevanii ili sostoianii), pri kotorykh dopuskaetsia primeneniye lekarstvennogo preparata v sootvetstvi s pokazateliami (kharakteristikami) lekarstvennogo preparata, ne ukazannymi v instruktsii po ego primeneniiu: Rasporiashenie Pravitel'stva RF ot 16.05.2022 №1180-r (red. ot 01.08.2023). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_417014/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/?ysclid=lsuftowpwmf348552344. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
21. О внесении изменений в Распоряжение Правительства РФ от 16.05.2022 №1180-р: Распоряжение Правительства РФ от 01.08.2023 №2064-р. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_453660/?ysclid=lsug1pq4os488967952. Ссылка активна на 12.02.2024 [O vnesenii izmenenii v Rasporiashenie Pravitel'stva RF ot 16.05.2022 №1180-r: Rasporiashenie Pravitel'stva RF ot 01.08.2023 №2064-r. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_453660/?ysclid=lsug1pq4os488967952. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
22. Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (закл. в г. Москве 23.12.2014). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_172765. Ссылка активна на 12.02.2024 [Soglashenie o edinykh printsipakh i pravilakh obrashcheniia lekarstvennykh sredstv v ramkakh Evraziiskogo ekonomicheskogo soiuza (zakl. v g. Moskve 23.12.2014). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_172765. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
23. Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №87 (ред. от 19.05.2022). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207352/?ysclid=lsvjprxkxw638513035. Ссылка активна на 12.02.2024 [Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchei praktiki farmakonadzora Evraziiskogo ekonomicheskogo soiuza: Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 03.11.2016 №87 (red. ot 19.05.2022). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207352/?ysclid=lsvjprxkxw638513035. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
24. О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 №81. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_418869. Ссылка активна на 12.02.2024 [O vnesenii izmenenii v Pravila nadlezhashchei praktiki farmakonadzora Evraziiskogo ekonomicheskogo soiuza: Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 19.05.2022 №81. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_418869. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
25. Наркевич И.А., Немытых О.Д., Медведева Д.М., и др. Организационно-фармацевтические аспекты совершенствования лекарственного обеспечения детей (на примере Санкт-Петербурга). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020;1:31-43 [Narkevich IA, Nemytykh OD, Medvedeva DM, et al. Organizational and pharmaceutical aspects of improving medicinal provision of children (on the example of St. Petersburg). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020;1:31-43 (in Russian)]. DOI:10.31549/2542-1174-2020-1-31-43
26. Горбачев В.И., Шмаков А.Н. Нормативно-правовое обеспечение педиатрической анестезиолого-реанимационной помощи. *Медицинское право*. 2020;1:41-7 [Gorbachev VI, Shmakov AN. Regulatory and legal support for pediatric anesthesiology and resuscitation care. *Medical Law*. 2020;41-7 (in Russian)].
27. Смехова И.Е., Ладутко Ю.М., Калинина О.В. Экстемпоральное изготовление лекарственных препаратов: проблемы и решения. *Вестник фармации*. 2021;1(91):48-52 [Smehova IE, Ladut'ko JuM, Kalinina OV. Extemporaneous production of medicinal products: problems and solutions. *Vestnik farmacii*. 2021;1(91):48-52 (in Russian)]. DOI:10.52540/2074-9457.2021.1.48
28. Наркевич И.А., Голант З.М., Юрочкин Д.С., и др. Разработка предложений по совершенствованию процессов обращения экстенпоральных лекарственных препаратов и регулирования рецептурно-производственной деятельности аптекных организаций в Российской Федерации. *Ремедиум*. 2021;4:14-29 [Narkevich IA, Golant ZM, Yurochkin DS, et al. Development of proposals for improving the processes of circulation of extemporal drugs and regulation of prescription and production activities of pharmaceutical organizations in the Russian Federation. *Remedium*. 2021;(4):14-29 (in Russian)]. DOI:10.32687/1561-5936-2021-25-4-14-29
29. Тарабукина С.М., Дремова Н.Б. Проблема изготовления в больницы аптеке лекарственных препаратов, назначаемых "off-label". *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2021;8(1):106-8 [Tarabukina SM, Dremova NB. The problem of manufacturing "off-label" medicines in a hospital pharmacy. *Modern Organization of Drug Supply*. 2021;8(1):106-8 (in Russian)]. DOI:10.30809/solo.1.2021.36
30. Петров А.Ю., Айро И.Н., Бережная Е.С., и др. Проблемы экстенпорального изготовления лекарственных форм в аптечных организациях как формы персонализированной фармации в Российской Федерации и за рубежом. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2022;6:77-84 [Petrov AYU, Airo IN, Berezhnaya ES, et al. Problems of extemporaneous production of dosage forms in pharmaceutical organizations as a form of personalized pharmacy in the Russian Federation and abroad. *Medicina. Sociologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya*. 2022;6:77-84 (in Russian)].
31. Король Л.А., Егорова С.Н., Кудлай Д.А., и др. Проблемы эффективной фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):914-9 [Korol LA, Egorova SN, Kudlay DA, et al. Problems associated with effective pharmacotherapy of the elderly patients (geriatrics): A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(7):914-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.07.201717
32. Король Л.А., Егорова С.Н., Кудлай Д.А., и др. Современная экстенпоральная рецептура в системе гериатрической медицины: текущие возможности и будущие задачи. Обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):1020-7 [Korol LA, Egorova SN, Kudlay DA, et al. Modern extemporaneous formulations in the geriatric care management: current opportunities and future challenges: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(8):1020-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.08.201805
33. Орлова Н.В., Ильенко Л.И. Экстемпоральное производство лекарственных препаратов – преимущества и перспективы. *Медицинский алфавит*. 2023;13:7-10 [Orlova NV, Ilyenko LI. Extemporal production of medicines – advantages and prospects. *Medical Alphabet*. 2023;(13):7-10 (in Russian)]. DOI:10.33667/10.33667/2078-5631-2023-13-7-10
34. Гаранкина Р.Ю., Самощенко И.Ф., Захарочкина Е.Р., и др. Орфаные заболевания: регулирование лекарственного обеспечения пациентов в России. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2023;25(4):38-47 [Garankina RY, Samoshchenko IF, Zakharochkina ER, et al. Orphan diseases: regulation of drug provision for patients in Russia. *Medical & Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2023;25(4):38-47 (in Russian)]. DOI:10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-4
35. Алехин А.В., Эриванцева Т.Н., Ряженев В.В., и др. Новая роль экстенпорального изготовления в регулировании доступа лекарственных препаратов на рынок. *Фармация и фармакология*. 2023;11(2):161-72 [Alekhin AV, Erivantseva TN, Ryazhenov VV, et al. New role of extemporaneous manufacturing in regulating drug products access onto the market. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(2):161-72 (in Russian)]. DOI:10.19163/2307-9266-2023-11-2-161-172
36. Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С., Голант З.М., и др. Прошлое, текущее и будущее нормативного правового регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации. *Фармация и фармакология*. 2023;11(3):176-92 [Mamedov DD, Yurochkin DS, Golant ZM, et al. Past, current and future of legal regulation of drugs compounding in the Russian Federation. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(3):176-92 (in Russian)]. DOI:10.19163/2307-9266-2023-11-3-176-192
37. Rosenberg N, van den Berg S, Stolwijk NN, et al. Access to medicines for rare diseases: A European regulatory roadmap for academia. *Front Pharmacol*. 2023;14:1142351. DOI:10.3389/fphar.2023.1142351

38. Watson CJ, Whitley JD, Siani AM, Burns MM. Pharmaceutical Compounding: a History, Regulatory Overview, and Systematic Review of Compounding Errors. *J Med Toxicol.* 2021;17(2):197-217. DOI:10.1007/s13181-020-00814-3
39. Carvalho M, Almeida IF. The Role of Pharmaceutical Compounding in Promoting Medication Adherence. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(9). DOI:10.3390/ph15091091
40. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350. Ссылка активна на 12.02.2024 [Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
41. О внесении изменений в ст. 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»: Федеральный закон от 05.12.2022 №502-ФЗ. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350. Ссылка активна на 12.02.2024 [О внесении изменений в ст. 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»: Федеральный закон от 05.12.2022 №502-ФЗ. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
42. Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность: Приказ Минздрава России от 22 мая 2023 г. №249н. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406857954/?ysclid=lt4elfw848691813654>. Ссылка активна на 12.02.2024 [Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность: Приказ Минздрава России от 22 мая 2023 г. №249н. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406857954/?ysclid=lt4elfw848691813654>. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
43. О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №78 (ред. от 20.10.2023). Режим доступа: <https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0078/?ysclid=lt4h4bj81g222642653>. Ссылка активна на 12.02.2024 [О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №78 (ред. от 20.10.2023). Available at: <https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0078/?ysclid=lt4h4bj81g222642653>. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
44. Старченко А.А. Риск-ориентированная модель в системе ОМС: проблема применения лекарственных средств «вне инструкции». *Медицинское право.* 2021;5:30-45 [Starchenko AA. Risk-based model in the compulsory medical insurance system: the problem of using medicines “outside the instructions”. *Medical Law.* 2021;5:30-45 (in Russian)].
45. Сергеев Ю.Д., Бисюк Ю.В., Вериковский В.А., и др. Медико-юридические аспекты назначения лекарственных препаратов вне инструкции по медицинскому применению (off-label). *Медицинское право.* 2021;4:3-9 [Sergeev YuD, Bisyuk YuV, Verikovskiy VA, et al. Medical and legal aspects of prescribing drugs outside the instructions for medical use (off-label). *Medical Law.* 2021;4:3-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.03.2024



OMNIDOCTOR.RU