

Противоопухолевые лекарственные препараты «вне инструкции» в онкологии

Карабина Елена Владимировна — отделение противоопухолевой лекарственной терапии, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0001-6062-5318

Сакаева Дина Дамировна — д.м.н., профессор, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, orcid.org/0000-0003-4341-6017

Липатов Олег Николаевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-8867-504X

Е.В. Карабина^{1,2,}, Д.Д. Сакаева^{2,3}, О.Н. Липатов²*

¹ Тульский областной клинический онкологический диспансер, Россия, Тула

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Клинический госпиталь «Мать и дитя», Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Карабина Елена Владимировна, e-mail: kev-251@yandex.ru

Аннотация

Использование противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» является неотъемлемой частью рутинной клинической практики в онкологии, особенно у пациентов со злокачественными новообразованиями, не имеющих альтернативных вариантов лечения, при исчерпанности возможностей зарегистрированной терапии или с противопоказаниями к стандартным методам лечения. Наблюдающийся в последнее время переход от одиночных генных тестов к мультигенным панелям и платформам полноэкзомного и полногеномного секвенирования расширяет возможности прецизионной терапии, что повлечет за собой увеличение количества агностического использования таргетных препаратов «вне инструкции» при детекции того или иного молекулярно-генетического нарушения. Изучение проблем применения лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии позволит получить информацию о целесообразности и безопасности подобных назначений у пациентов с редкими формами злокачественных новообразований при исчерпанности зарегистрированной терапии или в ситуациях с наличием противопоказаний к стандартным методам лечения. Данная статья посвящена изучению распространенности и ландшафта применения указанных препаратов не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению у онкологических больных, а также подробному разбору термина «вне инструкции». Эта публикация демонстрирует критическое осмысление проблем использования противоопухолевых лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению в онкологии.

Ключевые слова: использование лекарств не по прямому назначению, злокачественные новообразования, противоопухолевая лекарственная терапия, незарегистрированные препараты, противоопухолевая таргетная терапия, бевацизумаб, ритуксимаб, ингибиторы иммунных контрольных точек

Для цитирования: Карабина Е.В., Сакаева Д.Д., Липатов О.Н. Противоопухолевые лекарственные препараты «вне инструкции» в онкологии. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(2):164–171. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-164-171>

Off-Label Drug Use in Oncology

Elena V. Karabina^{1,2,*}, Dina D. Sakaeva^{2,3}, Oleg N. Lipatov²

¹Tula Regional Clinical Oncology Dispensary, Tula, Russian Federation

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³Mother and Child Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Elena V. Karabina, e-mail: kev-251@yandex.ru

Abstract

The off-label use of medicines is a routine clinical practice of oncology, especially in malignant-tumour patients with no treatment alternatives left when registered-drug options have been exhausted or standard therapies reveal contraindications. The recent shift from single-gene assays to multigene panels powered by full-exome or -genome sequencing expands the capacity of precision therapy, leading to a wider agnostic off-label use of targeted drugs for detecting a particular molecular genetic disorder. Studies of the off-label drug use in oncology will clarify the feasibility and safety of such prescriptions in patients with rare forms of malignancy when registered therapies have been exhausted or standard treatment reveals contraindications. This article examines the prevalence and landscape of off-label drug use in cancer patients and elaborates on the off-label principle. The paper presents a critical reflection on the off-label use of medicines in oncology.

Keywords: off-label drug use, malignancies, anticancer drug therapy, unregistered drugs, targeted anticancer therapy, bevacizumab, rituximab, immune checkpoint inhibitors

For citation: Karabina E.V., Sakaeva D.D., Lipatov O.N. Off-label drug use in oncology. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(2):164–171. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-164-171>

ВВЕДЕНИЕ

Горизонты эффективных опций лекарственной терапии злокачественных новообразований (ЗНО) ежегодно расширяются. Однако, несмотря на увеличение количества регистрируемых противоопухолевых лекарственных препаратов, мировая онкологическая практика демонстрирует широкий диапазон использования этих агентов не в соответствии с инструкцией. Наблюдающийся в последнее время переход от одиночных генных тестов к мультигенным панелям и платформам полноэкзомного и полногеномного секвенирования расширяет возможности прецизионной терапии, что повлечет за собой увеличение количества агностического использования таргетных препаратов «вне инструкции» при детекции того или иного молекулярно-генетического нарушения. Изучение проблем применения лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии позволит получить информацию о целесообразности и безопасности подобных назначений у пациентов с редкими формами злокачественных новообразований при исчерпанности зарегистрированной терапии или в ситуациях с наличием противопоказаний к стандартным методам лечения.

Понятие определения off-label

В литературных источниках встречаются различные синонимы подобного рода назначений: «вне

утвержденных показаний», «не предусмотренное инструкцией по применению», «вне предписания», «вне инструкции» [1, 2]; «нарушение предписаний инструкции» [3]; «не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению» [1]; «не в полном соответствии с инструкцией» [1]; «с нарушением предписаний, сформулированных в инструкции» [4]; «по иному назначению» [5]. Вышеуказанные формулировки отражают варианты перевода термина «off-label use of drugs», активно используемого за рубежом [6, 7].

Действующее российское законодательство не оперирует понятием «off-label use» или его аналогом на русском языке. При анализе мировой литературы обнаружены различия в определении данного термина. Наиболее полным является определение Food and Drug Administration (FDA, Управление по контролю за продуктами и лекарствами США): «off-label use — это применение по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования, для популяции или по иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной инструкции» [8]. В литературе упоминается синоним термина «off-label use» — «an unlabeled use» [8].

Исходя из этого определения формулировка «вне утвержденных показаний» не является тождественной понятию «off-label use». Использование термина «вне утвержденных показаний» предполагает применение лекарственного препарата не в соответствии

Elena V. Karabina — Department of Anticancer Drug Therapy, Department of Oncology with courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-6062-5318

Dina D. Sakaeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology, orcid.org/0000-0003-4341-6017

Oleg N. Lipatov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology with courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-8867-504X

с перечнем показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению, потенциально сужая рамки регулирования.

Принимая во внимание перечень всех пунктов инструкции по медицинскому применению того или лекарственного препарата, можно сказать, что термин «off-label» подразумевает широкий спектр отклонений:

- использование лекарственного препарата (ЛП) в возрасте, не разрешенном инструкцией по медицинскому применению;
- лечение заболеваний, не предусмотренных инструкцией;
- использование в дозах, отличающихся от доз, указанных в инструкции по медицинскому применению ЛП;
- применение по не прописанному в инструкции пути введения ЛП;
- нарушение режима приема или введения ЛП;
- использование ЛП при наличии противопоказаний к его применению;
- нарушение кратности и длительности применения;
- назначение лекарственных комбинаций, не обозначенных в инструкции по медицинскому применению;
- нарушение целостности твердой неделимой лекарственной формы;
- использование биологического препарата без предварительного введения пробной дозы в случаях, при которых данные требования указаны в инструкции по медицинскому применению препарата;
- назначение лекарственных препаратов, не сочетающихся друг с другом, приводящее к опасному лекарственному взаимодействию;
- назначение ЛП, не предусмотренных для беременных или кормящих женщин;
- назначение лекарственного препарата одного международного непатентованного наименования (МНН) по торговому наименованию, для которого в инструкции не указаны соответствующие показания, в то время как для другого торгового наименования того же МНН эти показания указаны в инструкции;
- назначение незарегистрированной лекарственной формы;
- нарушение использования расходных материалов, необходимых для введения ЛП (фильтры, инфузионные системы и т.д.).

По мнению ряда отечественных авторов, понятие «off-label» назначений демонстрирует следующие варианты использования лекарственных препаратов [9, 10]:

- 1) использование противопоказанных препаратов;
- 2) назначение препарата по новым, не зарегистрированным и не указанным в инструкции показаниям;
- 3) использование для другой категории пациентов (дети в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по применению препарата; беременные);
- 4) назначение нерациональных лекарственных комбинаций; выбор другого режима дозирования и пути введения.

С.Ю. Марцевич и соавт. классифицируют off-label назначения по следующим параметрам [1]:

- 1) нарушение показаний к медицинскому применению (назначение лекарственного препарата

по не зарегистрированным в инструкции заболеваниям — расширение утвержденных показаний; применение лекарственного препарата по разным проявлениям одного и того же заболевания — один патогенетический процесс, но разные формы проявления) [1];

2) использование лекарственного препарата без учета противопоказаний к медицинскому применению (назначение лекарственного препарата популяциям, не обозначенным в инструкции; назначение лекарственного препарата другим возрастным группам; одновременное назначение лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм друг друга; назначение неблагоприятных комбинаций лекарственных препаратов) [1];

3) назначение лекарственного средства с нарушением способов приема (нарушение кратности приема; нарушение способа приема; нарушение дозирования лекарственного препарата; удлинение продолжительности лечения) [1].

Дефиниция «off-label use» отличается от значения термина «незарегистрированный препарат» [11]. Под незарегистрированным ЛП подразумевается продукт, не имеющий государственной регистрации на территории РФ и отсутствующий в Государственном реестре лекарственных средств. Аналогичное понятие имеется за рубежом — «unlicensed» (ЛП, не зарегистрированный на территории страны и не имеющий лицензии — разрешения на маркетинг [12]; ЛП, который никогда не получал одобрения регулирующих органов для клинического применения у детей или взрослых [13]).

Распространенность и ландшафт использования лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии

В 2017 году М.М. Saiyed и соавт. опубликовали систематический обзор литературы по применению лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии, в котором указали на то, что частота подобных назначений у стационарных пациентов находилась в интервале от 18 до 41 % [13]. Среди взрослых пациентов с раком 13–71 % получили как минимум один курс химиотерапии «вне инструкции», а для больных, проходивших амбулаторное лечение, 7–50 % рецептов были выписаны на препараты не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению [13]. Частота использования лекарственных препаратов «вне инструкции», не указанных в рекомендациях по лечению, находилась в диапазоне от 7 до 31 % [13].

Анализ базы данных PubMed продемонстрировал ограниченное количество исследований по изучению использования противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» у онкологических пациентов. Результаты поиска сводились в основном к анализу информации, полученной из конкретных клиник или страховых претензий и запросов при назначении определенных противоопухолевых агентов, а также к исследованиям анкетирования онкологов и сообщений пациентов на медицинских форумах [3, 13–27].

Швейцарские исследователи изучили запросы на возмещение расходов при использовании

противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» 3046 пациентов, получавших медикаментозное лечение злокачественных новообразований в период с января 2015 по июль 2018 г. из трех крупных онкологических центров Швейцарии [20]. От этих пациентов было сделано 695 запросов на возмещение расходов по использованию препаратов «вне инструкции» для 598 больных (20 %) по 303 различным показаниям. Средний возраст пациентов составил 64 года (53–73 года). Большая часть запросов касалась использования противоопухолевых агентов «вне инструкции» при солидных опухолях (63 %), меньшая доля была связана с гематологическими заболеваниями (21 %) и лимфомами (15 %) [20]. Для 1 из 5 пациентов лечение не в соответствии с инструкцией было запланированным и проводилось в качестве варианта терапии первой (45 %) или второй линии (31 %) [20].

В 2020 году коллектив японских исследователей сообщил о том, что процент поданных заявок на использование лекарственных препаратов «вне инструкции» в Национальном онкологическом центре был наибольшим при саркомах — 15,1 % [26]. Реже подобные назначения применялись у пациентов со злокачественными новообразованиями мочеполовой системы — 9,2 %, у больных с карциномами желудочно-кишечного тракта — 7,6 %, в случаях нейроэндокринных опухолей — 6,7 %, а также у пациентов с карциномами гепатобилиарной зоны — 6,7 %, с лейкозами — 5,9 %, с карциномой тимуса — 5,9 % и у больных с герминогенными опухолями — 5,9 % [26].

Спектр злокачественных новообразований, при которых применяются лекарственные препараты не в соответствии с инструкцией, крайне разнообразен. В 2022 году V.A. Upadhyay и соавт. опубликовали результаты крупного когортного исследования, в котором проводилась количественная оценка использования таргетной терапии «вне инструкции» и описание клинических ситуаций с указанными назначениями [23]. Среди 46 712 пациентов, получавших таргетную терапию, выявлено 119 случаев использования данной группы препаратов не в соответствии с инструкцией. Рак толстой кишки был наиболее распространенной нозологией, при которой применялись таргетные препараты «вне инструкции» (15,1 %). Реже таргетные агенты использовались не в соответствии с инструкцией при немелкоклеточном раке легкого (10,9 %), у пациентов с холангиокарциномой (6,7 %) и у больных с глиобластомой (5,9 %). Средняя продолжительность таргетной терапии «вне инструкции» составила 3,58 месяца, а общая выживаемость пролеченных пациентов составила 7,59 месяца. По состоянию на июнь 2020 года 37 пациентов (31,1 %) лечились более 6 месяцев, 23 пациента (19,3 %) прожили ≥ 2 лет и 13 пациентов все еще получали терапию [23].

N. Gordon и соавт., изучив запросы на применение противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в израильском Медицинском центре Рабина, указали на преобладание пациентов с метастатическими формами заболеваний (69 %), которые получили

по крайней мере одно ранее неэффективное лечение (53 %) [25]. 25 % больных имели молекулярно-генетические нарушения, ассоциирующиеся с вероятностью ответа [25]. Средний возраст пациентов составил 62 года (от 19 до 95 лет); 58 % были женщинами. Отмечен весьма широкий спектр нозологий, при которых применялись противоопухолевые лекарственные препараты «вне инструкции»: рак легкого (33 %), молочной железы (29 %), желудка (9 %) и поджелудочной железы (8 %), при этом в 39 % случаев злокачественные новообразования были отнесены к группе орфанных заболеваний [25]. При анализе заявок на использование препаратов «вне инструкции» отмечено преобладание назначений иммунотерапии (41 %) и таргетной терапии (39 %), тогда как на долю химиотерапевтических препаратов приходилось 20 % [25].

В 2020 году M. Lim и соавт. опубликовали результаты ретроспективного когортного исследования, проведенного на базе Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center (Harvard Medical School, Бостон, США) с 2007 по 2017 год [16]. В исследование включались пациенты моложе 30 лет на момент постановки диагноза, которые получали противоопухолевую таргетную терапию «вне инструкции». Авторы отметили нарастающую частоту использования противоопухолевой таргетной терапии в режиме «off-label» за весь период исследования и обозначили общую распространенность, равную 9,2 % (95 % доверительный интервал [ДИ] 8,3–10,1). Для каждого следующего года с 2007 по 2017 год отношение шансов получения таргетной терапии «вне инструкции» в текущем году по сравнению с предшествующим годом составляло 1,16 (95 % ДИ 1,12–1,2; $p < 0,0001$). При ограничении аналитической когорты пациентами с планом лечения в виде системной противоопухолевой терапии показатель распространенности увеличился до 22,3 %. Средняя продолжительность применения противоопухолевых агентов составила 99 дней (1–3412 дней). Из 108 таргетных препаратов, одобренных FDA и включенных в этот анализ, 38 агентов (35 %) применялись «вне инструкции». Тремя наиболее часто используемыми «малыми молекулами» были талидомид ($n = 59$ пациентов), сорафениб ($n = 52$) и эверолимус ($n = 38$). Среди моноклональных антител «вне инструкции» чаще использовались бевацизумаб ($n = 156$), ритуксимаб ($n = 59$) и пембролизумаб ($n = 17$). В 56 % случаев таргетные препараты назначались вместе с традиционной химиотерапией. В 23 % случаев противоопухолевые агенты «вне инструкции» назначались вместе с другими видами таргетной терапии. Средняя начальная доза была ниже одобренной FDA в 44,4 % случаев использования противоопухолевой таргетной терапии «вне инструкции» [16]. Исследователи пришли к выводу, что использование противоопухолевых препаратов «вне инструкции» в детской онкологии является обычным явлением, частота подобных назначений увеличилась за последнее десятилетие и включает в себя широкий спектр одобренных FDA агентов [16]. J. McCafferty и соавт. проанализировали данные по противоопухолевой лекарственной терапии более

145 000 онкологических пациентов в больницах Маунт-Синай (Mount Sinai hospitals) в отношении 60 химиотерапевтических препаратов, 80 таргетных агентов, 16 гормональных препаратов и 6 ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ). Химиотерапевтические препараты использовались «вне инструкции» чаще, чем таргетные и гормональные агенты. Среди всех схем противоопухолевой лекарственной терапии, включавших химиотерапевтические препараты, 31 % были назначены «не в соответствии с официальной инструкцией». Напротив, режимы противоопухолевой терапии, включавшие таргетные и гормональные агенты, использовались «вне инструкции» только в 11 и 6,7 % соответственно. Несколько таргетных препаратов и ИИКТ использовались не в соответствии с инструкцией с высокой частотой: 53 % — ниволумаб, в основном для лечения гепатоцеллюлярной карциномы и рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы; 84 % — траметиниб и 89 % — венетоклак, в основном при рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломе. Исследователи сделали вывод, что использование новых таргетных и иммунотерапевтических агентов «вне инструкции» обусловлено патогенезом заболевания и обнадеживающими результатами клинических исследований [19].

Отчеты о клинических случаях, небольшие проспективные исследования, а также более крупные работы позволяют предположить получение клинической пользы от назначения таргетной терапии пациентам с метастатическими злокачественными новообразованиями и идентифицированными молекулярно-генетическими нарушениями. Именно поэтому исследования последних лет фокусируются на изучении агностического использования таргетных и иммунотерапевтических агентов, актуализируя тем самым проблему применения лекарственных препаратов «вне инструкции» при весьма широком спектре злокачественных опухолей, включая редкие виды злокачественных новообразований [28–36].

Ингибиторы иммунных контрольных точек, показав свое преимущество перед стандартными методами при многих злокачественных новообразованиях как по эффективности, так и по переносимости [37], продемонстрировали возможность значимого увеличения доли больных с длительным сохранением контроля над заболеванием [38]. Указанные эффекты иммунотерапевтических агентов отразились на готовности онкологов использовать данную группу препаратов в рутинной практике «вне показаний». В этом аспекте весьма интересными представляются результаты опроса Комитетом Китайского общества клинической онкологии и иммуноонкологии (CSCO IO) о текущем статусе использования ИИКТ среди специалистов онкологических учреждений в тридцати различных провинциях и автономных регионах Китая [14]. 77,9 % врачей (271 из 348 специалистов), выписывающих рецепты на указанные препараты, использовали их «вне инструкции». Из них 115 докторов (33,0 %) указали на то, что использовали ИИКТ в режиме «off-label»

в 1–9 % случаев, а 83 врача (23,9 %) отметили более частые эпизоды подобных назначений — от 10 до 20 % случаев. Неожиданными выглядели результаты опроса, показавшие, что 45 респондентов (12,9 %) применяли иммунотерапевтические агенты «вне инструкции» в 30–50 % случаев и 28 врачей (8 %) назначали эту группу ЛП более чем в 50 % случаев [14].

Дж.А. де Соуза, доктор медицинских наук, доцент Чикагского медицинского университета, и его коллеги провели анализ страховых претензий при назначении ниволумаба и пембролизумаба для определения количества пациентов, получающих данные препараты «off-label» [16]. Исследователи имели доступ к первичным страховым данным. В период с 01.2015 по 09.2016 г. 1570 пациентам были назначены ниволумаб и пембролизумаб. 18 % назначений ($n = 285$) были признаны «off-label» [17].

Универсальный опухоль-неспецифичный механизм действия ИИКТ, более благоприятный профиль токсичности, наличие сверхдолгих ответов способствуют увеличению случаев использования данной группы препаратов «вне инструкции» при широком спектре ЗНО.

Проблемы использования противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии

Основная проблема использования противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» заключается в отсутствии систематизированных данных о глобальной распространенности, эффективности и безопасности применения вышеуказанных агентов для лечения ЗНО как в мире, так и в Российской Федерации. Причина перечисленных проблем заключается в том, что каждый ЛП проходит процедуру регистрации в соответствии с законодательством той страны, в которой его планируют использовать [24–26, 39, 40]. Поэтому статус ЛП может отличаться в разных странах мира из-за отсутствия регистрации или сроков регистрации новых показаний, а также вследствие отличий нормативно-правовых баз при проведении процедур лицензирования.

На сегодня в Российской Федерации существуют очевидные пробелы в нормативно-правовом регулировании применения лекарственных препаратов «вне инструкции». Действующее российское законодательство не оперирует понятием «off-label use» или его аналогом на русском языке и не содержит прямого запрета на подобную практику.

Отсутствие в Российской Федерации унифицированного реестра учета и прямого нормативного регулирования назначений препаратов «вне инструкции» не позволяет оценить масштаб распространенности этой проблемы и ее влияние на отдаленные результаты лечения пациентов с ЗНО. Кроме того, проведение мониторинга нежелательных явлений на фоне использования лекарств не в соответствии с утвержденной инструкцией в условиях отсутствия баз данных не представляется возможным.

ВЫВОДЫ

Использование противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» является неотъемлемой частью рутинной клинической практики в онкологии, особенно у пациентов со злокачественными новообразованиями, не имеющих альтернативных вариантов лечения, при исчерпанности возможностей зарегистрированной терапии или с противопоказаниями к стандартным методам лечения.

Отсутствие прямого нормативного регулирования назначений лекарственных препаратов «вне инструкции» требует совершенствования правовой базы в РФ и выстраивание легальных алгоритмов (порядок назначения, легализация структуры информированных согласий). Создание унифицированных форм статистического учета позволит проводить анализ использования лекарственных препаратов «вне инструкции» и мониторинг безопасности подобных ситуаций.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship Data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., 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):667–74. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674
- 2 Бунятян Н.Д., Кротов Н.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н. Некоторые аспекты назначения и продвижения лекарственных препаратов «вне инструкции». Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010;2:49–53.
- 3 Переверзев А.П., Лепехин В.К. Применение лекарственных средств с нарушением предписаний инструкции — актуальная проблема современной фармакотерапии. Уральский медицинский журнал. 2013;3(108):133–6.
- 4 Brailon A., Lexchin J. Innovation and off-label use, the French case and more. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(10):2446–7. DOI: 10.1111/bcp.13993
- 5 Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Хадарцева К.А. Юридические аспекты применения лекарственных средств по иному назначению (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2020;3:115–23. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16654
- 6 Wittich Ch.M., Burkle Ch.M., Lanier W.L. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):982–90. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.04.017
- 7 Stafford R.S. Regulating off-label drug use: rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1427–9. DOI: 10.1056/NEJMp0802107
- 8 The Pharma Marketing Glossary [cited 2011 Feb 5]. In: Pharma Marketing Network. Available from: <http://www.glossary.pharma-mkting.com/offlabel.htm>
- 9 Сомова М.Н., Батищова Г.А. Правовые аспекты назначения лекарственных препаратов off-label. Прикладные информационные аспекты медицины. 2016;19(3):139–43.
- 10 Цыганкова О.В., Батлук Т.И., Латынцева Л.Д., Платонов Д.Ю., Ахмеджанов Н.М. Юридические и медицинские аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции. Точка зрения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(1):130–4. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134
- 11 Ruzs C.M., Ösz B.E., Jitcá G., Miklos A., Bătrînu M.G., Imre S. Off-label medication: from a simple concept to complex practical aspects. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10447. DOI: 10.3390/ijerph181910447
- 12 Вольская Е.А. Узкие границы свободы: применение лекарственных препаратов вне инструкции. *Ремедиум*. 2017;7–8:6–10. DOI: 10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10
- 13 Saiyed M.M., Ong P.S., Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):251–8. DOI: 10.1111/jcpt.12507
- 14 Zhang B., Song Y., Fu Y., Zhu B., Wang B., Wang J. Current status of the clinical use of PD-1/PD-L1 inhibitors: a questionnaire survey of oncologists in China. *BMC Cancer*. 2020;20(1):86. DOI: 10.1186/s12885-020-6583-3
- 15 Nikfarjam A., Ransohoff J.D., Callahan A., Polony V., Shah N.H. Profiling off-label prescriptions in cancer treatment using social health networks. *JAMA Open*. 2019;2(3):301–5. DOI: 10.1093/jamaopen/ooz025
- 16 Lim M., Shulman D.S., Roberts H., Li A., Clymer J., Bona K., et al. Off-label prescribing of targeted anticancer therapy at a large pediatric cancer center. *Cancer Med*. 2020;9(18):6658–66. DOI: 10.1002/cam4.3349
- 17 Souza J.A.de, Duong Y.Y. Off-label immunotherapy prescription: financial implications for payers and patients. *J Clin Oncol*. 2017;35(8,Suppl.):6. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.8_suppl.6
- 18 Levêque D. Off-label use of targeted therapies in oncology. *World J Clin Oncol*. 2016;7(2):253–7. DOI: 10.5306/wjco.v7.i2.253
- 19 McCafferty J., Grover K., Li L., Li Zh., Fink M.Y., Goldsweig H., et al. A systematic analysis of off-label drug use in real-world data (RWD) across more than 145,000 cancer patients. *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl. 15):e18031. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e18031
- 20 Herbrand A.K., Schmitt A.M., Briel M., Ewald H., Goldkuhle M., Diem S., et al. Association of supporting trial evidence and reimbursement for off-label use of cancer drugs. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e210380. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0380
- 21 Smieliauskas F., Sharma H., Hurley C., de Souza J.A., Shih Y.T. State insurance mandates and off-label use of chemotherapy. *Health Econ*. 2018;27(1):e55–70. DOI: 10.1002/hec.3537
- 22 Herrero Fernandez M., Molina Villaverde R., Arroyo Yustos M., Navarro Expósito F., Lopez Gonzalez J.L., Luque Infantes M.R., et al. The off-label use of antineoplastics in oncology is limited but has notable scientific support in a university hospital setting. *Front Pharmacol*. 2019;10:1210. DOI: 10.3389/fphar.2019.01210
- 23 Upadhyay V.A., Johnson B.E., Landman A.B., Hassett M.J. Real-world analysis of off-label use of molecularly targeted therapy in a large academic medical center cohort. *JCO Precis Oncol*. 2022;6:e2100232. DOI: 10.1200/PO.21.00232
- 24 Wei G., Wu M., Zhu H., Han S., Chen J., Zhai C., et al. Off-label use of antineoplastic drugs to treat malignancies: evidence from China based on a nationwide medical insurance data analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:616453. DOI: 10.3389/fphar.2021.616453
- 25 Gordon N., Goldstein D.A., Tadmor B., Stemmer S.M., Greenberg D. Factors associated with off-label oncology prescriptions: the role of cost and financing in a universal healthcare system. *Front Pharmacol*. 2021;12:754390. DOI: 10.3389/fphar.2021.754390
- 26 Bun S., Yonemori K., Sunadoi H., Nishigaki R., Noguchi E., Okusaka T., et al. Safety and evidence of off-label use of approved drugs at the national cancer center hospital in Japan. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(3):e416–25. DOI: 10.1200/OP.20.00131
- 27 Eaton A.A., Sima C.S., Panageas K.S. Prevalence and safety of off-label use of chemotherapeutic agents in older patients with breast cancer: estimates from SEER-Medicare Data. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(1):57–65. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0007
- 28 Azad N.S., Gray R.J., Overman M.J., Schoenfeld J.D., Mitchell E.P., Zwiebel J.A., et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers: results from arm Z1D-A subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) study. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):214–22. DOI: 10.1200/JCO.19.00818
- 29 Naing A., Meric-Bernstam E., Stephen B., Karp D.D., Hajjar J., Rodon Ahnert J., et al. Phase 2 study of pembrolizumab in patients with advanced rare cancers. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000347. DOI: 10.1136/jitc-2019-000347
- 30 Mangat P.K., Halabi S., Bruinooge S.S., Garrett-Mayer E., Alva A., Janeway K.A., et al. Rationale and design of the targeted agent and profiling utilization registry (TAPUR) study. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:10.1200/PO.18.00122. DOI: 10.1200/PO.18.00122
- 31 Okuma H.S., Yonemori K., Narita S.N., Sukigara T., Hirakawa A., Shimizu T., et al. MASTER KEY Project: powering clinical development for rare cancers through a platform trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(3):596–605. DOI: 10.1002/cpt.1817

- 32 Sunami K., Ichikawa H., Kubo T., Kato M., Fujiwara Y., Shimomura A., et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci.* 2019;110(4):1480–90. DOI: 10.1111/cas.13969
- 33 Krzyszczyk P., Acevedo A., Davidoff E.J., Timmins L.M., Marrero-Berrios I., Patel M., et al. The growing role of precision and personalized medicine for cancer treatment. *Technology (Singap World Sci).* 2018;6(3–4):79–100. DOI: 10.1142/S2339547818300020
- 34 Remon J., Dienstmann R. Precision oncology: separating the wheat from the chaff. *ESMO Open.* 2018;3(6):e000446. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000446
- 35 Singh A.P., Shum E., Rajdev L., Cheng H., Goel S., Perez-Soler R., et al. Impact and diagnostic gaps of comprehensive genomic profiling in real-world clinical practice. *Cancers (Basel).* 2020;12(5):1156. DOI: 10.3390/cancers12051156
- 36 de Vries E.G.E., Cherny N.I., Voest E.E. When is off-label off-road? *Ann Oncol.* 2019;30(10):1536–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz445
- 37 Xu-Monette Z.Y., Zhang M., Li J., Young K.H. PD-1/ PD-L1 blockade: have we found the key to unleash the antitumor immune response? *Front Immunol.* 2017;8:1597. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01597
- 38 Pons-Tostivint E., Latouche A., Vaflard P., Ricci F., Loirat D., Hescot S., et al. Comparative analysis of durable responses on immune checkpoint inhibitors versus other systemic therapies: a pooled analysis of phase III trials. *JCO Precis Oncol.* 2019;3:1–10. DOI: 10.1200/PO.18.00114
- 39 Aronson J.K., Ferner R.E. Unlicensed and off-label uses of medicines: Definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83:2615–25. DOI: 10.1111/bcp.13394
- 40 Vannieuwenhuysen C., Slegers P., Neyt M., Hulstaert F., Stordeur S., Cleemput I., et al. Towards a better managed off-label use of drugs [cited 2021 June 17]. In: Health Services Research (HSR). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015. Available from: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_252_Off-label %20 drugs_Report.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_252_Off-label%20drugs_Report.pdf)
- REFERENCES**
- 1 Martsevich S.Y., Navasardjan A.R., Komkova N.A. Off-label prescribing: possible causes, types and consequences. Legal regulation in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(5):667–74 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674
- 2 Bunyatyan N.D., Korobov N.V., Uteshev D.B., Yavorskiy A.N. Off-label drugs: some aspects of their use and promotion. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2010;2:49–53 (In Russ.).
- 3 Pereverzev A.P., Lepakhin V.K. Off-label use of drugs — important problem of modern pharmacotherapy. *Ural Medical Journal.* 2013;3(108):133–6 (In Russ.).
- 4 Braillon A., Lexchin J. Innovation and off-label use, the French case and more. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(10):2446–7. DOI: 10.1111/bcp.13993
- 5 Khadartsev A.A., Ivanov D.V., Khadartseva K.A. Legal aspects off-label use of drugs (literature review). *Journal of New Medical Technologies.* 2020;3:115–23 (In Russ.). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16654
- 6 Wittich Ch.M., Burkle Ch.M., Lanier W.L. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(10):982–90. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.04.017
- 7 Stafford R.S. Regulating off-label drug use: rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1427–9. DOI: 10.1056/NEJM0802107
- 8 The Pharma Marketing Glossary [cited 2011 Feb 5]. In: Pharma Marketing Network. Available from: <http://www.glossary.pharma-mkting.com/offlabel.htm>
- 9 Somova M.N., Batishcheva G.A. Legal aspects of prescribing off-label. *Applied Information Aspects of Medicine.* 2016;19(3):139–43 (In Russ.).
- 10 Tsygankova O.V., Batluk T.I., Latyntseva L.D., Platonov D.Y., Akhmedzhanov N.M. Legal and medical aspects of off-label medication use. Point of view. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(1):130–4 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134
- 11 Ruzs C.M., Ősz B.E., Jitcá G., Miklos A., Bătrinu M.G., Imre S. Off-label medication: from a simple concept to complex practical aspects. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(19):10447. DOI: 10.3390/ijerph181910447
- 12 Volskaya E. Narrow limits of freedom: off label use of medicinal products. *Remedium.* 2017;7–8:6–10 (In Russ.). DOI: 10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10
- 13 Saiyed M.M., Ong P.S., Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(3):251–8. DOI: 10.1111/jcpt.12507
- 14 Zhang B., Song Y., Fu Y., Zhu B., Wang B., Wang J. Current status of the clinical use of PD-1/PD-L1 inhibitors: a questionnaire survey of oncologists in China. *BMC Cancer.* 2020;20(1):86. DOI: 10.1186/s12885-020-6583-3
- 15 Nikfarjam A., Ransohoff J.D., Callahan A., Polony V., Shah N.H. Profiling off-label prescriptions in cancer treatment using social health networks. *JAMA Open.* 2019;2(3):301–5. DOI: 10.1093/jamaopen/ooz025
- 16 Lim M., Shulman D.S., Roberts H., Li A., Clymer J., Bona K., et al. Off-label prescribing of targeted anticancer therapy at a large pediatric cancer center. *Cancer Med.* 2020;9(18):6658–66. DOI: 10.1002/cam4.3349
- 17 Souza J.A.de, Duong Y.Y. Off-label immunotherapy prescription: financial implications for payers and patients. *J Clin Oncol.* 2017;35(8,Suppl.):6. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.8_suppl.6
- 18 Levêque D. Off-label use of targeted therapies in oncology. *World J Clin Oncol.* 2016;7(2):253–7. DOI: 10.5306/wjco.v7.i2.253
- 19 McCafferty J., Grover K., Li L., Li Zh., Fink M.Y., Goldsweig H., et al. A systematic analysis of off-label drug use in real-world data (RWD) across more than 145,000 cancer patients. *J Clin Oncol.* 2019;37(Suppl. 15):e18031. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e18031
- 20 Herbrand A.K., Schmitt A.M., Briel M., Ewald H., Goldkuhle M., Diem S., et al. Association of supporting trial evidence and reimbursement for off-label use of cancer drugs. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e210380. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0380
- 21 Smieliauskas F., Sharma H., Hurley C., de Souza J.A., Shih Y.T. State insurance mandates and off-label use of chemotherapy. *Health Econ.* 2018;27(1):e55–70. DOI: 10.1002/hec.3537
- 22 Herrero Fernandez M., Molina Villaverde R., Arroyo Yustos M., Navarro Expósito F., Lopez Gonzalez J.L., Luque Infantes M.R., et al. The off-label use of antineoplastics in oncology is limited but has notable scientific support in a university hospital setting. *Front Pharmacol.* 2019;10:1210. DOI: 10.3389/fphar.2019.01210
- 23 Upadhyay V.A., Johnson B.E., Landman A.B., Hassett M.J. Real-world analysis of off-label use of molecularly targeted therapy in a large academic medical center cohort. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2100232. DOI: 10.1200/PO.21.00232
- 24 Wei G., Wu M., Zhu H., Han S., Chen J., Zhai C., et al. Off-label use of antineoplastic drugs to treat malignancies: evidence from China based on a nationwide medical insurance data analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:616453. DOI: 10.3389/fphar.2021.616453
- 25 Gordon N., Goldstein D.A., Tadmor B., Stemmer S.M., Greenberg D. Factors associated with off-label oncology prescriptions: the role of cost and financing in a universal healthcare system. *Front Pharmacol.* 2021;12:754390. DOI: 10.3389/fphar.2021.754390
- 26 Bun S., Yonemori K., Sunadoi H., Nishigaki R., Noguchi E., Okusaka T., et al. Safety and evidence of off-label use of approved drugs at the national cancer center hospital in Japan. *JCO Oncol Pract.* 2021;17(3):e416–25. DOI: 10.1200/OP.20.00131
- 27 Eaton A.A., Sima C.S., Panageas K.S. Prevalence and safety of off-label use of chemotherapeutic agents in older patients with breast cancer: estimates from SEER-Medicare Data. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(1):57–65. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0007
- 28 Azad N.S., Gray R.J., Overman M.J., Schoenfeld J.D., Mitchell E.P., Zwiebel J.A., et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers: results from arm Z1D-A subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) study. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):214–22. DOI: 10.1200/JCO.19.00818
- 29 Naing A., Meric-Bernstam F., Stephen B., Karp D.D., Hajjar J., Rodon Ahnert J., et al. Phase 2 study of pembrolizumab in patients with advanced rare cancers. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1):e000347. DOI: 10.1136/jitc-2019-000347
- 30 Mangat P.K., Halabi S., Bruinooge S.S., Garrett-Mayer E., Alva A., Janeway K.A., et al. Rationale and design of the targeted agent and profiling utilization registry (TAPUR) study. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018:10.1200/PO.18.00122. DOI: 10.1200/PO.18.00122
- 31 Okuma H.S., Yonemori K., Narita S.N., Sukigara T., Hirakawa A., Shimizu T., et al. MASTER KEY Project: powering clinical development for rare cancers through a platform trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(3):596–605. DOI: 10.1002/cpt.1817
- 32 Sunami K., Ichikawa H., Kubo T., Kato M., Fujiwara Y., Shimomura A., et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci.* 2019;110(4):1480–90. DOI: 10.1111/cas.13969
- 33 Krzyszczyk P., Acevedo A., Davidoff E.J., Timmins L.M., Marrero-Berrios I., Patel M., et al. The growing role of precision and personal-

- ized medicine for cancer treatment. *Technology (Singap World Sci)*. 2018;6(3–4):79–100. DOI: 10.1142/S2339547818300020
- 34 Remon J., Dienstmann R. Precision oncology: separating the wheat from the chaff. *ESMO Open*. 2018;3(6):e000446. DOI: 10.1136/esmooopen-2018-000446
- 35 Singh A.P., Shum E., Rajdev L., Cheng H., Goel S., Perez-Soler R., et al. Impact and diagnostic gaps of comprehensive genomic profiling in real-world clinical practice. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1156. DOI: 10.3390/cancers12051156
- 36 de Vries E.G.E., Cherny N.I., Voest E.E. When is off-label off-road? *Ann Oncol*. 2019;30(10):1536–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz445
- 37 Xu-Monette Z.Y., Zhang M., Li J., Young K.H. PD-1/ PD-L1 blockade: have we found the key to unleash the antitumor immune response? *Front Immunol*. 2017;8:1597. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01597
- 38 Pons-Tostivint E., Latouche A., Vaflard P., Ricci F., Loirat D., Hescot S., et al. Comparative analysis of durable responses on immune checkpoint inhibitors versus other systemic therapies: a pooled analysis of phase III trials. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:1–10. DOI: 10.1200/PO.18.00114
- 39 Aronson J.K., Ferner R.E. Unlicensed and off-label uses of medicines: Definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:2615–25. DOI: 10.1111/bcp.13394
- 40 Vannieuwenhuysen C., Slegers P., Neyt M., Hulstaert F., Stordeur S., Cl-eemput I., et al. Towards a better managed off-label use of drugs [cited 2021 June 17]. In: Health Services Research (HSR). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015. Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_252_Off-label %20 drugs_Report.pdf