

Ab ovo usque ad mala.

От яиц до яблок
(с начала до конца).

1. экспертная зона

14.02.03. Общественное
здоровье и здравоохранение



ВОЗМОЖНОСТЬ ВЫБОРА ▶

Летом 2017 г. Минздрав России инициировал создание правовой основы, регулирующей назначение и применение лекарственных препаратов по показаниям, не представленным в инструкциях. До сих пор подобная практика в РФ нормативными актами слабо регулировалась. Одновременно развиваются нормы применения фармацевтических продуктов off-label в странах ЕС, где инициаторами выступают общественные и профессиональные объединения. Сравнение подходов к нормотворчеству в данной сфере, анализ их сходств и различий помогут лучше понять особенности off-label-use.



Елена ВОЛЬСКАЯ, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-?

УЗКИЕ ГРАНИЦЫ СВОБОДЫ: ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВНЕ ИНСТРУКЦИИ



Практика назначения и применения лекарственных препаратов (ЛП) по иным, нежели указано в официально утвержденных инструкциях, показаниям все чаще становится предметом обсуждения. Общество поднимает эту проблему всякий раз, когда происходят прискорбные случаи нанесения вреда здоровью пациента вследствие несанкционированного применения ЛП. Контролирующие и надзорные органы реагируют на это соответствующими административными и иными наказаниями медицинским организациям и отдельным врачам, допустившим нарушения. С другой стороны, пациентские организации ратуют за применение препаратов не по инструкции в случаях, когда в арсенале врачей отсутствуют необходимые ЛП, что часто наблюдается в педиатрии, при редких заболеваниях, в онкологии и т.д. До настоящего времени дилемма оставалась нерешенной, поскольку отсутствовали четкие нормы для ее регулирования.

Летом 2017 г. Министерство здравоохранения РФ предложило к открытому обсуждению проект приказа «О внесении изменений в порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов, утвержденный приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 254н» [1]. Такую инициативу Минздрава, безусловно, следует приветствовать, поскольку практика назначения и применения ЛП с нарушением предписаний, сформулированных в инструкции, т. н. off-label-use, — это не редкие и случайные исключения, а весьма часто встречающееся и, к сожалению, неизбежное явление, обусловленное необходимостью оказания медицинской помощи пациентам при отсутствии предназначенных для этого лекарственных средств или нецелесообразности их применения у конкретного пациента. Правовая регламентация этого явления представляет собой специфический фрагмент правового регулирования в сфере обращения лекарственных средств.

В данной статье не ставилась задача анализа текста проекта приказа, хотя отдельных отсылок трудно избежать. Принимая во внимание, что вопрос назначения и применения лекарственных препаратов off-label в рутинной меди-

Ключевые слова:

регуляторный акт, фармакотерапия, инструкция по медицинскому применению, назначение лекарственных препаратов, off label use

цинской практике не простой и что прояснения требуют многие вопросы, в т. ч. терминологические, представляется целесообразным рассмотреть ряд

SUMMARY

Key words: *regulatory act, pharmacotherapy, Summary of medicinal Product Characteristics (SmPC), drugs prescription, off label use*

The practice of prescribing and using medicinal products (MPs) for other indications than those specified in the officially approved summaries of medicinal product characteristics become the subject of heated debates with increasing frequency. The public raises this issue whenever there are deplorable cases of harm to the health of the patient due to unauthorized administration of MP. Regulatory and supervisory bodies react to this by imposing appropriate administrative and other penalties to the healthcare organizations and particular physicians who have committed violations. However, the problem remained unsolved until now, since there were no legal rules for its settlement.

Elena VOLSKAYA, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. NARROW LIMITS OF FREEDOM: OFF LABEL USE OF MEDICINAL PRODUCTS.

аспектов, которые могут быть важны для системного регулирования.

● ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЕ СЛОЖНОСТИ

В первую очередь необходимо определиться с предметом регулирования. Например, в упомянутом проекте приказа предмет сформулирован так: «...назначение и выписывание лекарственного препарата конкретному пациенту по жизненным показаниям, отличным от показаний для применения, содержащихся в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата». Безусловно, показание является основным критерием применения ЛП, указанным в официально утвержденной инструкции. Но такой подход сужает рамки регулирования случаев назначения ЛП без учета инструкции. Более полным является известное определение FDA: «off-label-use — это применение по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования, для популяции или по иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной инструкции» [2].

В связи с определением понятия «off-label» важным является выяснение значения термина «зарегистрированный препарат». В широком смысле этот термин относится ко всем ЛП с действующими регистрационными свидетельствами. Соответственно, под незарегистрированным ЛП подразумевается продукт, не имеющий государственной регистрации на территории РФ и отсутствующий в Государственном реестре ЛС, аналогичное понятие за рубежом — «unlicensed» (ЛП, не зарегистрированный на территории страны и не имеющий лицензии — разрешения на маркетинг).

Если со вторым тезисом спорить невозможно, то первый требует уточнения. Регистрация лекарственного препарата на территории государства или союза государств, например ЕС, подтвержденная выдачей уполномоченным регуляторным органом свидетельства (лицензии за рубежом), всегда подразумевает определение условий применения данного ЛП. Эти условия отражены в регистрационном досье на препарат, утверждены регуляторным органом на основе анализа результатов научных исследований и сконцентрированы в инструкции по применению ЛП. Жесткая привязка регистрации к условиям применения, а к ним относятся показания, противопоказания, другие особенности применения, например возрастные ограничения и др., определяет область регистрации ЛП. Если его разрешено назначать только при данных условиях, а для прочих условий его применение не предусмотрено, то это значит, что для прочих условий данный ЛП не зарегистрирован, что в правовом отношении приравнивает применение не по инструкции к применению незарегистрированного препарата (unlicensed). Разница заключается в том, что не зарегистрированные на территории РФ препараты в принципе не могут применяться в рутинной практике (за исключением отдельных случаев, о которых речь пойдет ниже), в то время как зарегистрированные могут и должны применяться по указанным в инструкции параметрам. Но в случае желания врача применить их по другим показаниям или с иными отклонениями от инструкции должны быть выполнены особые требования.

Между тем очень часто приходится слышать от врачей и представителей администрации клиник объяснение по поводу применения ЛП по незарегистрированному показанию, сводящееся к тому, что они применяли «зарегистрированный препарат только по новому показанию/по показанию, которого нет в инструкции». И приходится разъяснять, что государственная регистрация ЛП подразумевает не регистрацию торгового названия, а разрешение на применение препарата при условии соблюдения правил, прописанных в инструкции.

Можно предположить, что, принимая во внимание такое представление о различиях в понятиях, составители вышеуказанного проекта приказа Минздрава никак не соотнесли его с действующим приказом Минздрава от 09.08.2005 №494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» (зарегистрирован в Минюсте РФ 02.09.2005 №6972). В приказе речь идет о незарегистрированных ЛП, ввозимых в нашу страну для лечения пациентов по жизненным показаниям, в соответствии с решением компетентного медицинского консилиума федеральной специализированной медицинской организации и при информированном согласии пациента/его законного представителя.

В связи с этим возникает следующий повод для терминологического уточнения. Составители проекта приказа пошли по пути предшественников и предложили в качестве одного из критериев для применения ЛП off-label «назначение и выписывание ЛП по жизненным показаниям, отличным от показаний для применения, содержащихся в инструкции...». Приказ №494 не разъясняет термин «жизненные показания». Лишь в отношении ЛП, «находящихся на рассмотрении» и предназначенных для лечения несовершеннолетних, поясняется, что речь идет о применении «при непосредственной угрозе жизни». В действующих нормативных документах нам не удалось отыскать конкретизацию значения данного термина. Но представляется, что значение, которое многие специалисты вкладывают в него, чрезвычайно узкое. Напротив, в одном из документов FDA конца 90-х годов понятие жизненной важности расширяется вплоть до критерия снижения качества жизни, включая непосредственную угрозу жизни пациента, высокий риск инвалидизации и длительной потери трудоспособности. Такой подход представляется вполне рациональным, особенно с учетом современных подходов к оценке полезности ЛП. Достаточно вспомнить основной индекс QALY, применяемый английским институтом NICE для оцен-

ки технологий в здравоохранении. Представляется, что термин «жизненные показания» также требует содержательного объяснения.

Наконец, важным является четкое понимание того, что в проекте приказа имеется в виду, когда говорится об «инструкции по медицинскому применению ЛП».

В фармацевтическом законодательстве ЕС четко прописаны определения терминов, относящихся к инструкциям по применению ЛП. Summary of medical Product Characteristic (SmPC) (ст. 11 Директивы 2001/83/ЕС) – сводная характеристика лекарственного продукта, представляющая собой краткую информацию о ЛП для специалистов, и Package leaflet – листок-вкладыш в упаковку, предназначенный для пациентов и являющийся обязательной составляющей лекарственного продукта (ч. 26 ст. 1 той же Директивы) [3].

В нашей стране мы по традиции считаем, что инструкция по медицинскому применению ЛП также является официальной информацией и обязательным элементом лекарственного продукта, поступившего в обращение. Так было в СССР, затем требование, чтобы ЛП поступал в обращение только в сопровождении инструкции по применению, содержалось в законе «О лекарственных средствах» 1998 г. (ст. 16) [4].

Однако с вступлением в силу закона «Об обращении лекарственных средств»

правовая ситуация оказалась не

столь однозначной. В законе об инструкции говорится трижды. В п. 5 ч. 4 ст. 18 «Подача и рассмотрение заявки о государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения» в число документов, которые заявитель подает в Минздрав, включен

проект инструкции по медицинскому применению с перечислением необходимых сведений. Далее в ч. 1 и 2 ст. 67 «Информация о лекарственных средствах» сказано, что информация может содержаться в инструкциях по применению лекарственных препаратов (а может и не содержаться).

Учитывая, как неудобно организован в настоящее время доступ к приложен-



ным инструкциям с дополнениями в pdf-формате, можно себе представить, насколько затруднительно будет врачу получить официальную информацию о разрешенных условиях применения ЛП. Однако указанные понятийные сложности второстепенны по сравнению с важностью введения регулирования в области применения ЛП off-label. Ведь без применения фармацевтических препаратов с отклонениями от предписаний сегодня не могут обойтись врачи даже в государствах с высоким уровнем лекарственного обеспечения.

● OFF-LABEL-USE В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

В феврале 2017 г. в Европейскую комиссию ЕС был представлен доклад «Исследование применения лекарственных препаратов off-label в Европейском союзе» [5], составленный экспертами Европейского альянса общественного здоровья (European public health alliance – ЕРНА), Национального института общественного здоровья и окружающей среды (Нидерланды) по поручению Еврокомиссии. Исследование включало анализ источников и литературы, интервью со специалистами здравоохранения, представителями пациентских организаций и другими экспертами (телефонные опросы и очные беседы), экспертные обсуждения.

Авторы исследования в качестве стимулов («драйверов») применения ЛП off-label называют не только медицинские соображения (в т. ч. необходимость оказания помощи пациентам при отсутствии лекарственных средств для лечения болезни), но и такой фактор, как нежелание компаний «вкладываться» в авторизацию препаратов в отдельных странах и расширять перечень показаний. Кроме того, в некоторых странах необходимые пациенту разрешенные к применению ЛП недоступны по экономическим причинам, респонденты из числа специалистов здравоохранения, а также пациентов во всех странах, где проводилось исследование, отмечали, что иногда нет другого выхода, кроме как назначать препарат off-label. «Данные из медицинской литературы показывают, что распространенность



использования ЛП off-label в ЕС в педиатрической популяции, как правило, высока, охватывает широкий спектр терапевтических областей и является обычной практикой для многих врачей, назначающих лекарства, как в больнице, так и в амбулаторных условиях», — говорится в отчете. «В 32 исследованиях, проведенных в различных педиатрических популяциях в условиях стационара (в 16 странах — членах ЕС), доля назначений off-label варьировала в диапазоне от 13 до 69%, а в 40 исследованиях, охвативших амбулатории (данные из 12 государств — членов ЕС), — от 2 до 100%».

Аналогичная ситуация наблюдается при лечении взрослых пациентов: 23 исследования, проведенных в стационарах 6 государств — членов ЕС, выявили, что диапазон назначений off-label-use составил от 7 до 95%, а в 13 амбулаторных исследованиях (также данные из 6 государств-членов) — от 6 до 72%. Анализ данных литературы показал, что назначение ЛП off-label практикуется в различных областях медицины, и особенно часто у детей при сердечно-сосудистых заболеваниях (например, использование антигипертензивных средств), инфекционных заболеваниях, при болезнях центральной нервной системы (в частности, отмечено назначение вне инструкции анальгетиков, психиатрических препаратов) и респираторной системы (например, лекарства от астмы), а также для лечения органов ЖКТ и обмена веществ.

Авторы подчеркивают: «Показатели распространенности off-label-use различны не только в разных странах, но и внутри стран, что зависит, например, от используемой методики определения и изучаемой популяции. Поэтому сравнение показателей распространенности off-label-use между различными государствами — членами ЕС не представляется возможным, но очевидно, что большинство, если не все государства — члены ЕС сталкиваются с этой практикой в той или иной степени».

Понимая это, органы государственного управления некоторых стран ЕС принимают меры для регулирования данного явления, которые включают:

- ◆ временные рекомендации по использованию ЛП и разрешение выписывать их off-label после обоснования такой необходимости врачом (Франция и Венгрия);
- ◆ меры по регулированию возмещения: Франция и Италия допускают возмещение использования ЛП вне инструкции, например, когда речь идет о дженериках, не имеющих в инструкции показаний, утвержденных для оригинального препарата, даже при его наличии в стране;
- ◆ профессиональные стандарты (например, в Нидерландах), когда врачам разрешено назначать ЛП off-label, если соответствующее профессиональное объединение разработало протоколы или профессиональные стандарты для использования данного препарата вне инструкции.

В то же время наблюдается тенденция поддержки со стороны регуляторов некоторых стран использования лекарственных средств с отклонениями от инструкции по применению с целью сдерживания расходов из соображений экономической выгоды. Подобные действия создают неоправданные риски для пациентов, часто без их согласия. Такого мнения придерживается Европейский суд, который установил приоритет безопасности пациента перед любым экономическим обоснованием в своем решении 2012 г. для случая Комиссия против Польши (дело C-185/10). Суд постановил, что Польша злоупотребляла действующим в стране правилом, позволяющим использовать лекарственные средства вне инструкции для определенных пациентов, и импортировала неразрешенные препараты, несмотря на то, что в обращении имелись санкционированные идентичные продукты. В государствах-членах, не принимающих конкретных мер в отношении off-label, «доминирующая точка зрения заключается в том, что такое назначение является проблемой, которая должна рассматриваться на уровне назначающего врача, а не на уровне регулирования или системы здравоохранения», — отмечается в отчете.

Во всех странах обязательно получать информированное согласие пациента или его законного представителя на применение ЛП вне инструкции.

Очевидно, что и в нашей стране налицо признаки подобной ситуации. В имеющихся публикациях чаще подчеркиваются негативные последствия назначения ЛП off-label.

Так, в опубликованном недавно исследовании [6] авторы установили, что 58,7% лекарственных препаратов в 2012 г. и 47,5% в 2015 г., использование которых сопровождалось развитием у детей серьезных осложнений фармако-терапии, было назначено с нарушением рекомендаций официальных инструкций. «Наиболее часто в педиатрической практике off-label назначались противомикробные средства системного действия и препараты для лечения заболеваний нервной системы. Основными видами off-label-нарушений являлись применение лекарственных препаратов по незарегистрированным показаниям, с нарушением дозовых режимов и в возрасте, не разрешенном в инструкции», — отмечается в статье.

Портал информационной поддержки специалистов ЛПУ [7] напоминает о самых громких случаях применения ЛП вне инструкции с тяжелыми последствиями для пациентов:

- ◆ Сайтотек (мизопростол) применялся для прерывания беременности, в частности для родовозбуждения и стимуляции родов путем введения интравaginaльно (основание — защищенная диссертация по стимуляции родовой деятельности). В 2001 г. в результате такого применения умерла пациентка.

- ◆ Мифегин (мифепристон) (основание — отчет «О результатах клинического испытания препарата Мифегин для подготовки к родам при доношенном сроке беременности») применялся после 42 дней беременности для прерывания беременности и для подготовки к родам. Применение препарата после указанного в инструкции срока вызывало серьезные осложнения.

- ◆ Авастин (бевацизумаб) (основание — защищенная диссертация, патент на «Способ лечения неоваскулярной глаукомы») применялся для лечения макулярной дегенерации в виде инъекции в полость стекловидного тела. Последствиями были случаи частичной утраты зрения у пациентов.

Единственное, что дает возможность для предотвращения подобных трагических

последствий, а также защиты врачей в ситуации вынужденного назначения ЛП не по инструкции (когда нет иного выхода и есть шанс на благоприятный исход), — это введение регулирования и регламентации применения лекарственных препаратов вне инструкции.

● НА ПУТИ РЕГУЛИРОВАНИЯ OFF-LABEL-USE В ЕС

В 2007 г. между больничными кассами ФРГ, т.е. страховыми фондами, производящими оплату лечения застрахованных граждан страны, врачебными палатами, стоящими на страже профессиональных интересов врачей, пациентскими организациями и ассоциациями фармпроизводителей был достигнут первый консенсус по off-label-use [8]. Стороны договорились одобрять назначение лекарственных препаратов вне инструкции при соблюдении трех кумулятивных критериев:

- ◆ 1. Наличие у пациента тяжелого (угрожающего жизни или серьезно на длительное время нарушающего качество жизни) заболевания.
- ◆ 2. Отсутствие специфических средств лечения.
- ◆ 3. Анализ научных данных, дающий основание предположить, что с помощью данного препарата может быть достигнут необходимый эффект (куративный или паллиативный) у конкретного пациента.

В последующие годы работа над принципами регулирования и регламентации применения ЛП вне инструкции проходила уже на общеевропейском уровне.

Результатом этой работы стало предложение по надлежащей практике применения лекарственных препаратов вне инструкции — Good Off-Label Use Practices (GOLUP), сформулированное в Декларации, консенсусный текст которой был опубликован для дальнейшего обсуждения в 2015 г. [9].

Составила Декларацию экспертная группа при ЕМА, созданная для этой цели. В июне 2016 г. Декларацию подписали уже более 30 европейских профессиональных ассоциаций и пациентских объединений, среди них Board European Brain Council, European Fede-



кроме того...

Экспорт российской фармацевтической и медицинской продукции

Правительство РФ утвердило перечень товаров и услуг, экспорт которых будет поддерживаться государством в приоритетном порядке. Соответствующее распоряжение №1473-р от 12 июля 2017 г. подписано премьер-министром РФ Дмитрием Медведевым. В перечень включена продукция фармацевтической и медицинской промышленности, а также услуги в сфере здравоохранения. Согласно пояснению пресс-службы правительства, принятое решение направлено на поддержку несырьевого экспорта, повышение доступности услуг, укрепление позиций обрабатывающих отраслей российской экономики.

Совет Федерации санкционировал принудительное лицензирование ЛС

Совет Федерации одобрил закон «О принятии Протокола об изменении Соглашения по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности». Документ предусматривает возможность предоставления принудительных лицензий одними государствами — членами ВТО для производства лекарственных средств с целью их последующего экспорта в другие государства — члены организации. Согласно протоколу, как импортирующие, так и экспортирующие государства направляют в Совет по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности уведомление с указанием конкретных условий импорта и экспорта лекарственных средств. Экспортирующее государство, выдающее принудительную лицензию, должно выплачивать соответствующее вознаграждение патентообладателю с учетом стоимости экспортируемых товаров. В рамках протокола Россия сможет выступать как экспортирующим, так и импортирующим государством. Ранее ратификацию протокола поддержала Госдума РФ. Правительство одобрило данную меру в апреле текущего года. Согласно пояснениям пресс-службы кабмина, предусмотренный протоколом механизм позволит оперативно организовать производство воспроизведенных лекарств на отечественных предприятиях для оказания помощи другим государствам. Также, в случае эпидемий или иных чрезвычайных ситуаций, Россия сможет импортировать дорогостоящие лекарственные препараты, которые будут произведены другим членом ВТО по принудительной лицензии.

ration of Neurological Associations, European Multiple Sclerosis Platform, European Medical Association, European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs, European Alliance for Access to Safe Medicines и др.

В преамбуле говорится: «Для многих болезней по-прежнему не существует каких-либо лекарственных средств. Это наиболее характерно для редких болезней или заболеваний детей. В этих случаях врачи могут предписать средство с нарушением инструкции по применению, но при наличии согласия пациента и веского основания в пользу решения врача».

Нижеперечисленные принципы непредусмотренного применения лекарственных средств основаны на десятилетиях исследований и клинической практики и служат для создания системы медицинской помощи, которая гарантировала бы неизменный приоритет вопросов безопасности пациентов перед факторами стоимости.

Лица, подписавшие данную Декларацию, призывают Европейское агентство по лекарственным средствам принять эти строгие принципы, «чтобы поддержать медицинских работников и гарантировать, что экономическая выгода не будет превалировать над общественным здравоохранением».

В Декларации критерии консенсуса, принятого в 2007 г., существенно расширены и уточнены. Согласно Декларации, применение медицинских препаратов по не предусмотренным инструкцией показаниям должно иметь место

только в случае соблюдения следующих условий:

- ◆ наличие тяжелого заболевания, ставящего под угрозу жизненно важные функции или опасного для жизни;
- ◆ отсутствие разрешенного к применению ЛС или повторяющийся неблагоприятный исход применения имеющихся препаратов;
- ◆ отсутствие альтернативных способов лечения, предписанных для конкретного состояния;
- ◆ не предусмотренное инструкцией применение поддерживается серьезным доказательством в научной литературе;
- ◆ пациент осведомлен и дал свое добровольное информированное согласие;
- ◆ наличие установленных способов отчетности о неблагоприятных явлениях и реакциях, связанных с не предусмотренным инструкцией применением.

В настоящее время составители Декларации лоббируют имплементацию ее принципов и требований в нормативно-правовые акты ЕС.

В заключение хотелось бы отметить, что развитие правовой регламентации назначения и применения ЛП вне инструкции проходит в нашей стране в рамках общих тенденций регулирования медико-фармацевтической сферы. Представляется, что планируемые к введению нормы и требования будут способствовать доступности фармакотерапии, дадут возможность врачам назначать препараты в особых случаях off-label и послужат защите прав и благополучию пациентов.

кроме того...

Госдума ограничила возраст главврачей

Государственная дума РФ приняла в третьем чтении законопроект, устанавливающий предельный возраст главврачей и их заместителей. Согласно документу, руководящие должности в государственных и муниципальных больницах, поликлиниках и медицинских центрах смогут занимать врачи не старше 65 лет. После достижения предельного возраста руководящий работник, с его письменного согласия, должен быть переведен на другую, соответствующую его квалификации должность. При этом полномочия главврача могут быть продлены до достижения им 70 лет по решению коллектива медицинского учреждения. Закон вступает в силу с октября 2017 г.

MSD и Pfizer начинают производство медицинского стекла в США

Руководители компаний MSD, Pfizer и Corning заявили о запуске совместного проекта по производству стеклянной тары для лекарственных средств на территории США. Презентация проекта прошла в Белом доме в присутствии президента США Дональда Трампа. Выступая на мероприятии, Трамп подчеркнул, что инвестиции в производство составят около 4 млрд долл., а его запуск позволит создать до 4 тыс. рабочих мест. Проектом предусмотрен запуск производства стеклянных флаконов для инъекционных лекарственных средств на площадке Corning, а также строительство нового, более мощного завода. В настоящее время 98% от общего объема используемой в США фармацевтической стеклянной тары выпускается за рубежом. Объем соответствующего сегмента фармацевтического рынка оценивается в 4 млрд долл. в год. В феврале этого года Дональд Трамп встретился с руководителями крупнейших фармацевтических компаний и главой Ассоциации разработчиков и производителей фармацевтической продукции США (PhRMA). В ходе встречи он призвал фармкорпорации к наращиванию объемов выпускаемых на территории США лекарственных препаратов и снижению стоимости фармацевтической продукции.

ИСТОЧНИКИ

1. URL: <http://regulation.gov.ru/projects/List/AdvancedSearch#npa=68055>. Дата обрац. 28.07.2017.
2. The Pharma Marketing Glossary. URL: <http://www.glossary.pharma-mkting.com/offlabel.htm>. Дата обрац. 25.06.2017.
3. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.// OJ L 311, 28.11.2001, p. 67.
4. URL: <https://giod.consultant.ru/documents/1102993?items=1&page=10>. Дата обрац. 30.06.2017.
5. Study on off-label use of medicinal products in the European Union – 2017/ URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf. Дата обрац. 17.06.2017.
6. Титова А.Р., Асецкая 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. 2017. 4. С. 54-62.
7. URL: <http://www.zdrav.ru/articles/practice/detail.php?ID=77597>. Дата обрац. 15.03.2017.
8. URL: <http://www.vfa.de/de/presse/positionen/offlabeluse.html>. Дата обрац. 26.07.2017.
9. URL: <http://www.braincouncil.eu/projects/wp-content/uploads/2015/05/GOLUP-declaration.pdf>. Дата обрац. 02.07.2017.

