Назначение официально не разрешённых к применению лекарственных средств и использование лекарственных средств с нарушением инструкции по применению: фокус на COVID-19

Мишинова С. А., Журавков А. А., Журавко В. К.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»,
Россия, Санкт-Петербург

Аннотация. *Введение.* В условиях пандемии COVID-19, стратегия экспериментального применения лекарственных препаратов (ЛП) в клинической практике повышает доступность потенциально эффективных ЛП для пациентов с жизнеугрожающими заболеваниями, несмотря на то что такое применение по незарегистрированным показаниям является «off-label». Выбор ЛП для «off-label» применения наиболее затруднителен, когда большая потенциальная выгода оправдывает более высокие риски, ведь применение ЛП по неутверждённым показаниям увеличивает частоту нежелательных лекарственных реакций и снижает тем самым их клиническую ценность. *Цель.* Проведение клинико-фармакологического анализа особенностей «off-label» применения ЛП для этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 и описание новых возможностей для государственной регистрации ЛП в борьбе с новой коронавирусной инфекцией. *Материалы и методы.* Из российских временных методических рекомендации по лечению COVID-19 выделено 14 международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных средств. Проанализированы данные, полученные по соответствующим МНН в Государственном реестре лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. *Результаты.* Имеет место повсеместное нарушение требования различных разделов действующих инструкций по медицинскому применению рассмотренных ЛП, что требует дополнительного анализа данных реальной клинической практики. *Выводы.* Особенно ценно попытаться извлечь уроки от «off-label» потребления ЛП, несмотря на присущие этому ограничения. С этой целью можно воспользоваться тематическими отчётами, регистрами пациентов, активным пострегистрационным фармаконадзором.

Ключевые слова: off-label назначение; COVID-19; расширенный доступ; нежелательные лекарственные реакции; клиническая фармакология; жизнеугрожающие заболевания; реальная клиническая практика

Для цитирования:

Мишинова С.А., Журавков А.А., Журавко В.К. Назначение официально не разрешённых к применению лекарственных средств и использование лекарственных средств с нарушением инструкции по применению: фокус на COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.120-129. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-120-129

Use of unlicensed drugs and off-label drug use: focus on COVID-19

Mishinova SA, Zhuravkov AA, Zhuravko VK

FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Russia, Saint-Petersburg

Abstract. *Introduction.* In a crisis, like the COVID-19 outbreak, the strategy of experimental drug use in clinical practice increases the availability of potentially effective drugs that have not yet proven the opposite for patients with life-threatening diseases, despite the fact that such use is «off-label» for unregistered indications. The choice of drugs for «off-label» use is most difficult when a large potential benefit justifies higher risks, because the use of drugs for unapproved indications increases the frequency of adverse drug reactions and thereby reduces their clinical value. *Goal.* Clinical and pharmacological analysis of the «off-label» features of drug use for etiotropic and pathogenetic therapy of COVID-19, description of new opportunities for state registration of medicines in the fight against a new coronavirus infection. *Materials and methods.* From the Russian temporary guidelines for the treatment of COVID-19 were identified 14 international non-generic names (INN) of drugs. We analyzed the data obtained for the corresponding INN in the State register of medicines of the Ministry of health of the Russian Federation. *Results.* There is a widespread violation of the requirements of various sections of the current instructions for the medical use of the considered drugs, which requires additional analysis of real-word data. *Conclusions.* For this purpose, we can use thematic reports, patient registers, and active post-marketing pharmacovigilance.

Keywords: off-label drug use; COVID-19; expanded access; adverse drug reactions; clinical pharmacology; life-threatening diseases; real-word data

For citations:

Mishinova SA, Zhuravkov AA, Zhuravko VK. Use of unlicensed drugs and off-label drug use: focus on COVID-19. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2020;S4:120-129. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-120-129

Актуальность

9 марта 2020 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была объявлена пандемия COVID-19 (от *англ.* Corona Virus Disease 2019). По данным Европейского центра по профилактике и контролю за заболеваемостью (*англ.* European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC), с 31 декабря по 5 октября 2020 года в мире зарегистрировано 35 247 104 случаев COVID-19, в том числе 1 038 069 смертей [1]. Дефицит лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность для лечения COVID-19, создаёт существенные проблемы для обеспечения оптимального лечения пациентов.

Можно выделить несколько фармакодинамических подходов к лечению COVID-19. Давно известные антималярийные лекарственные препараты (ЛП) являются слабыми основаниями, которые концентрируясь в кислых органеллах клеток человека — эндосомах, везикулах Гольджи, лизосомах, изолируют протоны и повышают внутриклеточный pH. Это нарушает созревание лизосом и ингибирует слияние вируса [2]. Медикаментозное блокирование воспроизведения РНК SARS-CoV-2 может быть осуществлено ингибированием РНК-зависимой РНК-полимеразы фавипиравиром и ремдесивиром, антиретровирусным ЛП (лопинавир в сочетании с ритонавиром). В случае развития поздней фазы COVID-19, в основе которой лежит суперрепликация вируса SARS-CoV-2 с рекрутированием эффекторных иммунных клеток и развитием синдрома высвобождения цитокинов, требуется назначение ЛП, обладающих выраженным противовоспалительным действием: кортикостероидов, блокаторов IL-1β (канакинумаб), блокаторов IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб) и ингибиторов JAK1/JAK2-киназ (барицитиниб и тофацитиниб) [3, 4].

С целью поиска методов лечения проводятся более двух тысяч наблюдательных и рандомизированных клинических исследований (РКИ), 268 из которых завершены, а в 8 из них были получены результаты [5]. Признавая необходимость наличия надёжных РКИ, 25 марта 2020 года ВОЗ организовала международное рандомизированное исследование — СОЛИДАРНОСТЬ (the SOLIDARITY trial) — для изучения действенности ЛП, которые были определены как многообещающие на основании данных *in vitro* и раннего клинического опыта их применении при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): ремдесивир, лопинавир/ритонавир; гидроксихлорохин. Таким образом, РКИ и рутинное применение перспективных ЛП были начаты одновременно, несмотря на то, что это применение по незарегистрированным показаниям («*off-label*») и, к сожалению, не всегда происходит с целью получения доказательств пользы в реальной клинической практике. Доказательства, полученные из реального мира (*англ.*

real-world evidence, RWE) — это доказательства потенциальных преимуществ или рисков использования медицинского продукта, полученные на основе анализа данных реального мира (*англ.* *real-world data, RWD*), например, электронных медицинских карт, реестров пациентов, данных, создаваемых самими пациентами, в том числе в домашних условиях. RWD могут быть получены с помощью исследований или анализов различных дизайнов, включая, но не ограничиваясь РКИ, например при проведении прагматических клинических исследований, наблюдательных проспективных и/или ретроспективных исследований.

В российском законодательстве термин «*off-label*» применения ЛП понятию не закреплён, но есть некоторые упоминания, например, в письме Минздрава России «Искусственное прерывание беременности...», приводится образец бланка добровольного информированного согласия гражданина на терапию ЛП мифепристоном и мизопростолом вне инструкции по медицинскому применению (ИМП) или «*off-label*» [6]. С практической точки зрения под «*off-label*» понимают: назначение ЛП в дозах, отличных от указанных в ИМП; в возрасте неразрешённом в ИМП; когда путь введения ЛП не согласуется с ИМП ЛП; назначение ЛП по новым незарегистрированным показаниям; нарушение целостности неделимой лекарственной формы; нарушения при приготовлении растворов ЛП или любое другое нарушение правил совместимости, которое приводит к развитию фармацевтического взаимодействия; использование биологического медицинского продукта без предварительного введения пробной дозы в случаях, когда данные требования указаны в ИМП [7], которая является единственным официальным источником информации о ЛП, а её соблюдение одним из критериев качества медицинской помощи, согласно пункту 21 статьи 2 Федерального закона № 323 [8].

Полноценная инструкция по медицинскому применению ЛП впервые стала обязательной в США в 1951 году после принятия поправки Дарема-Хамфри в Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах (*англ.* Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C Act, 1938 г.). Сейчас утверждение ИМП, как правило происходит в ходе процедуры регистрации ЛП. В Российской Федерации в состав органов, регулирующих этот процесс, входит Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ и Росздравнадзор (Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения); в Великобритании такие функции выполняет Агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения (*англ.* Medicines and Health care products Regulatory Agency, MHRA), а в Евросоюзе — Европейское Медицинское Агентство (*англ.* European Medicines Agency, EMA).

Государственная регистрация является гарантией безопасной и эффективной фармакотерапии при условии соблюдения предписаний, указанных в ИМП, то есть «*on-label*» [9]. Напротив, намеренное применение ЛП по параметрам, не упомянутым в утверждённой ИМП или «*off-label*» несёт в себе определённую степень риска — разъясняет ЕМА [10].

Цель

Цель данной работы — проведение клинико-фармакологического анализа особенностей применения ЛП для этиотропной и патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции; описание порядка назначения и применения таких ЛП в мире.

Методы

На первом этапе для анализа ЛП, используемых в терапии новой коронавирусной инфекции, проводили поиск стандартов (проектов стандартов) медицинской помощи, клинических и методических рекомендаций. Ключевые слова поиска: методические рекомендации COVID-19; стандарт COVID-19. Непосредственно запрос проводили с использованием банка документов сайта Министерства здравоохранения РФ <http://www.rosminzdrav.ru> и сайта компании «Консультант Плюс» <http://www.consultant.ru>.

На втором этапе в рамках обзора восьми версий временных методических рекомендаций по лечению коронавирусной болезни у взрослых были выделены ключевые ЛП этиотропной терапии, а также в качестве основных в анализ вносили наиболее значимые ЛП патогенетической терапии, критически влияющие на выживаемость пациентов.

На третьем этапе в базе данных Государственного реестра лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ был сформирован поисковый запрос, состоявший из международного непатентованного наименования (МНН) лекарственного препарата. Всего выделено 14 МНН (табл. 1).

Основные оцениваемые показатели:

- зарегистрированные торговые наименования;
- наличие ЛП в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП);
- зарегистрированные показания к применению.

Дополнительно оцениваемые показатели:

- число клинических исследований ЛП, находящихся на разных этапах их проведения по каждому анализируемому МНН в рамках терапии COVID-19;
- основные нежелательные лекарственные реакции.

Результаты

Наиболее часто «*off-label*» назначение ЛП практикуется в педиатрии, онкологии, психиатрии. Беременные женщины, пациенты с орфанными заболеваниями [11] и с новой коронавирусной инфекцией — это группы риска «*off-label*» назначения ЛП, так как существуют определённые допущения в отношении такого назначения ЛП, которые могут содержаться в клинических рекомендациях, протоколах лечения, клинических руководствах, временных методических рекомендациях, утверждённых Министерством здравоохранения РФ (см. табл. 1).

Например, в настоящее время отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения ЛП сарилумаб у пациентов с COVID-19. В ИМП и в большинстве запланированных исследований режим дозирования сарилумаба — однократная подкожная инъекция 200 мг, а в седьмой версии временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» предлагается внутривенное капельное длительное введение в течение 60 минут, однако применять для внутривенного введения лекарственную форму для подкожного введения совершенно не допустимо.

Рекомендованная во временных методических рекомендациях суточная доза ЛП умифеновир превышает максимальную суточную дозу в ИМП.

Интересно, что зарегистрированный 29.05.2020 года в РФ таблетированный ЛП для этиотропной терапии COVID-19 с международным непатентованным наименованием фавипиравир отсутствует в электронных сборниках ЛП, одобренных МНРА, ЕМА и FDA. Фавипиравир, зарегистрирован в Японии как препарат для лечения гриппа А и В с 2014 года, в сравнительном исследовании с лопинавиром/ритонавиром, в котором участвовало 80 субъектов, показал лучший терапевтический ответ с точки зрения прогрессирования заболевания и элиминации вируса; в другом сравнительном исследовании с умифеновиром разница между группами не подтверждена.

Лекарственный препарат тоцилизумаб рекомендован к применению при COVID-19 в виде раствора для внутривенного капельного введения; в США также зарегистрирован для лечения синдрома высвобождения цитокинов, связанного с химерной антигенной рецепторной Т-клеточной терапией (CAR-T). По некоторым данным, в случае отсутствия внутривенной лекарственной формы имеет место внутривенное введение раствора для подкожного введения в преднаполненных шприц-тюбиках по схеме: 162 мг п/к × 2 дозы + 162 мг п/к × 2 дозы через 12 ча-

Таблица 1

Основные лекарственные препараты для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, согласно временным методическим рекомендациям по лечению коронавирусной инфекции в Российской Федерации [4]

МНН	ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ	ПЖНВЛП	ПОКАЗАНИЯ СОГЛАСНО ИМП	КОЛИЧЕСТВО КИ *
Фавипиравир	КОРОНАВИР, АРЕПЛИВИР, АВИФАВИР	нет	Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)	62
Лопинавир/ ритонавир	Лопинавир+ритонавир, Лопирита®, Калидавир®, Калетра®	да	Синдром приобретённого иммунодефицита человека	159
Гидроксихлорохин	Гидроксихлорохин, Плаквенил, Иммард	да	Малярия, ревматоидный артрит; ювенильный ревматоидный артрит; красная волчанка (системная и дискоидная); фотодерматит	342
Хлорохин	Делагил	нет	Малярия, внекишечный амёбиаз, амёбный процесс печени, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, фотодерматоз	1
Рекомбинантный интерферон альфа-2b	Интерфераль®, Гриппферон®, Альфарона®, Реаферон-ЕС	нет	Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей и взрослых	64
Рекомбинантный интерферон бета-1b	Инфибета®, Бетаферон®, Интерферон бета-1b	да	Лечение пациентов с первым эпизодом демиелинизации, ремиттирующий рассеянный склероз	
Кортикостероиды (дексаметазон)	Дексаметазон, Дексаметазон-Виал, Дексазон®, Дексамед®, Дексаметазон-Ферейн	да	Недостаточность коры надпочечников, симптоматическая и патогенетическая терапия	61
Умифеновир	Афлюдол®, Умифеновир, Арбидол®, Арбидол® Максимум, Арпефлю	да	Грипп А и В, ОРВИ, острые кишечные инфекции ротавирусной этиологии, герпетическая инфекция, профилактика послеоперационных инфекционных осложнений	19
Сарилумаб	Кевзара®	нет	Ревматоидный артрит	21
Тоцилизумаб	Актебра®	нет	Ревматоидный артрит, активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит и активный системный ювенильный идиопатический артрит	69
Олокизумаб	Артлегия	нет	Ревматоидный артрит	2
Канакинумаб	Иларис®	нет	Аутовоспалительные синдромы периодической лихорадки, активная фаза болезни Стилла, острый подагрический артрит	5
Тофацитиниб	Яквинус	да	Ревматоидный артрит, бляшечный псориаз	45
Барицитиниб	Олумиант	да	Лечение активного ревматоидного артрита	

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование лекарственного средства, наименование действующего вещества фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения; ПЖНВЛП — перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; КИ — клинические исследования; * — источник <https://clinicaltrials.gov/> [12] и <https://www.covid-trials.org/> [13] (дата обращения 5.10.2020 г.); ИМП — инструкция по медицинскому применению, источник <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 5.10.2020 г.) [14].

сов после первой дозы. Такая схема введения — пример «*off-label*» применения, является грубым нарушением требований ИМП, к тому же тоцилизумаб для подкожного введения не зарегистрирован для лечения тяжёлого синдрома высвобождения цитокинов ни в одной стране мира и эффективность такого способа доставки при COVID-19 не подтверждена.

В свою очередь 13 марта 2020 года ВОЗ опубликовала временное руководство «Клиническое ведение тяжёлой острой респираторной инфекции при подозрении на коронавирусную инфекцию COVID-19», в котором говорится об отсутствии убедительных данных о существовании ЛП для специфической этиотропной терапии COVID-19. В пункте 14 данного документа есть лишь ссылки на проводимые клинические исследования ЛП по данному показанию. 27 мая 2020 года ВОЗ обновила временное руководство, которое теперь называется «клиническое ведение случаев COVID-19», срок действия которого истекает через 2 года после даты опубликования.

В пункте 12 второй версии временного руководства ВОЗ рекомендует не назначать в целях лечения или профилактики COVID-19 препараты хлорохин, гидроксихлорохин в комбинации с азитромицином, лопинавир/ритонавир, ремдесивир, умифеновир, фавипиравир, иммуномодуляторы, в том числе тоцилизумаб, интерферон β -1a и реконвалесцентную плазму, кроме как в условиях проведения клинических исследований. Использование таких экспериментальных методов лечения вне спланированных клинических исследований возможно только при условии получения информированного согласия пациента, когда результаты такого применения документируются и своевременно доводятся до сведения более широкого медицинского и научного сообщества, с целью последующего анализа эффективности и действенности. Для этого ВОЗ организовала глобальную платформу по сбору таких обезличенных сведений и разработала три индивидуальные регистрационные карты случаев заболевания COVID-19, с ними можно ознакомиться на веб-сайте ВОЗ [15, 16].

Обсуждение

Применение ЛП «*off-label*» в РФ, странах ЕС и США в настоящее время законодательно не запрещено. Более того, согласно Декларации по качественной практике применения ЛС вне инструкции по применению (*англ.* Declaration on Good Off-Label Use Practice, GOLUP Declaration, 2017 г.), такое назначение является установленной и потенциально полезной практикой в определённых обстоятельствах, когда врач уверен в её необходимости и основывается на медицинской оценке терапевтических потребностей пациента, оценке степени пользы и риска [17]. Зарубежные авторы выделяют 4 фактора, которые влияют на это соотношение: особенности пациента, особенности болезни, доказательства пользы и рисков. На рис. 1 показаны характеристики этих факторов, которые располагаются по степени убывания пользы и возрастания рисков такой «*off-label*» терапии.

Выбор ЛП для «*off-label*» применения наиболее затруднителен, когда большая потенциальная выгода оправдывает более высокие риски, ведь применение ЛП по неутверждённым показаниям увеличивает частоту нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и снижает тем самым их клиническую ценность [19]. Так, терапия мефлохином осложняется транзиторными нарушениями сердечной проводимости, которые ограничивают его применение у коморбидных пациентов. Лопинавир/ритонавир известен своей гепатотоксичностью. Тоцилизумаб потенциально увеличивает риски развития таких инфекционно-воспалительных заболеваний, как пневмония и флегмона. Гриппоподобный синдром на фоне терапии рекомбинантным интерфероном бета-1b характеризуется возникновением лихорадочной реакции, ознобом и артралгией, кроме того он противопоказан при тяжёлой депрессии (табл. 2).

Следует отметить, что согласно этическим принципам оказания медицинской помощи во время пандемии COVID-19, каждый пациент имеет право

Рис. 1. Шкала оценки факторов риска терапии «*off-label*» [18]

Примечания: НЛР — нежелательные лекарственные реакции; ЛП — лекарственный препарат.

Таблица 2

Частые (>1 % и <10 %) и очень частые нежелательные лекарственные реакции (>10 %) лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией

МНН	Нежелательные лекарственные реакции
Азитромицин	Тошнота, рвота, диарея, боль в животе; головная боль; снижение количества лимфоцитов; повышение количества эозинофилов, базофилов, моноцитов, нейтрофилов; снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови.
Барицитиниб	Повышение ЛПНП, аланинаминотрансферазы; тошнота; инфекции верхних дыхательных путей, опоясывающий лишай, простой герпес, гастроэнтерит, инфекции мочевыводящих путей; тромбоцитоз.
Гидроксихлорохин	Боль в животе, тошнота, диарея, рвота; анорексия; аффективная лабильность; головная боль; нечёткость зрения, связанная с нарушением аккомодации, кожная сыпь, зуд.
Канакинумаб	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей и уха, целлюлит, гастроэнтерит, вульвовагинальный кандидоз; головокружение; боль в верхней части живота; реакция в месте введения; артралгия, скелетно-мышечная боль, боль в спине; общая слабость, повышенная утомляемость; снижение почечного клиренса креатинина, протеинурия, лейкопения; нейтропения.
Лопинавир/ ритонавир	Диарея, тошнота, рвота, боль в животе, гастроэнтерит, колит, диспепсия, панкреатит, гастроэзофагеальный рефлюкс, геморрой, метеоризм, вздутие живота, гепатит, гепатомегалия, холангит, стеатоз печени, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия; слабость, астения; реакции гиперчувствительности, в том числе крапивница и ангионевротический отёк; головная боль, мигрень, бессонница, периферическая нейропатия, головокружение, тревожность. артериальная гипертензия; сыпь, в том числе макулопапулёзная, дерматит, экзема, себорея, усиленное потоотделение в ночное время, зуд; скелетно-мышечная боль, спазмы мышц; снижение массы тела, снижение аппетита, сахарный диабет; почечная недостаточность; эректильная дисфункция, аменорея, меноррагия, анемия, лейкопения, нейтропения, лимфаденопатия; инфекции верхних и нижних дыхательных путей, инфекции кожи и подкожной жировой клетчатки, в том числе целлюлит, фолликулит и фурункулёз.
Мефлохин	Тошнота, диарея, боль в животе, рвота, головокружение; тромбоцитопения; анорексия, нарушения сна (бессонница, кошмарные сновидения), возбуждение, беспокойство, тревога, депрессия, агрессия, эмоциональная лабильность, панические атаки, спутанность сознания, галлюцинации, биполярное расстройство, психотические реакции, включая бредовое расстройство, деперсонализацию и манию, паранойю; головокружение, потеря равновесия, головная боль, сонливость, обмороки, нарушение памяти, сенсорные и моторные невропатии (включая парестезии, тремор, атаксию), судороги, нарушения зрения; нарушение слуха, вестибулярные нарушения, включая звон в ушах; тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, аритмия, экстрасистолы, другие транзиторные нарушения сердечной проводимости, снижение или повышение артериального давления, приливы, одышка; кожная сыпь, экзантема, эритема, крапивница, зуд, алопеция, гипергидроз; мышечная слабость, миалгия, артралгия; транзиторное повышение активности трансаминаз.
Олокизумаб	Лейкопения, нейтропения, эозинофилия, гиперхолестеринемия, повышение креатинфосфокиназы, ферментов печени, гаммаглутамилтрансферазы; бронхит; зуд, сыпь; позитивный тест на микобактерию туберкулёза.
Рекомбинантный интерферон-альфа для интраназального применения	Аллергические реакции, ощущение зуда и жжения.
Рекомбинантный интерферон бета-1b	Диарея, рвота, тошнота; гриппоподобный синдром; реакции в месте инъекции, преимущественно умеренное раздражение или эритема; асимптоматическое повышение лабораторных показателей печёночной функции и снижение количества лейкоцитов, нейтропения, лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; депрессия, бессонница; головная боль; зуд, эритематозная и макулопапулёзная сыпь, алопеция, миалгия, артралгия.
Сарилумаб	Нейтропения, тромбоцитопения, повышение активности печёночных трансаминаз, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, эритема и зуд в месте введения; инфекции верхних отделов дыхательных путей и мочевыводящих путей, герпес ротовой полости.

Таблица 2 (продолжение)

Частые (>1 % и <10 %) и очень частые нежелательные лекарственные реакции (>10 %) лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией

МНН	Нежелательные лекарственные реакции
Тофацитиниб	Инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит и диарея, <i>Herpes zoster</i> и пневмония; повышение активности креатинфосфокиназы, ферментов печени, гаммаглутамилтрансферазы, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия; головная боль; повышение артериального давления; боль в животе, рвота, гастрит, тошнота, диспепсия, бессонница, боль в мышцах и костях, артралгии; лейкопения, анемия, кашель; сыпь, кожный зуд; повышение массы тела; лихорадка, утомляемость, периферические отеки.
Тоцилизумаб	Инфекции верхних дыхательных путей; флегмона, пневмония, <i>Herpes simplex I</i> и <i>Herpes zoster</i> , дивертикулит, конъюнктивит; боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит; сыпь, зуд, крапивница; головная боль, головокружение, повышение активности ферментов печени; увеличение массы тела, повышение общего билирубина; повышение АД; лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия; периферические отеки, реакции гиперчувствительности, реакции в месте введения, эритема, боль; кашель, одышка.
Умифеновир	Относится к малотоксичным ЛП и обычно хорошо переносится. НЛР возникают редко, обычно слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер.
Фавипиравир	Тошнота, рвота, диарея, боль в грудной клетке; повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, гаммаглутамилтрансферазы; нейтропения, лейкопения, гиперурикемия, гипертриглицеридемия.
Хлорохин	Тошнота, рвота, снижение аппетита, боль в животе; головная боль, головокружение, расстройство сна, психоз, судорожные приступы; при длительном применении помутнение роговицы, поражение сетчатки глаза, нарушение зрения, звон в ушах; поражение миокарда с изменениями на ЭКГ, снижение АД; лейкопения, тромбоцитопения; аллергические реакции, дерматит, фотосенсибилизация; миалгия, артралгия, изменение цвета кожи и волос, выпадение волос.

Примечания: ЭКГ — электроэнцефалография; АД — артериальное давление; ЛП — лекарственный препарат; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; * — источник <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 5.10.2020 г.) [14].

получать наилучшую помощь и лечение, доступные в данных обстоятельствах. Обеспечение доступности ЛП для населения — одна из важнейших целей национальной лекарственной политики РФ, а достижение целей за минимальные сроки и средства — основной принцип стратегического планирования и мерило эффективности этой политики. В некоторых случаях по жизненным показаниям, не включая причины стоимости и удобства эксплуатации, возможно назначение незарегистрированного на территории РФ ЛП, не представленного в государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) [20]. В отличие от фальсифицированных или недоброкачественных ЛП в данном случае речь идёт о ЛП, имеющих лицензию в стране производителе, ввоз которых на территорию РФ не запрещён. В то же время закон устанавливает равную степень ответственности за обращение фальсифицированных, недоброкачественных и незарегистрированных ЛП [21]. Такие незарегистрированные ЛП, как ремдесивир, могут поступать в обращение на территории РФ только для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента на основании разрешения, выданного уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Что же такое «по жизненным показаниям»? Например, в неотложной хирургии абсолютные показания иначе называются жизненными, когда только

оперативное вмешательство может предотвратить смертельный исход. Относительными показаниями являются две группы заболеваний: заболевания, которые могут быть излечены только определённым методом, но не угрожают жизни больного и заболевания, лечение которых принципиально может проводиться другим путём. Определение угрозы жизни не должно ограничиваться только теми заболеваниями и состояниями, при которых смерть неизбежна, а должно включать любое заболевание или состояние, при котором вероятность смерти высока, если течение болезни не прерывается.

Итак, для получения разрешения на ввоз незарегистрированного ЛП заявитель предоставляет в Минздрав РФ заявление и прилагает следующие документы: подписанное главным врачом заключение консилиума врачей федерального учреждения, в котором оказывается медицинская помощь конкретному пациенту, заверенная копия паспорта или свидетельства о рождении пациента, обращение уполномоченного органа исполнительной власти субъекта РФ. Приём таких заявлений, подписанных электронной цифровой подписью, осуществляется по электронному адресу: vozkpreparatov@rosminzdrav.ru. Разумеется, такое назначение может использоваться в интересах излечения пациента только после получения его добровольного письменного согласия или с письменного согласия его законных представите-

лей, согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 9 августа 2005 года № 494. В Пункте 8 того же документа Министерство здравоохранения возлагает на Федеральную специализированную медицинскую организацию ответственность за обеспечение ведения предметно-количественного учёта ЛП, использованного для лечения больных по жизненным показаниям и ведение отчётов об острых и отсроченных НЛР, эффективности проводимого лечения [22].

Если рассматривать пандемию как чрезвычайную ситуацию, в пункте 18 постановления Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 года № 441 сказано, что до 1 января 2021 года Министерство может выдавать разрешение на временное обращение до окончания срока годности серии/партии ЛП, не имеющего зарегистрированных в РФ аналогов по тому же действующему веществу и лекарственной форме, либо имеющего аналоги зарегистрированных в РФ ЛП с одним действующим веществом и в одной лекарственной форме, прогнозируемые объёмы потребления которых в условиях чрезвычайной ситуации, превышают прогнозируемые объёмы их ввоза или производства в РФ [23]. Такая **ускоренная процедура государственной регистрации** ЛП занимает 20 рабочих дней после получения регулятором краткого отчёта об имеющихся на момент подачи заявления результатах изучения эффективности и безопасности ЛП. Именно таким путём в РФ были зарегистрированы фавипиравир (КОРОНАВИР, АРЕПЛИВИР, АВИФАВИР), левилимаб (Илсира) и комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, — Гам-КОВИД-Вак.

В США такое разрешение называется разрешение на экстренное использование (*англ.* Emergency use authorization, EUA). Оно позволяет использовать как незарегистрированные ЛП «*unlicensed drug(s)*» так и зарегистрированные ЛП «*licensed drug(s)*» по незарегистрированному показанию в рамках программы расширенного доступа. Программа расширенного доступа и EUA включают в себя процессы утверждения и согласования с производителем и Институциональным Наблюдательным Советом (*англ.* institutional review board, IRB), также известным как Независимый комитет по этике (*англ.* independent ethics committee, IEC). Несмотря на то что расширенный доступ не подходит для получения достоверной, обоснованной и обобщаемой информации, как клинические исследования он предполагает формализованный сбор данных и отчётность о нежелательных явлениях, и может быть использован для лечения пациентов, которые не могут быть включены в постоянные клинические исследования [24].

FDA выдает EUA не только во время чрезвычайной ситуации для поддержки быстрого реагирования общественного здравоохранения, но также в

ситуации потенциальной чрезвычайной ситуацией, в том числе, если чрезвычайная ситуация происходит в другой стране, но ещё не в США. Запрос на EUA содержит не только описание продукта и целевой группы для использования, но и информацию об иностранных регистрациях и имеющихся в данный момент результатах применения продукта иностранным государством или международными организациями, например, ВОЗ [25, 26].

1 мая 2020 г. в США такое разрешение получил ЛП американского разработчика «Gilead Sciences» — ремдесивир для лечения госпитализированных взрослых и детей с подозрением или лабораторно подтверждённой инфекцией SARS CoV-2 или тяжёлой формой COVID-19. Интересно, что ЛП зарегистрирован компанией «Gilead Sciences» как орфанный, что также даёт ряд льгот производителю.

15 октября 2020 года Gilead Sciences объявила о регистрации препарата ремдесивир в России под торговым наименованием Веклери. Общая продолжительность лечения ремдесивиром должна составлять не более 10 дней. Оптимальная продолжительность лечения препаратом не установлена, в качестве рекомендации для пациентов, которые находятся на экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) или инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), продолжительность лечения составляет не более 10 дней, а для пациентов, которые не находятся на ЭКМО или ИВЛ, продолжительность лечения составляет от 5 до 10 дней, если улучшение состояния не наблюдается. Информация о безопасности ремдесивира по-прежнему собирается.

Ранее 28 марта 2020 года такое же разрешение получили гидроксихлорохин и хлорохин, которые стали одними из первых ЛП для лечения COVID-19 практически во всём мире, но вскоре разрешение было отозвано после получения неутешительных данных по безопасности и эффективности антималярийных ЛП в борьбе с коронавирусной инфекцией.

Выводы

Обстоятельства, связанные с использованием антиковидных ЛП в настоящее время беспрецедентны, поскольку пандемия вызвана вирулентным патогеном, для которого не существует доказанной этиотропной терапии. В условиях кризиса, подобно вспышке COVID-19, стратегия экспериментального применения ЛП в реальной клинической практике и процедуры ускоренной регистрации повышают доступность потенциально эффективных методов лечения, ещё не доказавших обратное, для пациентов с жизнеугрожающими заболеваниями [27].

Соблюдение справедливости при распределении ограниченных ресурсов требует поиска нетривиальных решений в клинической практике и баланса клинико-экономических характеристик ЛП. В против-

ном случае бесконтрольное «off-label» применение новых дорогостоящих ЛП может привести к большим финансовым потерям, что повысит нагрузку на систему здравоохранения и общество в целом [28]. Кроме того, «off-label» применение может привести к индукции спроса и маркетингового продвижения небезопасных ЛП.

Примером индукции спроса является увеличение применения гидроксихлорохина в США для лечения COVID-19, что привело к дефициту гидроксихлорохина, который производители не могут покрыть, из-за чего возможно нанесение непоправимого вреда здоровью пациентов с системной красной волчанкой или ревматоидным артритом, для которых гидроксихлорохин является терапией «on-label» [29].

Поэтому, при принятии решения о закупке ЛП с целью «off-label» применения следует осуществлять оценку их потребности по зарегистрированным показаниям. Именно жизненно важные ЛП, применяемые «off-label» при COVID-19 с ограниченным числом поставщиков, должны быть идентифицированы как критически важные, особенно при наличии благоприятных данных клинических исследований и увеличении спроса. В России к таким ЛП относятся

барицитиниб, тофацитиниб, рекомбинантный интерферон бета-1b, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир.

Наконец, в условиях COVID-19 особенно ценно попытаться извлечь уроки от «off-label» потребления ЛП, несмотря на присущие этому ограничения. С этой целью можно воспользоваться тематическими отчётами, которые выявляют негативный и позитивный опыт. Агрегирование и анализ информации из электронных медицинских карт поможет сформировать регистры пациентов, а активный пострегистративный фармаконадзор выявить и оценить возможные неблагоприятные последствия такой терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Мишинова С.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи; Журавков А.А. — написание текста; Журавко В.К. — обзор данных для анализа.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мишинова Софья Андреевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: mishinovas@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-9692-2370

Ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

Журавков Андрей Андреевич

e-mail: ah3715@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-2628-6003

Аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

Журавко Валерия Константиновна

e-mail: ah3715@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-3821-8876

Аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

Mishinova Sofya A.

Corresponding author

e-mail: mishinovas@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-9692-2370

Assistant, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Russia, Saint-Petersburg

Zhuravkov Andrei A.

e-mail: ah3715@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-2628-6003

Post-graduate student, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Russia, Saint-Petersburg

Zhuravko Valeriia K.

e-mail: visaginasln@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3821-8876

Post-graduate student, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Russia, Saint-Petersburg

Литература / References

1. COVID-19 pandemic [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 [cited 5 October 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>
2. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;177:104762. DOI: 10.1016/j.antiviral. 2020.104762
3. Колбин А.С. COVID-19 и клиническая фармакология // *Клин фармакол тер.* 2020;29(3): (в печати). [Kolbin AS. COVID-19 and clinical pharmacology. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2020;29(3): (in press). (In Russ.).] DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-

4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 7 (утв. Министерством здравоохранения РФ 3 июня 2020 г.) [Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)» Versiya 7 (utv. Ministerstvom zdoravookhraneniya RF 3 iyunya 2020 g.). (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/Nodnb>. Ссылка активна на 05.10.2020.

5. Covid-19 living Data [Internet]. Covid-nma.com. 2020 [cited 5 October 2020]. Available from: <https://covid-nma.com/>

6. Письмо Минздрава России от 04.12.2018 N 15-4/10/2-7839 «О направлении клинических рекомендаций «Искусственное прерывание беременности на поздних сроках по медицинским показателям при наличии аномалий развития плода»» (вместе с «Клиническими рекомендациями (протоколом лечения)...», утв. Российским обществом акушеров-гинекологов 04.12.2018). [Letter of the Ministry of health of Russia dated 04.12.2018 N «O napravlenii klinicheskikh rekomendatsii «Iskusstvennoe preryvanie beremennosti na pozdnikh srokakh po meditsinskim pokazatelyam pri nalichii anomalii razvitiya ploda»» (vmeste s «Klinicheskimi rekomendatsiyami (protokolom lecheniya)...», utv. Rossiiskim obshchestvom akusherov-ginekologov 04.12.2018). (In Russ.)] Доступно по: <https://sudact.ru/law/pismo-minzdrava-rossii-ot-04122018-n-15-4102-7839/> Ссылка активна на 05.10.2020.

7. Титова А.Р., Асеева И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Российское исследование «off-label» назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике: 2015 год vs 2012 год // *Качественная клиническая практика*. 2016;(4):54-62. [Titova AR, Asetskaya IL, Polivanov VA, Zyryanov SK. The Russian study of «off-label» drug use in pediatric practice: 2015 vs 2012. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2016;(4):54-62. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/69>. Ссылка активна на 05.10.2020.

8. Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation №323-FZ of 21 November 2011. «Obosnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan Rossiiskoi Federatsii». (In Russ.)] Доступно по: <https://clck.ru/DNwu9>. Ссылка активна на 05.10.2020.

9. Данилычева И.В., Печерей И.О. Лечение крапивницы off-label // *Российский аллергологический журнал*. 2012;6:15-23 [Danilycheva IV, Pecherey IO. Treatment of urticaria off-label. *Russian allergology journal*, 2012;6:15-23. (In Russ.)] Доступно по: <https://rusalljournal.ru/sc/pdf/6-2012.pdf>. Ссылка активна на 05.10.2020.

10. European Medicines Agency, Guideline on good pharmacovigilance practices, Module VI — Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. (Sep. 8, 2014) [cited by April 01, 2020]. Available from: <https://clck.ru/RFZTK>. Accessed 05.10.2020.

11. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Н., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):667-674. [Martsevich SY, Navasardjan AR, Komkova NA. Off-Label Prescribing. Possible Causes, Types and Consequences. Legal Regulation in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):667-674. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674

12. ClinicalTrials.gov [Internet]. ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. 2020 [cited 5 October 2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>

13. Covid-trials.org [Internet]. Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker. 2020 [cited 5 October 2020]. Available from: <https://www.covid-trials.org/>

14. Государственный реестр лекарственных средств. 2020 [Электронный ресурс]. [Государственный реестр лекарственных средств. 2020. (In Russ.) [Internet]]. Доступно по: [cited 5 October 2020]. <https://grls.rosminzdrav.ru> Ссылка активна на 05.10.2020

15. Использование лекарственных препаратов не по назначению для лечения пациентов с COVID-19 ВЕРСИЯ [Электронный ресурс]. [Use of medications not intended for the treatment of patients with COVID-19 VERSION. (In Russ.) [Internet]]. Доступно по: <https://clck.ru/RLa6e> Ссылка активна на 05.10.2020

16. Глобальная платформа регистрации клинических данных по COVID-19 НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) — КРАТКАЯ ВЕРСИЯ [Электронный ресурс]. 2020 [Global clinical data registration platform for COVID-19 NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) — SHORT VERSION. (In Russ.) [Internet]. 2020]. Доступно по: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331768/WHO-2019-nCoV-Clinical_CRF-2020.3-rus.pdf Ссылка активна на 05.10.2020.

17. Practices. D. Declaration on Good Off-Label Use Practices. — A harmonised European approach to prioritise patient safety. [Internet].

Braincouncil.eu. 2020 [cited 5 October 2020]. Available from: <http://www.braincouncil.eu/golup>

18. Aronson J, Ferner R. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017;83(12):2615-2625. DOI: 10.1111/bcp.13394

19. Egual T, Buckeridge D, Verma A, Winslade N, Benedetti A, Hanley J et al. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(1):55-63. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.6058

20. Габай П.Г., Багмет Н.А. Использование лекарственных средств офф-лейбл: ответственность медицинского работника и медицинской организации // *Российский следователь*. — 2017. — №17. — С.19-24. [Gabay PG, Bagmet NA. Off-label use of pharmaceutical drugs: liability of medical officer and medical institution. *Rossiiskii sledovatel'*. 2017;(17):19-24. (In Russ.)] Доступно по: http://nsic.ru/uploads/attachment/file/945/Off-label_20Gabay_20Polina.pdf Ссылка активна на 05.10.2020.

21. Федеральный закон Российской Федерации №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of the Russian Federation №61-FZ of 12 April 2010 «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». (In Russ.)] Доступно по: <https://clck.ru/HXtEH> Ссылка активна на 05.10.2020.

22. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.08.2005 N 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 02.09.2005 N 6972). [Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation of 09.08.2005 N 494 «O poryadke primeneniya lekarstvennykh sredstv u bol'nykh po zhiznennym pokazaniyam» (Zaregistrirvano v Minyuste RF 02.09.2005 N 6972). (In Russ.)] Доступно по: <https://clck.ru/RLZtu> Ссылка активна на 05.10.2020.

23. Постановление Правительства РФ от 03.04.2020 N 441 «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». [Resolution Of the government of the Russian Federation of 03.04.2020 N 441 «Ob osobennostyakh obrashcheniya lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya, kotorye prednaznacheny dlya primeneniya v usloviyakh ugrozy vozniknoveniya, vozniknoveniya i likvidatsii chrezvychainoi situatsii i dlya organizatsii okazaniya meditsinskoi pomoshchi litsam, postradavshim v rezul'tate chrezvychainykh situatsii, preduprezhdeniya chrezvychainykh situatsii, profilaktiki i lecheniya zabolevaniy, predstavlyayushchikh opasnost' dlya okruzhayushchikh, zabolevaniy i porazhenii, poluchennykh v rezul'tate vozdvoistviya neblagopriyatnykh khimicheskikh, biologicheskikh, radiatsionnykh faktorov». (In Russ.)] Доступно по: <https://clck.ru/RLZpu> Ссылка активна на 05.10.2020.

24. Stolbach A, Mazer-Amirshahi M, Marino R, et al. ACMT Position Statement: Off-Label Prescribing during COVID-19 Pandemic. *J Med Toxicol*. 2020 Jul;16(3):342-345. DOI: 10.1007/s13181-020-00784-6

25. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2020 [cited 5 October 2020]. Available from: <https://www.fda.gov>

26. Emergency Use Authorization [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2020 [cited 5 October 2020]. Available from: <https://clck.ru/RLZp9>

27. Stafford R. Regulating Off-Label Drug Use — Rethinking the Role of the FDA. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358(14):1427-1429. DOI: 10.1056/NEJMp0802107

28. Shojaei A, Salari P. COVID-19 and off label use of drugs: an ethical viewpoint. *Daru*. 2020 May 8;1-5. DOI: 10.1007/s40199-020-00351-y

29. Alpern J, Gertner E. Off-Label Therapies for COVID-19 — Are We All In This Together? *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Aug;108(2):182-184. DOI: 10.1002/cpt.1862