

Причины назначения противоопухолевых лекарственных препаратов вне зарегистрированных показаний в реальной клинической практике. Ретроспективное исследование

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

¹ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер», Тула, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

³КГ «Мать и дитя», Уфа, Россия

Аннотация

Цель. Изучить причины назначений противоопухолевых лекарственных препаратов (ПОЛП) вне зарегистрированных показаний (ВЗП) в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Исследование проведено в ГУЗ ТОКОД (г. Тула). За 6 мес 2019 г. осуществлен анализ информации о 919 законченных случаях лечения 201 пациента старше 18 лет, получивших противоопухолевую лекарственную терапию по поводу морфологически-верифицированных солидных злокачественных новообразований в стационаре лечебной организации с помощью региональной информационной системы. Произведена выкопировка законченных случаев лечения ПОЛП ВЗП и в соответствии с зарегистрированными показаниями. Осуществлен анализ литературы, посвященный изучению причин применения ПОЛП ВЗП. Проведено изучение причин назначений ПОЛП ВЗП в реальной клинической практике при анализе законченных случаев лечения пациентов, получавших соответствующую терапию.

Результаты. В 86,2% случаев основная причина применения противоопухолевой лекарственной терапии ВЗП связана с наличием противоопухолевых агентов в клинических рекомендациях и рекомендациях профессиональных сообществ. Выявлено, что 11,6% случаев назначения противоопухолевых агентов ВЗП связаны с отягощенными клиническими ситуациями: исчерпанностью возможностей зарегистрированной терапии; отсутствием вариантов лечения при редких формах новообразований; отсутствием альтернативных опций при противопоказаниях к стандартным методам лечения. Другие причины назначения указанного лечения встречались крайне редко, носили ситуационный характер.

Заключение. В подавляющем большинстве случаев основной причиной назначения ПОЛП ВЗП является наличие указанных агентов в клинических рекомендациях и рекомендациях профессиональных сообществ. Вторая по частоте встречаемости причина связана с отягощенными клиническими ситуациями. Полученная информация свидетельствует о том, что применение ПОЛП у онкологических пациентов представляет собой неотъемлемую часть рутинной клинической практики и в перспективе может быть использовано для совершенствования нормативно-правового регулирования данных назначений.

Ключевые слова: off-label, вне зарегистрированных показаний, противоопухолевая лекарственная терапия, злокачественные новообразования, онкология, причины назначения

Для цитирования: Карабина Е.В., Сакаева Д.Д., Липатов О.Н. Причины назначения противоопухолевых лекарственных препаратов вне зарегистрированных показаний в реальной клинической практике. Ретроспективное исследование. Современная Онкология. 2024;26(4):473–477. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203108

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Отсутствие прямого нормативно-правового регулирования применения лекарственных препаратов (ЛП) вне зарегистрированных показаний (ВЗП) в Российской Федерации создает объективные риски для медицинских организаций и врачей, обусловленные дефицитом научных доказательств безопасности и отсутствием информации о причинах указанных назначений. Анализ литературных данных демонстрирует сосредоточенность авторов на негативных последствиях применения терапии ВЗП [1–19]. Принимая во внимание то, что использование противоопухолевых ЛП (ПОЛП) «вне инструкции» является неотъемлемой частью реальной клинической практики (РКП) онкологов разных стран мира, включая Россию, изучение причин подобных назначений в онкологии приобретает особое значение. Совокупность перечисленных

факторов определяет актуальность анализа причин применения противоопухолевой лекарственной терапии (ПОЛТ) ВЗП и в перспективе может инициировать совершенствование правовой базы, а также создание легитимных алгоритмов реализации данных назначений.

Цель исследования – изучить причины назначений ПОЛП ВЗП в РКП.

Материалы и методы

Исследование проведено с 01.10.2021 по 30.06.2024 в ГУЗ ТОКОД. За 6 мес 2019 г. (с 01.01.2019 по 30.06.2019) осуществлен анализ информации о 919 законченных случаях лечения 201 пациента старше 18 лет, получивших ПОЛТ по поводу морфологически-верифицированных солидных злокачественных новообразований (ЗНО) в стационаре ГУЗ ТОКОД с помощью

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Карабина Елена Владимировна** – зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ ТОКОД, аспирант каф. онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: kev-251@yandex.ru

Сакаева Дина Дамировна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ, зам. глав. врача по онкологии КГ «Мать и дитя»

Липатов Олег Николаевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ

✉ **Elena V. Karabina** – Head of Antitumour Drug Treatment Department, Tula Regional Clinical Oncology Center, Bashkir State Medical University. E-mail: kev-251@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6062-5318

Dina D. Sakaeva – Dr. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University, Clinical Hospital "Mother and Child". ORCID: 0000-0003-4341-6017

Oleg N. Lipatov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0002-8867-504X

The reasons for prescribing antitumor drugs beyond the registered indications in real clinical practice: A retrospective study

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

¹Tula Regional Clinical Oncology Center, Tula, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³Clinical Hospital "Mother and Child", Ufa, Russia

Abstract

Aim. To study the reasons for prescribing antitumor drugs (ATDs) beyond the registered indications (BRIs) in real clinical practice.

Materials and methods. The study was conducted at the Tula Regional Clinical Oncology Center. For 6 months of 2019, information was analyzed on 919 completed cases of treatment of 201 patients over the age of 18 who received antitumor drug therapy for morphologically verified solid malignant neoplasms in the inpatient department of the medical organization using a regional information system. Completed cases of treatment with ATDs were copied BRIs and in accordance with the registered indications. The analysis of the literature devoted to the study of the causes of the use of ATDs outside the registered indications has been carried out. The reasons for prescribing ATDs BRIs in real clinical practice were studied when analyzing completed cases of treatment of patients receiving appropriate therapy.

Results. In 86.2% of cases, the main reason for the use of antitumor drug therapy BRIs is associated with the presence of antitumor agents in clinical guidelines and recommendations of professional communities. 11.6% of cases of prescribing antitumor agents BRIs were associated with burdened clinical situations: exhaustion of the possibilities of registered therapy; lack of treatment options for rare forms of neoplasms; lack of alternative options with contraindications to standard treatment methods. Other reasons for prescribing the above mentioned treatment were extremely rare and were situational in nature.

Conclusion. In the vast majority of cases, the main reason for prescribing ATDs BRIs is the presence of these agents in clinical guidelines and recommendations of professional communities. The second most common cause is associated with burdened clinical situations. The information obtained indicates that the use of ATDs in cancer patients is an integral part of routine clinical practice and in the future can be used to improve the regulatory regulation of these prescriptions.

Keywords: off-label, beyond the registered indications, antitumor drug therapy, malignant tumors, oncology, the reasons for prescribing

For citation: Karabina EV, Sakaeva DD, Lipatov ON. The reasons for prescribing antitumor drugs beyond the registered indications in real clinical practice: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(4):473–477. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203108

региональной информационной системы. Произведена выкопировка законченных случаев лечения ПОЛП ВЗП и в соответствии с зарегистрированными показаниями. Законченный случай был отнесен к категории ВЗП при условии несоответствия показаний для назначения того или иного ПОЛП перечню показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению на момент начала терапии. Использован список всех зарегистрированных в РФ ПОЛП и перечень показаний к ним, актуальный в период проведения лечения пациентов с 01.01.2019 по 30.06.2019. Произведено сопоставление инструкций по медицинскому применению ЛП с соответствующими клиническими и практическими рекомендациями, действовавшими в указанный промежуток времени. Осуществлен анализ литературы, посвященный изучению причин применения ПОЛП ВЗП. Изучены причины назначений ПОЛП ВЗП в РКП при анализе законченных случаев лечения пациентов, получавших соответствующую терапию.

Данные законченных случаев лечения сведены в электронную таблицу с использованием специально созданного кодификатора. Статистический анализ проведен методом языка программирования R и с применением IBM SPSS Statistics 26.0. Категориальные переменные представлены в абсолютных и относительных числах, сравнение проведено с помощью критерия χ^2 Пирсона с применением поправки Йейтса при количестве наблюдений от 5 до 10, а также точно критерия Фишера в случае количества наблюдений менее 5. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе 919 законченных случаев лечения 201 пациента старше 18 лет, получивших ПОЛТ по поводу морфологически-верифицированных солидных новообразований в круглосуточном и дневном стационарах ГУЗ ТОКОД, зафиксировано 318 случаев использования ПОЛП ВЗП (34,6%) у 72 (35,8%) пациентов, тогда как в рамках зарегистрированных показаний – 601 (65,4%) случай у 129 (64,2%) больных.

Обе исследуемые группы представлены женщинами в 74% случаев и мужчинами – в 26% случаев. Средний возраст больных, получавших терапию по показаниям, составил 59 лет, а у пациентов, лечившихся препаратами ВЗП, – 55 лет.

Зафиксировано использование 47 ЛП, включая 46 противоопухолевых агентов и препаратов с противоопухолевой активностью в составе 73 схем ПОЛТ. Режимы ПОЛТ и ЛП представлены в табл. 1.

При анализе 318 законченных случаев госпитализаций, связанных с применением ПОЛП ВЗП, зафиксированы следующие причины назначения указанного лечения:

1. Наличие показаний в клинических рекомендациях/рекомендациях профессиональных сообществ – 274 (86,2%) случая.
2. Истощенность возможностей зарегистрированной терапии – 22 (6,9%) случая.
3. Отсутствие вариантов лечения при редких формах новообразований – 11 (3,5%) случаев.
4. Отсутствие альтернативных опций при противопоказаниях к стандартным методам лечения – 4 (1,3%) случая.
5. Ориентирование на класс-эффект и/или проецирование доказанной эффективности одного препарата на результат применения другого препарата с идентичным механизмом действия без убедительной доказательной базы – 3 (0,9%) случая у 1 пациентки связаны с заменой доксорубина гидрохлорида пегилированного липосомального на доксорубин в комбинации с бевацизумабом.
6. Отказ пациента от стандартных методов лечения – 2 (0,6%) случая у 1 пациента (отказ от оперативного лечения при резектабельном местно-распространенном раке ректосигмоидного отдела толстой кишки).
7. Немедицинские причины – 2 (0,6%) случая у 1 пациентки связаны с ожиданием оперативного лечения после 6 циклов неоадьювантной химиотаргетной терапии (2 курса терапии трастузумабом).

В данном исследовании не зафиксированы причины назначения ПОЛП ВЗП, которые теоретически могут встречаться в РКП:

Таблица 1. Схемы проведения ПОЛТ и ЛП Table 1. Antineoplastic drug therapy regimens and drugs		
№	Схемы лечения	ЛП
1	Акситиниб	Акситиниб
2	Анастрозол	Анастрозол
3	Атезолизумаб	Атезолизумаб
4	Бевацизумаб	Бевацизумаб
5	Винорелбин	Винорелбин
6	Гемцитабин	Гемцитабин
7	Деносумаб	Деносумаб
8	Доксорубин	Доксорубин
9	Доцетаксел	Доцетаксел
10	Золедоновая кислота	Золедоновая кислота
11	Иматиниб	Иматиниб
12	Иринотекан + бевацизумаб	Иринотекан
13	Капецитабин	Капецитабин
14	Ниволумаб	Ниволумаб
15	Олапариб	Олапариб
16	Пазопаниб	Пазопаниб
17	Паклитаксел 1 раз в 3 недели	Паклитаксел
18	Паклитаксел еженедельно	Палбоциклиб
19	Панитумумаб	Панитумумаб
20	Пеметрексед	Пеметрексед
21	Пембролизумаб	Пембролизумаб
22	Регорафениб	Регорафениб
23	Сунитиниб	Сунитиниб
24	Трастузумаб	Трастузумаб
25	Трастузумаб эмтанзин	Трастузумаб эмтанзин
26	Фулвестрант	Фулвестрант
27	Цетуксимаб	Цетуксимаб
28	Зверолимус	Зверолимус
29	Эксеместан	Эксеместан
30	Эрибулин	Эрибулин
31	Наб-паклитаксел	Наб-паклитаксел
32	Дабрафениб + траметиниб	Дабрафениб
33	Интерферон α + бевацизумаб	Интерферон α
34	Летрозол + рибоциклиб	Летрозол
35	Ниволумаб + деносумаб	Рибоциклиб
36	Палбоциклиб + фулвестрант	Палбоциклиб
37	Анастрозол + бусерелин + трастузумаб	Бусерелин
38	Анастрозол + трастузумаб	Ломустин
39	Бевацизумаб + гемцитабин + карбоплатин	Траметиниб
40	Бевацизумаб + ломустин	Эпирубицин
41	Гемцитабин + карбоплатин	Этопозид
42	Гемцитабин + цисплатин	Карбоплатин
43	Доксорубин + бевацизумаб	Оксалиплатин
44	Доксорубин + цисплатин	Цисплатин
45	Доцетаксел + трастузумаб	Фторурацил
46	Доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб	Циклофосфамид
47	Капецитабин + бевацизумаб	Кальция фолинат
48	Капецитабин + трастузумаб	–
49	Паклитаксел + трастузумаб	–

Таблица 1 (Окончание). Схемы проведения ПОЛТ и ЛП Table 1 (End). Antineoplastic drug therapy regimens and drugs		
№	Схемы лечения	ЛП
50	Паклитаксел 1 раз в 3 недели + карбоплатин 1 раз в 3 недели	–
51	Паклитаксел еженедельно + трастузумаб еженедельно	–
52	Паклитаксел еженедельно + карбоплатин еженедельно	–
53	Паклитаксел еженедельно + карбоплатин 1 раз в 3 недели	–
54	Паклитаксел + цисплатин	–
55	Пеметрексед + карбоплатин	–
56	Трастузумаб + винорелбин	–
57	Цисплатин + фторурацил	–
58	Эпирубицин + циклофосфамид	–
59	Этопозид + карбоплатин	–
60	Этопозид + цисплатин	–
61	АС (доксорубин + циклофосфамид)	–
62	DeGramon + панитумумаб (фторурацил, кальция фолинат, панитумумаб)	–
63	FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, кальция фолинат, фторурацил)	–
64	FOLFOX (оксалиплатин + кальция фолинат + фторурацил)	–
65	FOLFOX + панитумумаб (оксалиплатин, кальция фолинат, панитумумаб)	–
66	FOLFIRI (иринотекан, кальция фолинат, фторурацил)	–
67	FOLFIRI + панитумумаб (иринотекан, кальция фолинат, фторурацил, панитумумаб)	–
68	FOLFIRI + бевацизумаб (иринотекан, кальция фолинат, фторурацил, бевацизумаб)	–
69	FOLFIRINOX (оксалиплатин, иринотекан, кальция фолинат, фторурацил)	–
70	FOLFIRINOX + бевацизумаб (оксалиплатин, иринотекан, кальция фолинат, фторурацил, бевацизумаб)	–
71	XELIRI + бевацизумаб (капецитабин, иринотекан, бевацизумаб)	–
72	XELOX (капецитабин, оксалиплатин)	–
73	XELOX + бевацизумаб (капецитабин, оксалиплатин, бевацизумаб)	–

1. Наличие доказательств эффективности и безопасности до планируемого внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению и/или в клинические рекомендации (например, при условии известных положительных результатов клинического исследования) [20].

2. Наличие теоретических предпосылок при отсутствии доказательной базы и/или при условии изучающихся показаний.

3. Неверная интерпретация клинических рекомендаций и/или результатов клинических исследований.

4. Некомпетентность/заблуждения врача, связанные с недостаточной осведомленностью и неверной интерпретацией информации, содержащейся в инструкции по медицинскому применению того или иного препарата.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что в 86,2% случаев основная причина применения ПОЛТ ВЗП обусловлена наличием противоопухолевых агентов в клинических рекомендациях и рекомендациях профессиональных сообществ. Данный факт обусловлен тем, что в инструкциях по медицинскому применению зарегистрированных ЛП не отражен весь перечень

показаний, имеющих убедительные доказательства безопасности и эффективности [21]. По мнению С. Verbaanderd и соавт., регистрация новых показаний ассоциирована со значительными финансовыми затратами при низкой окупаемости инвестиций для компаний-производителей ЛП [22], а также с ограничением мотивации на проведение клинических исследований. Наличие ПОЛП ВЗП в актуальных рекомендациях по лечению ЗНО как основной причины назначения указанных агентов у онкологических больных детально изучалось J. Wagner и соавт., а также R. Kurzrock и соавт. [23, 24]. Установлено, что 47 ЛП, зарегистрированных FDA с 2011 по 2015 г. для лечения взрослых онкологических пациентов, были одобрены по 69 показаниям, в то время как в рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN) фигурировало 113 показаний, среди которых только 69 (61%) соответствовали инструкциям по медицинскому применению (по состоянию на 25.03.2016) [23]. Спустя 21 мес авторами повторно изучены инструкции по медицинскому применению 47 ЛП. Показано, что 6 из 44 показаний (14%), обозначенных в рекомендациях NCCN и не прописанных в инструкциях по медицинскому применению, получили одобрение регулятора [23]. Подобная динамика одобрений свидетельствует об отсутствии активности компаний-производителей в отношении расширения спектра показаний при применении давно использующихся зарегистрированных ЛП. Именно поэтому обсуждение вопросов, касающихся упрощения системы внесения новых показаний в существующую инструкцию, носит дискуссионный характер и требует детальной проработки.

Значимо меньший процент случаев назначения противоопухолевых агентов ВЗП в нашей работе был связан с отягощенными клиническими ситуациями (11,6%): истощенностью возможностей зарегистрированной терапии; отсутствием вариантов лечения при редких формах новообразований; отсутствием альтернативных опций при противопоказаниях к стандартным методам лечения. Полученные результаты противоречат данным ряда исследователей, считавших, что основными причинами применения ПОЛП ВЗП у онкологических пациентов являются отсутствие вариантов лечения при редких формах ЗНО и истощенность возможностей зарегистрированной терапии [25–30]. Другие причины назначения указанного лечения

в нашем анализе встречались крайне редко, носили ситуационный характер и не привели к непредвиденным нежелательным реакциям и клинически значимым нежелательным явлениям.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что в подавляющем большинстве случаев основной причиной назначения ПОЛП ВЗП является наличие указанных агентов в клинических рекомендациях и рекомендациях профессиональных сообществ (86,2%). Вторая по частоте встречаемости причина связана с отягощенными клиническими ситуациями (11,6%). Полученная информация свидетельствует о том, что применение ПОЛП у онкологических пациентов представляет собой неотъемлемую часть рутинной клинической практики и в перспективе может быть использовано для совершенствования нормативно-правового регулирования данных назначений.

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Барышникова И.Н., Кетова Г.Г., Зарипова Г.Р., и др. Нормативно-правовые аспекты назначения лекарственных препаратов не по инструкции (off-label) в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия*. 2023;32(2):73–9 [Baryshnikova IN, Ketova GG, Zaripova GR, et al. Regulatory and legal aspects of the off-label use of medicines in the Russian Federation. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;32(2):73–9 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2023-2-73-79
- Вольская Е. Узкие границы свободы: применение лекарственных препаратов вне инструкции. *Ремедиум*. 2017;(7-8):6–10 [Volskaya E. Narrow limits of freedom: Off label use of medicinal products. *Remedium*. 2017;(7-8):6–10 (in Russian)]. DOI:10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10
- Габай П.Г., Багмет Н.А. Использование лекарственных средств off-label: ответственность медицинского работника и медицинской организации. *Российский следователь*. 2017;17:19–24 [Gabay PG, Bagmet NA. Off-label use of pharmaceutical drugs: Liability of medical officer and medical institution. *Russian Investigator*. 2017;17:19–24 (in Russian)].
- Гиляревский С.Р. Назначение лекарственных препаратов по показаниям, не указанным в инструкции («off-label»): сложная проблема современной клинической практики. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(2):324–34 [Gilyarevskiy SR. Off-label medicines use: Complex problem of modern clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(2):324–34 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-14
- Каминская О.Н., Грачева Т.Ю. Юридические аспекты вакцинация off-label. *Медицинское право: теория и практика*. 2019;5(2(10)):111–16 [Kaminskaya ON, Gracheva TYu. Vaccination is off-label. Legal aspect. *Medical Law: Theory and Practice*. 2019;5(2(10)):111–16 (in Russian)].
- Кузнецова Е.Ю., Овчинникова П.П., Семёнцева А.С. Проблема применения лекарственных препаратов «off-label» в России. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020;9-1(99):133–8 [Kuznetsova EYu, Ovchinnikova PP, Semyoncheva AS. The problem of using drugs off-label in Russia. *International Scientific Research Journal*. 2020;9-1(99):133–8 (in Russian)].
- 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 [Martsevich SYu, 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):667–74 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674
- Наvasардян А.Р., Марцевич С.Ю., Габай П.Г. Назначение лекарственных препаратов не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label), клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи и правовое регулирование в Российской Федерации. Часть 2. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(2):286–93 [Navasardyan AR, Martsevich SYu, Gabay PG. Prescribing drugs not in accordance with the official instructions for medical use (off-label), clinical guidelines, standards of medical care and legal regulation in the Russian Federation. Part 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(2):286–93 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-01
- Русских С.В., Тарасенко Е.А., Москвичева Л.И., и др. Лекарственные препараты «off-label»: правовые проблемы и социально-экономические аспекты практики применения. *Фармация и фармакология*. 2023;11(2):149–60 [Russkikh SV, Tarasenko EA, Moskvicheva LI, et al. "Off-label" drugs: Legal problems and socio-economic aspects of application practice. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(2):149–60 (in Russian)]. DOI:10.19163/2307-9266-2023-11-2-149-160

10. Сомова М.Н., Батищева Г.А. Правовые аспекты назначения лекарственных препаратов off-label. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2016;19(3):139–43 [Somova MN, Batishcheva GA. Legal aspects of prescribing off-label. *Applied Information Aspects of Medicine*. 2016;19(3):139–43 (in Russian)].
11. Тарабукина С.М., Дрёмова Н.Б. Проблема изготовления в больничной аптеке лекарственных препаратов, назначаемых «off-label». *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2021;8(1):106–8 [Tarabukina SM, Dremova NB. The problem of manufacturing "off-label" medicines in a hospital pharmacy. *Modern Organization of Drug Supply*. 2021;8(1):106–8 (in Russian)]. DOI:10.30809/solo.1.2021.36
12. 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 [Khadartsev AA, Ivanov DV, Khadartseva KA. Legal aspects off-label-use of drugs (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2020;3:115–23 (in Russian)].
13. Цыганова О.А. Правовые последствия назначения «off-label» терапии. *Медицинское право: теория и практика*. 2017;3(2(6)):332–40 [Tsyganova OA. Legal consequences of the appointment of «off-label» therapy. *Medical Law: Theory and Practice*. 2017;3(2(6)):332–40 (in Russian)].
14. Цыганкова О.В., Батлук Т.И., Латынцева Л.Д., и др. Юридические и медицинские аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции. Точка зрения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(1):130–4 [Tsygankova OV, Batluk TI, Latyntseva LD, et al. Legal and medical aspects of off-label medication use. Point of view. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):130–4 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134
15. Bell JS, Richards GC. Off-label medicine use: ethics, practice and future directions. *Aust J Gen Pract*. 2021;50(5):329–31. DOI:10.31128/AJGP-08-20-5591
16. Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, et al. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med*. 2016;176(1):55–63. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.6058
17. Rusz CM, Ősz BE, Jítčá G, et al. 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
18. Syed SA, Dixon BA, Constantino E, Regan J. The law and practice of off-label prescribing and physician promotion. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2021;49(1):53–9. DOI:10.29158/JAAPL.200049-20
19. Van Norman GA. Off-label use vs off-label marketing of drugs: Part 1: Off-label use-patient harms and prescriber responsibilities. *JACC Basic Transl Sci*. 2023;8(2):224–33. DOI:10.1016/j.jacbts.2022.12.011
20. Schmitt AM, Walter M, Herbrand AK, et al. Characteristics and survival of patients with cancer with intended off-label use – A cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(5):e060453. DOI:10.1136/bmjopen-2021-060453
21. De Vries EGE, Cherny NI, Voest EE. When is off-label off-road? *Ann Oncol*. 2019;30(10):1536–8. DOI:10.1093/annonc/mdz445
22. Verbaander C, Rooman I, Meheus L, Huys I. On-label or off-label? Overcoming regulatory and financial barriers to bring repurposed medicines to cancer patients. *Front Pharmacol*. 2020;10:1664. DOI:10.3389/fphar.2019.01664
23. Wagner J, Marquart J, Ruby J, et al. Frequency and level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network guidelines beyond approvals of the US Food and Drug Administration: Retrospective observational study. *BMJ*. 2018;360:k668. DOI:10.1136/bmj.k668
24. Kurzrock R, Gurski LA, Carlson RW, et al. Level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines beyond Food and Drug Administration approvals. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1647–52. DOI:10.1093/annonc/mdz232
25. Herrero Fernandez M, Molina Villaverde R, Arroyo Yustos M, 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
26. Fung A, Yue X, Wigle PR, Guo JJ. Off-label medication use in rare pediatric diseases in the United States. *Intractable Rare Dis Res*. 2021;10(4):238–45. DOI:10.5582/irdr.2021.01104
27. Gordon N, Goldstein DA, Tadmor B, et al. 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
28. Lim M, Shulman DS, Roberts H, 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
29. Smieliauskas F, Sharma H, Hurley C, et al. State insurance mandates and off-label use of chemotherapy. *Health Econ*. 2018;27(1):e55–70. DOI:10.1002/hec.3537
30. Wei G, Wu M, Zhu H, 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

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.11.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024



OMNIDOCTOR.RU