

## ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ OFF-LABEL ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19

Я. Г. Северова ✉, Н. В. Теплова

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

В статье рассматриваются вопросы, касающиеся этической стороны применения off-label препаратов для лечения коронавирусной инфекции, в том числе и в ключе проведения клинических исследований с данными лекарственными средствами. Помимо этого в данной работе затронут вопрос применения лекарственных препаратов для лечения коронавирусной инфекции в настоящее время и связанные с этим этические принципы. Основная проблема данного обзора заключается в этическом вопросе поиска пользы применения препаратов не по инструкции при экстренных и жизнеугрожающих состояниях, таких как COVID-19. Также уточняется этическая роль добровольного информированного согласия как на проведение клинических исследований, так и в целом на назначение off-label препаратов. Для решения данной проблемы было предложено несколько вариантов, представленных в данном обзоре.

**Ключевые слова:** off-label, COVID-19, коронавирусная инфекция, применение не по инструкции, медицинская этика

**Вклад авторов:** Я. Г. Северова разработала концепцию и структуру статьи, изучила литературные источники, подготовила текст статьи; Н. В. Теплова внесла вклад в разработку концепции статьи, вела научное руководство, доработала текст и окончательно утвердила его к публикации.

✉ **Для корреспонденции:** Ярославна Геннадьевна Северова  
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117513, Россия; yaroslavna.sev@gmail.com

**Статья поступила:** 25.07.2022 **Статья принята к печати:** 26.08.2022 **Опубликована онлайн:** 30.09.2022

**DOI:** 10.24075/medet.2022.055

## ETHICAL ISSUES OF THE OFF-LABEL USE OF DRUGS FOR TREATMENT OF COVID-19

Severova YaG ✉, Teplova NV

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The article discusses the issues related to the ethical aspects of the off-label use of medications for treatment of coronavirus infection, including in terms of conducting clinical trials of these medications. Furthermore, the article raises the issue of using drugs for treatment of coronavirus infection at the moment and discusses the related ethical principles. The major issue of this review is the ethical aspect of the search for benefits of using drugs not according to instructions in patients with emergencies and life-threatening conditions, such as COVID-19. The ethical role of the informed consent in both clinical trials and off-label prescription of drugs in general is also clarified. Several options provided in this review are proposed to address this issue.

**Keywords:** off-label, COVID-19, coronavirus infection, use not according to instructions, medical ethics

**Author contribution:** Severova YaG developed the concept and the structure of the article, reviewed the literature and wrote the text; Teplova NV contributed to the article concept development, provided academic supervision, finalized the text and approved it before publishing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Yaroslavna G. Severova  
Ostrovityanov ul. 1, Moscow, 117513, Russia; yaroslavna.sev@gmail.com

**Received:** 25.07.2022 **Accepted:** 26.08.2022 **Published online:** 30.09.2022

**DOI:** 10.24075/medet.2022.055

Коронавирусная инфекция является опасной, быстро развивающейся и распространяющейся инфекцией, которая повлекла за собой развитие одной из крупнейших мировых пандемий. По состоянию на сентябрь 2022 г. в Российской Федерации зафиксировано 20 535 057 случаев заражения коронавирусом COVID-19. Это составляет 3,32% от общего количества зараженных, а летальность составляет 1,88% [1].

Важной проблемой здравоохранения на ранних этапах появления COVID-19 было отсутствие эффективных препаратов для лечения и профилактики коронавирусной инфекции, что повлияло на активное использование лекарств off-label, т. е. не по инструкции. Фармакотерапия против коронавирусной инфекции была основана на предположениях врачей, а не на эмпирических данных клинических исследований (КИ). Основная проблема, связанная с назначением и использованием лекарств не по инструкции (off-label), заключается в том, что, хотя их риски для здоровья (основанные на использовании по утвержденным показаниям) в целом предсказуемы, их эффективность по новым показаниям, т. е. для лечения

COVID-19, не была предсказуема и не имела доказательств с точки зрения эффективности и безопасности. Хотя естественно применение не по инструкции подразумевало, прежде всего, получение пользы в виде положительного терапевтического эффекта для пациента.

Ввиду этого цель данной работы — рассмотреть правовые и этические аспекты применения и клинических исследований off-label препаратов для лечения коронавирусной инфекции и пути решения проблем, связанных с применением лекарств не по инструкции.

## ПРАВОВЫЕ И ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 НЕ ПО ИНСТРУКЦИИ

На сегодняшний день согласно последней версии методических рекомендаций по профилактике и лечению коронавирусной инфекции, а также рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) возможно назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью «off-label» (т. е. применение

с медицинской целью не соответствует инструкции по медицинскому применению), при этом их назначение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществляться на основании Федерального закона (ФЗ) № 323-ФЗ, ФЗ № 61-ФЗ, ГОСТ Р ИСО 14155–2014 «Надлежащая клиническая практика», приказа Министерства здравоохранения (МЗ) Российской Федерации (РФ) № 200н, Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-й Генеральной ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, 2013 г. [2].

По данным ВОЗ, использование лекарств off-label оправдано, когда состояние серьезное и есть доказательства потенциальной пользы, при этом нет стандартной терапии, пациенты были проинформированы и дали согласие (по возможности, в письменной форме), а также пациенты находятся под наблюдением по соображениям безопасности [3].

Тем не менее стоит подчеркнуть, что применение лекарств off-label в РФ на законодательном уровне разрешено только для детей согласно ФЗ № 482 «О внесении изменений в ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», список утвержденных заболеваний, в который также входит COVID-19, изложен в Распоряжении Правительства РФ № 1180-Р [4, 5]. Основываясь на данном законе, применение препаратов не по инструкции в рамках правового поля возможно только для лиц до 18 лет, что противоречит данным методических рекомендаций по профилактике и лечению коронавирусной инфекции.

Так или иначе, для применения лекарств off-label у детей необходимо письменное согласие родителей. Касаемо взрослых, согласно юридическим прецедентам, врачи не обязаны информировать пациентов или их семьи об использовании не по назначению при добавлении или замене лекарств в лечение, поскольку существует вероятность, что это повлияет на принятие решения пациентом [6]. Тем не менее «информированное согласие» является основополагающим принципом медицинского права и этики, поэтому врачи должны получить согласие пациента до начала лечения.

Стоит отметить, что с этической точки зрения применение лекарств off-label без результатов КИ для лечения коронавирусной инфекции возможно рассматривать только при экстренных, жизнеугрожающих состояниях, если нет доказанного эффективного лечения; при наличии добровольного информированного согласия; а также документирования всех стадий лечения и при учете активной совместной работы с федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения, в ключе фармаконадзора.

#### ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ OFF-LABEL ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Проведение КИ лекарств off-label требует учета определенных этических и научных принципов, этических рекомендаций, а также этического одобрения даже при такой неожиданной и опасной вспышке, как COVID-19. В РФ МЗ опубликовало письмо с разъяснениями по проведению КИ в период действия пандемии коронавируса COVID-19. Согласно тексту письма, в связи со сложной текущей обстановкой могут появиться трудности в выполнении процедур протоколов КИ. В таком случае организаторами КИ лекарственных препаратов

в сотрудничестве с исследователями и локальными этическими комитетами в интересах участников КИ и с учетом гарантии достоверности данных могут вноситься корректировки в стандартные операционные процедуры [7]. Так, в РФ фавипиравир был зарегистрирован по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях угрозы возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций, но о нем чуть позже.

Конечно, МЗ ставит в приоритет безопасность участников КИ и поддержание разумного баланса пользы и риска для субъектов исследования и рекомендует рассмотреть организаторам КИ альтернативные возможности проведения КИ, такие как: изменение методов мониторинга в сторону онлайн (виртуальные посещения, телефонный разговор и т. д.); доставку лекарственных препаратов пациенту на дом; тщательное документирование любых отклонений; защиту вовлеченного персонала.

Так, затрагивая этическую проблему проведения КИ off-label препаратов для лечения коронавирусной инфекции, стоит упомянуть несколько примеров. Например, КИ, в которых исследовался препарат гидроксихлорохин, лечение не показало какого-либо положительного клинического эффекта, а побочные эффекты были почти в два раза выше, чем при лечении плацебо. В этом случае пациенты в группе лечения имели повышенный риск пострадать от вредного воздействия препарата и получили бы минимальную пользу от использования данного препарата [8]. В то же время другая часть пациентов, которые участвовали в других КИ, например, в исследовании ремдесивира, имели более короткое время выздоровления и меньшее количество побочных эффектов [9]. Такая ситуация для группы, например, гидроксихлорохина, была бы «упущенной возможностью», в сравнении с участниками, принимавшими участие в других КИ, которые имели более положительные результаты исследования.

Другая проблема заключается в том, что в некоторых случаях пациенты с тяжелыми критическими состояниями заболевания в отделении интенсивной терапии не могут дать устное согласие или имеют очень мало времени для предоставления согласия. В таком случае согласие их родственников или законных представителей не всегда соответствует тому, что хотел бы сам пациент.

Таким образом, для решения этических проблем, связанных с КИ off-label для лечения COVID-19, необходимо внедрение адаптивной модели планирования исследования, т. е. изучение нескольких препаратов в рамках одного КИ, что позволит перевести все группы на лекарственный препарат с наилучшими показателями эффективности и безопасности.

Помимо этого, необходимо более четкое законодательное регулирование КИ в рамках согласия или отказа на участие в исследовании во время пандемий и опасных для жизни состояниях.

#### ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В НАШИ ДНИ

Как уже ясно из вышесказанного, в начале пандемии COVID-19 отсутствовали данные об эффективном и безопасном лечении, доказанные КИ, в связи с чем медицинское сообщество было вынуждено полагаться на собственный опыт и назначать лекарственные препараты off-label.

Тем не менее, по прошествии уже более двух лет от начала пандемии продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств для профилактики и лечения коронавирусной инфекции. На сегодняшний день, согласно рекомендациям МЗ РФ, помимо патогенетической и симптоматической терапии, используется этиотропное лечение. Выделяют несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19: фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир + ритонавир, ремдесивир, синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) [двухцепочечная], умифеновир и интерферон-альфа [2].

Однако рекомендуемые МЗ РФ лекарственные препараты с точки зрения доказательной медицины нельзя считать как минимум эффективными, хотя их использование не является off-label. Для доказательства данного заявления были рассмотрены рандомизированные двойные слепые многоцентровые плацебо-контролируемые КИ фавипиравира. Результаты исследований не показали уменьшение времени выведения вируса или показали лишь незначительную тенденцию к увеличению вирусного клиренса, но при этом не было никакой превосходной терапевтической пользы. Комитет по мониторингу данных и безопасности рекомендовал прекратить прием из-за бесполезности промежуточного анализа [10, 11].

По данным справочника лекарственных препаратов, инструкция фавипиравира подготовлена на основании ограниченного объема клинических данных по применению

препарата и будет дополняться по мере поступления новых данных [12]. Стоит отметить, что лекарственный препарат согласно инструкции применяют в условиях стационара, однако известно немало случаев амбулаторного назначения фавипиравира, что уже является применением не по инструкции.

В таком случае, даже если рассматривать данный препарат, как относительно безопасный, то эффективность по данным КИ не наблюдается и с этической и с медицинской стороны встает вопрос целесообразности применения данного препарата. И хотя лекарство включено в рекомендации по лечению коронавирусной инфекции и не является off-label, его применение нельзя считать достоверным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что назначение препаратов не по инструкции или в ходе клинических испытаний считается неэтичным, пока не будет доказано обратное. Однако стоит отметить, что ввиду пандемии взгляды на назначение off-label могут быть пересмотрены из-за экстренности и отсутствия доказанного лечения. Для соблюдения этических норм необходимо совершенствование законодательной базы применения препаратов off-label, а также внедрение адаптивной модели КИ. Помимо этого, необходимо критически относиться к существующим рекомендациям по лечению и профилактике коронавирусной инфекции.

## Литература

1. Сайт проекта Коронавирус Контроль. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://coronavirus-control.ru>
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022)». КонсультантПлюс.
3. World Health Organization (WHO). WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258941/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf>.
4. Закон Российской Федерации «О внесении изменений в Закон Российской Федерации «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»» от 30.12.2021 № 482. КонсультантПлюс.
5. Распоряжение правительства «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» от 16.05.2022 № 1180-р. КонсультантПлюс.
6. Dresser R, Frader J. Off-label prescribing: a call for heightened professional and government oversight. *J Law Med Ethics*. 2009; 37: 476–486, 396.
7. Письмо «По вопросам проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях пандемии коронавируса COVID-19» от 27.03.2020 № 20–1/И/2–3651. Министерство здравоохранения Российской Федерации.
8. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020; 173: 623–631.
9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of covid-19 — final report. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1813–1826.
10. AlQahtani M, Kumar N, Aljawder D, Abdulrahman A, Wael MM, Alnashaba F, et al. Randomized controlled trial of favipiravir, hydroxychloroquine, and standard care in patients with mild/moderate COVID-19 disease. *Sci Rep*. 2022 Mar 23;12 (1): 4925.
11. Bosaeed M, Alharbi A, Mahmoud E, Alrehily S, Bahlaq M, Gaifer Z, et al. Efficacy of favipiravir in adults with mild COVID-19: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr; 28 (4): 602–608.
12. Сайт справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.vidal.ru>

## References

1. Website of the Coronavirus Control project. Available from: <https://coronavirus-control.ru> Russian.
2. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 16 (08/18/2022)». ConsultantPlus. Russian.
3. World Health Organization (WHO). WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258941/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf>.
4. The Law of the Russian Federation «On Amendments to the Law of the Russian Federation “On the basics of public health protection in the Russian Federation”» dated 30.12.2021 No. 482. ConsultantPlus. Russian.
5. Government Decree «On approval of the list of diseases or conditions (groups of diseases or conditions) in which the

- use of a medicinal product is allowed in accordance with the indicators (characteristics) of a medicinal product not specified in the Instructions for its use» dated 05/16/2022 No. 1180-r. ConsultantPlus. Russian.
6. Dresser R, Frader J. Off-label prescribing: a call for heightened professional and government oversight. *J Law Med Ethics*. 2009; 37: 476–486, 396.
  7. Letter “On the issues of conducting clinical trials of medicines in the conditions of the COVID-19 coronavirus pandemic” dated 27.03.2020 No. 20–1/1/2–3651. Ministry of Health of the Russian Federation. Russian.
  8. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020; 173: 623–631.
  9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of covid-19 — final report. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1813–1826.
  10. AlQahtani M, Kumar N, Aljawder D, Abdulrahman A, Wael MM, Alnashaba F, et al. Randomized controlled trial of favipiravir, hydroxychloroquine, and standard care in patients with mild/moderate COVID-19 disease. *Sci Rep*. 2022 Mar 23; 12 (1): 4925.
  11. Bosaeed M, Alharbi A, Mahmoud E, Alrehily S, Bahlaq M, Gaifer Z, et al. Efficacy of favipiravir in adults with mild COVID-19: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr; 28 (4): 602–608.
  12. Vidal’s reference site «Medicines in Russia». Available from: <http://www.vidal.ru> Russian.