https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-69-77

CC BY 4.0

Check for updates

Безопасность применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии

Е.В. Карабина[1,2,], Д.Д. Сакаева[2,3], О.Н. Липатов[2]*

[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

Карабина Елена Владимировна — *отделение противоопухолевой лекарственной терапии, кафедра онкологии и клинической морфологии, orcid.org/0000-0001-6062-5318*

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

Липатов Олег Николаевич — *д.м.н., профессор, кафедра онкологии и клинической морфологии, orcid.org/0000-0002-8867-504X*

Аннотация

Ключевой проблемой использования противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» является безопасность. Как правило, преимущества подобных назначений в онкологии ассоциированы с превышением потенциальной клинической пользы над рисками возникновения осложнений. Однако в определенных клинических ситуациях, когда соотношение польза/риск полностью не установлено, применение указанных агентов не в соответствии с инструкцией может создать угрозу жизни и здоровью пациента. Данная статья посвящена изучению безопасности противоопухолевой лекарственной терапии «вне инструкции» в реальной клинической практике. Систематический учет и тщательный мониторинг нежелательных явлений, связанных с использованием лекарственных препаратов «вне инструкции», представляет собой приоритетное направление организации здравоохранения и работы в условиях рутинной клинической практики. Создание системы унифицированного учета применения лекарственной терапии «вне инструкции» в онкологии и создание крупных баз данных (на площадках учреждений с возможностью объединения полученных сведений на уровне округов, областей, регионов и страны) позволит аккумулировать значительный объем информации о безопасности и эффективности подобного подхода. Реализация этой концепции будет способствовать формированию прогнозируемого характера лечения и управляемому профилю его токсических эффектов. Изучение причин применения лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии, а также исследование спектра и тяжести нежелательных явлений, возникших вследствие реализации данных назначений, позволит получить детальную информацию о безопасности использования противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией у пациентов со злокачественными новообразованиями на разных этапах лечения опухолевого процесса.

Ключевые слова: использование лекарств не по прямому назначению, злокачественные новообразования, противоопухолевая лекарственная терапия, онкология, эффективность использования off-label, нежелательные явления

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.
Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Карабина Е.В., Сакаева Д.Д., Липатов О.Н. Безопасность применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(1):69–77. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-69-77

Поступила в редакцию: 17.11.2023
Поступила после рецензирования и доработки: 24.12.2023
Принята к публикации: 10.01.2024

Safety of Off-Label Use of Anticancer Drugs in Oncology

Elena V. Karabina[1,2,], Dina D. Sakaeva[2,3], Oleg N. Lipatov[2]*

[1] Tula Regional Clinical Oncology Dispensary, Tula, Russian Federation
[2] Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation
[3] Mother and Child Clinical Hospital, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

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

Elena V. Karabina — *Anticancer Drug Therapy Unit, Department of Oncology and Clinical Morphology, orcid.org/0000-0001-6062-5318*

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

Oleg N. Lipatov — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology and Clinical Morphology, orcid.org/0000-0002-8867-504X*

Abstract

Safety is recognized as a crucial issue of off-label use of anticancer drugs. The potential benefits of such prescriptions in oncology are associated with prevailing the expected clinical benefits over the risks of complications. However, in certain clinical situations with uncertain benefit/risk ratio, an off-label use of drugs may threaten the life and health of the patient. The present paper explores the safety of off-label anticancer drug therapy in real clinical practice. Health care and routine clinical practice are given particular emphasis on systematic recording and careful monitoring of adverse events associated with the off-label use of medicinal products. The creation of a unified registration system for off-label use of drug therapy in oncology along with the creation of large databases (on the sites of institutions with an option to combine the data obtained at the level of districts, regions and the country) enables a significant amount of information on the safety and effectiveness of this approach to be gathered. As a result, a predictable nature of treatment and manageable toxic effects are potentially provided. The study into reasons behind off-label use of drugs in oncology, as well as the study into spectrum and severity of adverse events resulting from the implementation of these prescriptions, will provide detailed information on the safety of off-label use of anticancer agents in patients with malignant neoplasms at different stages of oncological treatment.

Keywords: off-label use of drugs, malignancies, antineoplastic drug therapy, oncology, efficacy of off-label use, adverse events

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Sponsorship data. This work is not funded.

For citation: Karabina E.V., Sakaeva D.D., Lipatov O.N. Safety of off-label use of anticancer drugs in oncology. Creative surgery and oncology. 2024;14(1):69–77. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-69-77

Received: 17.11.2023
Revised: 24.12.2023
Accepted: 10.01.2024

ВВЕДЕНИЕ

Одной из ключевых проблем использования противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» является безопасность. Как правило, преимущества подобных назначений в онкологии ассоциированы с превышением потенциальной клинической пользы над рисками возникновения осложнений. Однако в определенных клинических ситуациях, когда соотношение польза/риск полностью не установлено, применение указанных агентов не в соответствии с инструкцией может создать угрозу жизни и здоровью пациента. Особый статус данная проблема приобретает у пожилых пациентов, учитывая недостаточную представленность этой популяции в клинических исследованиях, что, в свою очередь, приводит к отсутствию доступных данных для принятия решений о лечении [1].

Причинами негативных последствий использования лекарственных препаратов «вне инструкции» являются:

1. Применение лекарственного препарата по изучаемым показаниям при условии неизвестных и неопубликованных результатов клинических испытаний.
2. Заблуждения и некомпетентность врача, связанные с недостаточной осведомленностью и неверной интерпретацией информации, содержащейся в инструкции по медицинскому применению того или иного препарата [2, 3].
3. Проецирование доказанной эффективности одного препарата на результат применения другого препарата с идентичным механизмом действия без убедительной доказательной базы.
4. Неверная интерпретация клинических рекомендаций [2] и/или результатов клинических исследований.
5. Дефицит и отсутствие данных о безопасности применения лекарственных препаратов вне зарегистрированных показаний [3].
6. Отсутствие учета последствий негативного взаимодействия лекарственных препаратов [2].
7. Самолечение [2].
8. Использование лекарственных препаратов без убедительных научных доказательств [4].
9. Низкая комплаентность пациента.

Безопасность противоопухолевой лекарственной терапии «вне инструкции» в исследованиях реальной клинической практики

В 2020 году M. Lim и соавторы опубликовали результаты ретроспективного когортного исследования, проводившегося на базе Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center (Harvard Medical School, Boston, MA, США) с 2007 по 2017 год [4]. В исследование были включены пациенты моложе 30 лет на момент постановки диагноза, которым назначалась противоопухолевая таргетная терапия «вне инструкции». В качестве критериев клинически значимой токсичности выбраны следующие события: любые незапланированные визиты в клинику, посещения отделений неотложной помощи или незапланированные госпитализации, связанные с применением препаратов не в соответствии с инструкцией. Исследователями фиксировались любые эпизоды снижения дозы или досрочного прекращения таргетной терапии «вне инструкции». В 38 % случаев использования противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией отмечены токсические реакции, при этом половина из них зафиксирована у пациентов, получавших таргетную терапию «вне инструкции» в комбинации с химиотерапией или другими таргетными препаратами [4]. В 40 % случаев терапия «малыми молекулами» была ассоциирована с токсичностью, при этом 16 % пациентов прекратили лечение по причине нежелательных явлений. Использование моноклональных антител в 35 % случаев сопровождалось токсическими реакциями, и у 10 % пациентов терапия этой группой препаратов была отменена вследствие развития нежелательных явлений. Снижение доз таргетных препаратов, применявшихся не в соответствии с инструкцией, потребовалось в 13 % случаев [4].

По мнению авторов, несмотря на то что у 38 % пациентов, получавших лечение таргетными препаратами «вне инструкции», отмечены токсические реакции, только в 13 % случаев потребовалось прекращение указанной терапии. Исследователи отметили то, что стартовая доза была ниже рекомендованной Food and Drug Administration (FDA, Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США), но впоследствии она увеличивалась. Средняя начальная доза оказалась ниже одобренной FDA в 44,4 % случаев использования противоопухолевой таргетной терапии «вне инструкции». Согласно предположению авторов, учитывая сильную корреляцию между максимальными переносимыми дозами противоопухолевых агентов у взрослых и детей [5], указанная стратегия дозирования способна объяснить небольшой процент пациентов, прекративших лечение вследствие токсичности.

Вероятно, подобный подход к выбору сниженной стартовой дозы с последующим ее повышением был обусловлен тем, что почти в половине случаев применения таргетной терапии «вне инструкции» лечение проводилось с химиотерапией или с другими таргетными агентами (23 %) [4]. Кроме того, многие из этих пациентов имели предлеченный статус или не соответствовали требованиям для участия в клинических исследованиях вследствие нарушения функции органов. Авторы подчеркивают, что у взрослых пациентов, начинающих таргетную терапию с рекомендуемой начальной дозы, может потребоваться ее снижение, способное привести к более низкой средней интенсивности дозы с течением времени [4]. Исследователи отметили несколько противоопухолевых препаратов, применявшихся на протяжении длительного времени: бевацизумаб, сорафениб, талидомид. Средняя продолжительность использования бевацизумаба составила 169 дней [4]. В ряде публикаций продемонстрирована эффективность и безопасность указанного агента при рецидивирующей медуллобластоме и глиоме у детей [6–11], что, вероятно, объясняет высокую распространенность его приме-

нения «вне инструкции» у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) центральной нервной системы (ЦНС) [4].

R. Cenna и соавторы опубликовали результаты моноцентрового ретроспективного когортного анализа, в котором проводилось изучение клинических ситуаций с использованием терапии таргетными препаратами «вне инструкции» и по программам расширенного доступа у 45 пациентов со злокачественными новообразованиями в возрасте до 30 лет в крупном педиатрическом центре Италии [12]. Двадцать пять пациентов из 45 имели онкогематологические заболевания. Двадцать два лекарственных препарата из 52 (42 %) были назначены по поводу рецидива болезни и 20 агентов из 52 (39 %) пациентам с рефрактерными формами злокачественных новообразований. Полный ответ наблюдался более чем в половине (27/52) случаев. Как минимум одна побочная реакция отмечена при использовании 76 % препаратов (n = 22) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, и 43 % препаратов (n = 10), применявшихся у больных с солидными опухолями. Авторы исследования подтвердили частое использование таргетной терапии «вне инструкции» детям с онкологическими заболеваниями, особенно при рецидивах, отмечая при этом то, что данное лечение в большинстве случаев эффективно и переносимо [12].

A. Spini и соавторы, опубликовав результаты систематического обзора и метаанализа ряда клинических испытаний и обсервационных исследований, сообщили о том, что у каждого второго педиатрического пациента (≤18 лет) с солидной опухолью, для лечения которых применялись антиангиогенные препараты в качестве монотерапии, наблюдались серьезные нежелательные явления (НЯ) [7]. В исследованиях оценивали НЯ антиангиогенных препаратов у пациентов с опухолями ЦНС [13–20], с саркомами [21–25] и с солидными опухолями [26–30], включая ЗНО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [31, 32], злокачественные новообразования печени [33], рак щитовидной железы [34] и опухоли костей [35]. Профиль безопасности антиангиогенных препаратов был тщательно исследован в основном в клинических исследованиях I и II фаз и ограничен изучением острой токсичности [7]. Доля серьезных и несерьезных НЯ при использовании вышеуказанных агентов в качестве монотерапии составила 0,46 и 0,89 соответственно. Частота развития серьезных НЯ варьировала в зависимости от препаратов: сунитиниб — 79 %; ленватиниб — 64 %; сорафениб — 48 %; рамуцирумаб — 41 %; пазопаниб — 30 % и вандетаниб — 27 %. Доля НЯ ≥ 3 степени и серьезных НЯ в виде поражения ЖКТ, гематологической токсичности, тромбоэмболии, внутричерепного кровоизлияния, артериальной гипертензии, гипотиреоза, повышения АСТ и АЛТ, сыпи и протеинурии оставалась ниже порогового значения 0,15 для каждого препарата. Доля нейтропении ≥ 3-й степени при использовании сунитиниба составила 0,26 [95 % ДИ: 0,17–0,39], при этом доля тяжелой нейтропении — 0,01 [95 % ДИ: 0,01–0,21]. У пациентов, принимавших данный препарат, отмечены серьезные внутричерепные кровоизлияния, доля которых составила 0,10 [95 % ДИ: 0,03–0,28]. Использование сорафениба ассоциировано с серьезной анемией и лимфопенией — 0,13 [95 % ДИ: 0,06–0,26] и 0,13 [95 % ДИ: 0,05–0,31] соответственно [7]. Более высокая частота несерьезных гематологических НЯ была отмечена у пациентов, получавших пазопаниб (доля лейкопении — 0,22 [95 % ДИ: 0,14–0,35], доля тромбоцитопении — 0,28 [95 % ДИ: 0,18–0,41]) и сорафениб (доля лейкопении — 0,23 [95 % ДИ: 0,07–0,54], доля тромбоцитопении — 0,24 [95 % ДИ: 0,13–0,40]) по сравнению с сунитинибом (доля лейкопении — 0,03 [95 % ДИ: 0,01–0,21], доля тромбоцитопении — 0,02 [95 % ДИ: 0,01–0,22]) и ленватинибом (доля лейкопении — 0,01 [95 % ДИ: 0,01–0,12], доля тромбоцитопении — 0,09 [95 % ДИ: 0,04–0,20]) [7]. В то же время было показано, что доля несерьезной нейтропении при использовании сунитиниба составила 0,24 [95 % ДИ: 0,12–0,43]. Применение ленватиниба ассоциировано с более высокой частотой встречаемости несерьезной артериальной гипертензии (0,36 [95 % ДИ: 0,25–0,50) [7].

Доля серьезных и несерьезных НЯ, реализовавшихся при использовании антиангиогенных препаратов в сочетании с химиотерапией, составила 0,51 [95 % ДИ: 0,32–0,69] и 0,90 [95 % ДИ: 0,80–0,96] соответственно. Доля серьезных НЯ, возникших вследствие применения ленватиниба в комбинации с химиотерапией, составила 0,74 [95 % ДИ: 0,58–0,86] (одно исследование) и 0,48 [95 % ДИ: 0,29–0,68] в случаях использования бевацизумаба (тринадцать исследований). Комбинация бевацизумаба и химиотерапии была ассоциирована с несерьезными НЯ, наблюдавшимися в 89 % случаев [95 % ДИ: 0,77–0,95], тогда как единственное исследование, в котором изучалась эффективность и безопасность комбинации ленватиниба и химиотерапии, продемонстрировало то, что у всех пациентов встречалось одно несерьезное НЯ. Между исследованиями, результаты которых сообщали о серьезных и несерьезных НЯ при использовании бевацизумаба в комбинации с химиотерапией, обнаружена высокая гетерогенность [7]. Схема противоопухолевой лекарственной терапии, включавшая сочетание бевацизумаба, винкристина и ифосфамида, ассоциирована с большей долей серьезных НЯ (0,93; 95 % ДИ: 0,84–0,98) [7]. Продемонстрирована высокая гетерогенность в отношении доли несерьезных НЯ для таких комбинаций, как бевацизумаб + иринотекан + темозоломид (три исследования) и бевацизумаб + темозоломид (два исследования), что объясняется отличающимися дозами указанных противоопухолевых агентов в разных исследованиях [7, 18, 20, 36].

Зону особого интереса представляли ситуации использования антиангиогенных препаратов с другими противоопухолевыми агентами, отличными от стандартной химиотерапии. В частности, комбинация бевацизумаба, сорафениба и циклофосфамида продемонстрировала гематологическую токсичность ≥ 3-й степени: лейкопению, доля которой составила 0,46 [95 % ДИ: 0,27–0,65]; лимфопению — 0,71 [95 % ДИ: 0,51–0,85]; нейтропению — 0,29 [95 % ДИ: 0,15–0,50]; тромбоци-

топению — 0,13 [95 % ДИ: 0,04–0,31] и анемию — 0,13 [95 % ДИ: 0,04–0,31]. Кроме того, терапия данными комбинаторными партнерами сопровождалась негематологическими НЯ ≥ 3 степени — протеинурией, доля которой составила 0,08 [95 % ДИ: 0,02–0,26] и артериальной гипертензией (0,17 [95 % ДИ: 0,07–0,36]) [26]. Комбинация бевацизумаба с эверолимусом также сопровождалась гематологической токсичностью ≥ 3-й степени: лимфопенией (0,27 [95 % ДИ: 0,10–0,52]), нейтропенией и тромбоцитопенией (0,13 [95 % ДИ: 0,03–0,37]) [29].

Результаты обзора A. Spini и соавторов продемонстрировали более высокую долю серьезных НЯ на фоне монотерапии ленватинибом и сунитинибом [7]. Кроме того, исследователи показали, что желудочно-кишечные и гематологические события представляли собой наиболее распространенные НЯ у пациентов, получавших антиангиогенные препараты в монорежиме. При этом частота и тяжесть миелосупрессии варьировали в зависимости от антиангиогенных препаратов и их антикиназной селективности (для ленватиниба отмечена низкая доля гематологических НЯ). Авторы данного исследования указали на то, что у педиатрических пациентов, получавших ленватиниб, отмечалась высокая доля несерьезного гипотиреоза (0,47 ДИ 95 %: 0,34–0,60) [7]. Среди сердечно-сосудистых событий на фоне приема противоопухолевых антиангиогенных препаратов наиболее часто встречалась артериальная гипертензия [25, 37]. При этом доля серьезных тромбоэмболических событий и внутричерепных кровоизлияний составила менее 5 % для каждого агента вышеуказанной группы, за исключением сунитиниба (0,10 ДИ 95 %: 0,17–0,40) [7]. A. Spini и соавторы отметили, что в одно из двух исследований по оценке серьезных НЯ при использовании данного препарата включались пациенты с эпендимомой — интракраниальной опухолью, которую следует рассматривать в качестве фактора, способного повлиять на возникновение внутричерепных кровоизлияний [7].

В 2020 году A. Mascolo и соавторы опубликовали отчеты о безопасности отдельных случаев при использовании противоопухолевых агентов «вне инструкции» у детей и подростков на основе данных системы спонтанных сообщений фармаконадзора в Италии (регион Кампания) [38]. Восемнадцать индивидуальных отчетов о безопасности (7,6 %) из 236 были отнесены к случаям применения лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией. Большинство побочных реакций на лекарственные препараты, применявшиеся «вне инструкции», охарактеризованы как несерьезные (11; 61,1 %). Остальные ситуации, сопровождавшиеся реализацией нежелательных явлений, были представлены «серьезными клинически значимыми состояниями» (3; 16,7 %), «серьезными состояниями, потребовавшими госпитализации» (2; 11,1 %) и «серьезными угрозами для жизни» (2; 11,1 %). Во всех случаях возникновения побочных реакций на лекарственные препараты, применявшиеся «вне инструкции», сообщалось о положительных исходах, классифицированных как выздоровление (7; 38,9 %) или улучшение состояния (11; 61,1 %). Нежелательные явления, развившиеся предположительно вследствие использования противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией, были представлены диареей, нейтропенией, тошнотой, пирексией и рвотой. Среднее время до возникновения побочных реакций составило 11 дней [38].

В 11 (61,1 %) из 18 индивидуальных отчетов о безопасности отмечены лекарственные взаимодействия. Подавляющее большинство (n = 9) указанных ситуаций представляло собой взаимодействие между химиотерапевтическими препаратами и сопровождалось такими явлениями, как тошнота, боль в животе, рвота, гипертермия, запор, кашель, пневмония, нейтропения, лихорадка, септический шок и мукозит. В одном индивидуальном отчете о безопасности взаимодействие между бортезомибом и винкристином коррелировало с началом нейротоксичности. Также в ряде отчетов отражено взаимодействие между противоопухолевым агентом и другим лекарственным препаратом. Четыре отчета содержали информацию о взаимодействии между этопозидом и флуконазолом с развитием желудочно-кишечных нежелательных явлений (рвота, запор, мукозит, диарея и боль в животе), гипертермией и септическим шоком, а один — о взаимодействии между сульфаметоксазолом/триметопримом и метотрексатом, сопровождавшемся стоматитом [38]. Изучив индивидуальные отчеты о безопасности при использовании противоопухолевых агентов «вне инструкции» у детей и подростков, авторы данного исследования сделали выводы о присутствии феномена занижения отчетности, который является основным ограничением в фармаконадзоре [38].

По мнению A. A. Eaton и соавторов, возможность применения лекарственных препаратов «вне инструкции» сохраняет независимость онкологов в отношении реализации индивидуального подхода к пациентам, а также позволяет накапливать реальные данные об эффективности и безопасности подобных назначений и делает новые препараты доступными для лечения ЗНО, включая новообразования, имеющие ограниченные терапевтические возможности [39]. Однако использование противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией может иметь негативные последствия, особенно в тех ситуациях, когда соотношение риска и пользы препарата недостаточно изучено. Проблема НЯ, реализовавшихся вследствие указанной причины, имеет особое значение у пожилых пациентов, учитывая недостаточную представленность этой группы больных в клинических исследованиях [39].

В 2016 году A. A. Eaton и соавторы опубликовали результаты исследования, в котором оценили распространенность и безопасность применения лекарственных препаратов «вне инструкции» у пожилых пациенток с раком молочной железы. В данной работе изучались результаты использования противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией, как основанные на рекомендациях Руководства NCCN по клинической практике в области онкологии (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)),

так и не поддерживаемые ими. Авторы использовали базу данных SEER-Medicare (база данных, содержащая информацию о пациентах со злокачественными новообразованиями, получающих медицинскую помощь по программе Medicare в Соединенных Штатах Америки; SEER — программа национального мониторинга рака в Соединенных Штатах Америки Surveillance, Epidemiology and End Results — наблюдение, эпидемиология и результаты) и включали женщин, у которых впервые диагностирован первичный рак молочной железы в период с 2000 по 2007 год.

Исследователи оценивали частоту госпитализаций и случаи оказания неотложной помощи, сопоставляя их с химиотерапевтическими агентами, которые использовались в соответствии с инструкцией или «вне инструкции», но в соответствии с рекомендациями NCCN, либо «вне инструкции» и не в соответствии с рекомендациями NCCN. Было показано, что только в 25 % случаев химиотерапевтические препараты применялись в соответствии с инструкцией, тогда как в 64 % — «вне инструкции», но в соответствии с рекомендациями NCCN, и в 11 % — «вне инструкции» и не в соответствии с рекомендациями NCCN. При этом госпитализация или обращение в отделение неотложной помощи отмечены в 32 % (95 % ДИ: 29–34) случаев использования цитостатиков «вне инструкции» и не в соответствии с рекомендациями NCCN, по сравнению с 27 % (95 % ДИ: 25–29) в когорте применения химиотерапевтических агентов «вне инструкции», но в соответствии с рекомендациями NCCN, и 25 % (95 % ДИ: 22–27) в группе пациентов, получавших лечение препаратами в соответствии с инструкцией ($p < 0{,}0001$).

Несмотря на то что использование цитостатиков в рамках зарегистрированных показаний было ассоциировано с самым низким уровнем событий, наличие IV стадии рака молочной железы у пациенток данной группы продемонстрировало наибольший показатель госпитализаций или госпитализаций в отделение неотложной помощи ($p = 0{,}241$). Авторы исследования полагают, что отсутствие строгого научного контроля, сопровождающего использование препарата «вне инструкции» без доказательной поддержки, приводит увеличению токсичности и является маркером неоптимального лечения [39]. Кроме того, исследователи обозначили предположение об увеличении частоты применения противоопухолевых агентов «вне инструкции» с наличием доказательной базы. В связи с этим, по мнению A. A. Eaton и соавторов, понимание последствий и безопасности подобных назначений будет иметь решающее значение [39].

Мониторинг безопасности противоопухолевой лекарственной терапии «вне инструкции»

Мониторинг безопасности использования лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией можно осуществлять с помощью нескольких методов, описанных G. J. Dal Pan: спонтанные сообщения, наблюдательные фармакоэпидемиологические исследования, регистры, базы данных фармаконадзора и клинические исследования [40]. Любой из этих подходов способствует сбору значительного объема научных данных для улучшения безопасной практики применения противоопухолевых агентов «вне инструкции» [40].

По мнению C. M. Rusz и соавторов, тщательный мониторинг побочных эффектов, связанных с использованием лекарственных препаратов «вне инструкции», является приоритетной задачей [41].

T. Eguale и соавторы считают, что врачи и представители медицинских организаций обязаны осознавать масштаб проблемы и активно участвовать в пропаганде осторожного назначения лекарственных препаратов «вне инструкции» без убедительных научных доказательств. Электронные медицинские карты должны быть разработаны таким образом, чтобы обеспечить возможность постмаркетингового наблюдения за показаниями к назначению терапии и результатами лечения с целью мониторинга безопасности использования лекарств не в соответствии с инструкцией [42].

ВЫВОДЫ

1. Применение противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции», особенно без убедительных научных доказательств, является фактором риска реализации НЯ.
2. Систематический учет и тщательный мониторинг НЯ, связанных с использованием лекарственных препаратов «вне инструкции», представляет собой приоритетное направление организации здравоохранения и работы в условиях реальной клинической практики.
3. Создание системы унифицированного учета применения лекарственной терапии «вне инструкции» в онкологии и создание крупных баз данных (на базах учреждений с возможностью объединения полученных сведений на уровне округов, областей, регионов и страны) позволит аккумулировать значительный объем информации о безопасности и эффективности подобного подхода. Реализация этой концепции будет способствовать формированию прогнозируемого характера лечения и управляемому профилю его токсических эффектов.
4. Распространенное применение противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» у всех категорий пациентов с ЗНО, включая особые когорты (пожилые, беременные, дети), способствует инициации исследований реальной клинической практики для регистрации новых показаний и укрепления доказательной базы в случаях невозможности внесения новых данных в инструкции по медицинскому применению.
5. Наличие убедительной доказательной базы при использовании противоопухолевых агентов «вне инструкции», потенциально ассоциированное с превышением ожидаемой пользы над рисками, лежит в основе оправданного назначения указанной группы препаратов не в соответствии с инструкцией.
6. Изучение причин применения лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии, а также иссле-

дование спектра и тяжести НЯ, возникших вследствие реализации данных назначений, позволит получить детальную информацию о безопасности использования противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией у пациентов со злокачественными новообразованиями на разных этапах лечения опухолевого процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Scher K.S., Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. J Clin Oncol. 2012;30(17):2036–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.6727

2 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

3 Переверзев А.П., Лепахин В.К. Современный взгляд на проблему применения ЛС с нарушением предписаний инструкции. Медицинский совет 2013;(4-1):110–1. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-4-110-111

4 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

5 Lee D.P., Skolnik J.M., Adamson P.C. Pediatric phase I trials in oncology: an analysis of study conduct efficiency. J Clin Oncol. 2005;23(33):8431–41. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.1568

6 Aguilera D., Mazewski C., Fangusaro J., MacDonald T.J., McNall-Knapp R.Y., Hayes L.L., et al. Response to bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in children with relapsed medulloblastoma: a multi-institutional experience. Childs Nerv Syst. 2013;29(4):589–96. DOI: 10.1007/s00381-012-2013-4

7 Spini A., Ciccone V., Rosellini P., Ziche M., Lucenteforte E., Salvo F., et al. Safety of anti-angiogenic drugs in pediatric patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Cancers (Basel). 2022;14(21):5315. DOI: 10.3390/cancers14215315

8 Kalra M., Heath J.A., Kellie S.J., Dalla Pozza L., Stevens M.M., Swamy S., et al. Confirmation of bevacizumab activity, and maintenance of efficacy in retreatment after subsequent relapse, in pediatric low-grade glioma. J Pediatr Hematol Oncol. 2015;37(6):e341–6. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000371

9 Calò P., Pianton N., Basle A., Vasiljevic A., Barritault M., Beuriat P.A., et al. Bevacizumab as single agent in children and teenagers with optic pathway glioma. Cancers (Basel). 2023;15(4):1036. DOI: 10.3390/cancers15041036

10 Green K., Panagopoulou P., D'Arco F., O'Hare P., Bowman R., Walters B., et al. A nationwide evaluation of bevacizumab-based treatments in pediatric low-grade glioma in the UK: Safety, efficacy, visual morbidity, and outcomes. Neuro Oncol. 2023;25(4):774–85. DOI: 10.1093/neuonc/noac223

11 Bennebroek C.A.M., van Zwol J., Porro G.L., Oostenbrink R., Dittrich A.T.M., Groot A.L.W., et al. Impact of bevacizumab on visual function, tumor size, and toxicity in pediatric progressive optic pathway glioma: a retrospective nationwide multicentre study. Cancers (Basel). 2022;14(24):6087. DOI: 10.3390/cancers14246087

12 Cenna R., Basiricò M., Berchialla P., Bertorello N., Cagnazzo C., et al. Off-label and compassionate use of targeted anticancer therapies: The experience of an Italian pediatric cancer center. Pediatr Blood Cancer. 2023;70(3):e30148. DOI: 10.1002/pbc.30148

13 de Marcellus C., Tauziède-Espariat A., Cuinet A., Pasqualini C., Robert M.P., Beccaria K., et al. The role of irinotecan-bevacizumab as rescue regimen in children with low-grade gliomas: a retrospective nationwide study in 72 patients. J Neurooncol. 2022;157(2):355–64. DOI: 10.1007/s11060-022-03970-4

14 El-Khouly F.E., Veldhuijzen van Zanten S.E.M., Jansen M.H.A., Bakker D.P., Sanchez Aliaga E., Hendrikse N.H., et al. A phase I/II study of bevacizumab, irinotecan and erlotinib in children with progressive diffuse intrinsic pontine glioma. J Neurooncol. 2021;153(2):263–71. DOI: 10.1007/s11060-021-03763-1

15 Su J.M., Murray J.C., McNall-Knapp R.Y., Bowers D.C., Shah S., Adesina A.M., et al. A phase 2 study of valproic acid and radiation, followed by maintenance valproic acid and bevacizumab in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma or high-grade glioma. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(6):e28283. DOI: 10.1002/pbc.28283

16 Crotty E.E., Leary S.E.S., Geyer J.R., Olson J.M., Millard N.E., Sato A.A., et al. Children with DIPG and high-grade glioma treated with temozolomide, irinotecan, and bevacizumab: the Seattle Children's Hospital experience. J Neurooncol. 2020;148(3):607–17. DOI: 10.1007/s11060-020-03558-w

17 Zhukova N., Rajagopal R., Lam A., Coleman L., Shipman P., Walwyn T., et al. Use of bevacizumab as a single agent or in adjunct with traditional chemotherapy regimens in children with unresectable or progressive low-grade glioma. Cancer Med. 2019;8(1):40–50. DOI: 10.1002/cam4.1799

18 Metts J., Harrington B., Salman E., Bradfield S.M., Flanary J., Mosha M., et al. A phase I study of irinotecan and temozolomide with bevacizumab in children with recurrent/refractory central nervous system tumors. Childs Nerv Syst. 2022;38(5):919–28. DOI: 10.1007/s00381-022-05479-7

19 Schiavetti A., Varrasso G., Mollace M.G., Dominici C., Ferrara E., Papoff P., et al. Bevacizumab-containing regimen in relapsed/progressed brain tumors: a single-institution experience. Childs Nerv Syst. 2019;35(6):1007–12. DOI: 10.1007/s00381-019-04117-z

20 Levy A.S., Krailo M., Chi S., Villaluna D., Springer L., Williams-Hughes C., et al. Temozolomide with irinotecan versus temozolomide, irinotecan plus bevacizumab for recurrent medulloblastoma of childhood: Report of a COG randomized Phase II screening trial. Pediatr Blood Cancer. 2021;68(8):e29031. DOI: 10.1002/pbc.29031

21 Gaspar N., Campbell-Hewson Q., Gallego Melcon S., Locatelli F., Venkatramani R., Hecker-Nolting S., et al. Phase I/II study of single-agent lenvatinib in children and adolescents with refractory or relapsed solid malignancies and young adults with osteosarcoma (ITCC-050) . ESMO Open. 2021;6(5):100250. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100250

22 Gaspar N., Venkatramani R., Hecker-Nolting S., Melcon S.G., Locatelli F., Bautista F., et al. Lenvatinib with etoposide plus ifosfamide in patients with refractory or relapsed osteosarcoma (ITCC-050): a multicentre, open-label, multicohort, phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2021;22(9):1312–21. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00387-9

23 Mascarenhas L., Chi Y.Y., Hingorani P., Anderson J.R., Lyden E.R., Rodeberg D.A., et al. Randomized phase II trial of bevacizumab or temsirolimus in combination with chemotherapy for first relapse rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol. 2019;37(31):2866–74. DOI: 10.1200/JCO.19.00576

24 Russo I., Di Paolo V., Crocoli A., Mastronuzzi A., Serra A., Di Paolo P.L., et al. A chart review on the feasibility and safety of the vincristine irinotecan pazopanib (VIPaz) association in children and adolescents with resistant or relapsed sarcomas. Front Oncol. 2020;10:1228. DOI: 10.3389/fonc.2020.01228

25 Weiss A.R., Chen Y.L., Scharschmidt T.J., Chi Y.Y., Tian J., Black J.O., et al. Pathological response in children and adults with large unresected intermediate-grade or high-grade soft tissue sarcoma receiving preoperative chemoradiotherapy with or without pazopanib (ARST1321): a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21(8):1110–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30325-9

26 Federico S.M., Caldwell K.J., McCarville M.B., Daryani V.M., Stewart C.F., Mao S., et al. Phase I expansion cohort to evaluate the combination of bevacizumab, sorafenib and low-dose cyclophosphamide in children and young adults with refractory or recurrent solid tumours. Eur J Cancer. 2020;132:35–42. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.03.010

27 Geoerger B., Morland B., Jiménez I., Frappaz D., Pearson A.D.J., Vassal G., et al. Phase 1 dose-escalation and pharmacokinetic study of regorafenib in paediatric patients with recurrent or refractory solid malignancies. Eur J Cancer. 2021;153:142–52. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.05.023

28 Meany H.J., Widemann B.C., Hinds P.S., Bagatell R., Shusterman S., Stern E., et al. Phase 1 study of sorafenib and irinotecan in pediatric patients with relapsed or refractory solid tumors. Pediatr Blood Cancer. 2021;68(11):e29282. DOI: 10.1002/pbc.29282

29 Santana V.M., Sahr N., Tatevossian R.G., Jia S., Campagne O., Sykes A., et al. A phase 1 trial of everolimus and bevacizumab in children with recurrent solid tumors. Cancer. 2020;126(8):1749–57. DOI: 10.1002/cncr.32722

30 Inaba H., Panetta J.C., Pounds S.B., Wang L., Li L., Navid F., et al. Sorafenib population pharmacokinetics and skin toxicities in children and adolescents with refractory/relapsed leukemia or solid tumor malignancies. Clin Cancer Res. 2019;25(24):7320–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0470

31 Glod J., Arnaldez F.I., Wiener L., Spencer M., Killian J.K., Meltzer P., et al. A phase II trial of vandetanib in children and adults with succinate

dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumor. Clin Cancer Res. 2019;25(21):6302–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0986

32 Verschuur A.C., Bajčiová V., Mascarenhas L., Khosravan R., Lin X., Ingrosso A., et al. Sunitinib in pediatric patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: results from a phase I/II trial. Cancer Chemother Pharmacol. 2019;84(1):41–50. DOI: 10.1007/s00280-019-03814-5

33 Keino D., Yokosuka T., Hirose A., Sakurai Y., Nakamura W., Fujita S., et al. Pilot study of the combination of sorafenib and fractionated irinotecan in pediatric relapse/refractory hepatic cancer (FINEX pilot study). Pediatr Blood Cancer. 2020;67(11):e28655. DOI: 10.1002/pbc.28655

34 Kraft I.L., Akshintala S., Zhu Y., Lei H., Derse-Anthony C., Dombi E., et al. Outcomes of children and adolescents with advanced hereditary medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib. clin cancer res. 2018;24(4):753–65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2101

35 Raciborska A., Bilska K. Sorafenib in patients with progressed and refractory bone tumors. Med Oncol. 2018;35(10):126. DOI: 10.1007/s12032-018-1180-x

36 Modak S., Kushner B.H., Basu E., Roberts S.S., Cheung N.K. Combination of bevacizumab, irinotecan, and temozolomide for refractory or relapsed neuroblastoma: Results of a phase II study. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(8):10.1002/pbc.26448. DOI: 10.1002/pbc.26448

37 Wetmore C., Daryani V.M., Billups C.A., Boyett J.M., Leary S., Tanos R., et al. Phase II evaluation of sunitinib in the treatment of recurrent or refractory high-grade glioma or ependymoma in children: a children's Oncology Group Study ACNS1021. Cancer Med. 2016;5(7):1416–24. DOI: 10.1002/cam4.713

38 Mascolo A., Scavone C., Bertini M., Brusco S., Punzo F., Pota E., et al. Safety of anticancer agents used in children: a focus on their off-label use through data from the spontaneous reporting system. Front Pharmacol. 2020;11:621. DOI: 10.3389/fphar.2020.00621

39 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

40 Dal Pan G.J. Monitoring the safety of medicines used off-label. Clin Pharmacol Ther. 2012;91:787–95. DOI: 10.1038/clpt.2012.24

41 Rusz C.M., Ősz B.E., Jîtcă 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

42 Eguale T., Buckeridge D.L., Verma A., Winslade N.E., Benedetti A., Hanley J.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

REFERENCES

1 Scher K.S., Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. J Clin Oncol. 2012;30(17):2036–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.6727

2 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

3 Pereverzev A.P., Lepakhin V.K. Violation of prescription instructions: a viewpoint of a contemporary. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2013;(4-1):110–9 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2013-4-110-111

4 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

5 Lee D.P., Skolnik J.M., Adamson P.C. Pediatric phase I trials in oncology: an analysis of study conduct efficiency. J Clin Oncol. 2005;23(33):8431–41. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.1568

6 Aguilera D., Mazewski C., Fangusaro J., MacDonald T.J., McNall-Knapp R.Y., Hayes L.L., et al. Response to bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in children with relapsed medulloblastoma: a multi-institutional experience. Childs Nerv Syst. 2013;29(4):589–96. DOI: 10.1007/s00381-012-2013-4

7 Spini A., Ciccone V., Rosellini P., Ziche M., Lucenteforte E., Salvo F., et al. Safety of anti-angiogenic drugs in pediatric patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Cancers (Basel). 2022;14(21):5315. DOI: 10.3390/cancers14215315

8 Kalra M., Heath J.A., Kellie S.J., Dalla Pozza L., Stevens M.M., Swamy S., et al. Confirmation of bevacizumab activity, and maintenance of efficacy in retreatment after subsequent relapse, in pediatric low-grade glioma. J Pediatr Hematol Oncol. 2015;37(6):e341–6. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000371

9 Calò P., Pianton N., Basle A., Vasiljevic A., Barritault M., Beuriat P.A., et al. Bevacizumab as single agent in children and teenagers with optic pathway glioma. Cancers (Basel). 2023;15(4):1036. DOI: 10.3390/cancers15041036

10 Green K., Panagopoulou P., D'Arco F., O'Hare P., Bowman R., Walters B., et al. A nationwide evaluation of bevacizumab-based treatments in pediatric low-grade glioma in the UK: Safety, efficacy, visual morbidity, and outcomes. Neuro Oncol. 2023;25(4):774–85. DOI: 10.1093/neuonc/noac223

11 Bennebroek C.A.M., van Zwol J., Porro G.L., Oostenbrink R., Dittrich A.T.M., Groot A.L.W., et al. Impact of bevacizumab on visual function, tumor size, and toxicity in pediatric progressive optic pathway glioma: a retrospective nationwide multicentre study. Cancers (Basel). 2022;14(24):6087. DOI: 10.3390/cancers14246087

12 Cenna R., Basiricò M., Berchialla P., Bertorello N., Cagnazzo C., et al. Off-label and compassionate use of targeted anticancer therapies: The experience of an Italian pediatric cancer center. Pediatr Blood Cancer. 2023;70(3):e30148. DOI: 10.1002/pbc.30148

13 de Marcellus C., Tauziède-Espariat A., Cuinet A., Pasqualini C., Robert M.P., Beccaria K., et al. The role of irinotecan-bevacizumab as rescue regimen in children with low-grade gliomas: a retrospective nationwide study in 72 patients. J Neurooncol. 2022;157(2):355–64. DOI: 10.1007/s11060-022-03970-4

14 El-Khouly F.E., Veldhuijzen van Zanten S.E.M., Jansen M.H.A., Bakker D.P., Sanchez Aliaga E., Hendrikse N.H., et al. A phase I/II study of bevacizumab, irinotecan and erlotinib in children with progressive diffuse intrinsic pontine glioma. J Neurooncol. 2021;153(2):263–71. DOI: 10.1007/s11060-021-03763-1

15 Su J.M., Murray J.C., McNall-Knapp R.Y., Bowers D.C., Shah S., Adesina A.M., et al. A phase 2 study of valproic acid and radiation, followed by maintenance valproic acid and bevacizumab in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma or high-grade glioma. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(6):e28283. DOI: 10.1002/pbc.28283

16 Crotty E.E., Leary S.E.S., Geyer J.R., Olson J.M., Millard N.E., Sato A.A., et al. Children with DIPG and high-grade glioma treated with temozolomide, irinotecan, and bevacizumab: the Seattle Children's Hospital experience. J Neurooncol. 2020;148(3):607–17. DOI: 10.1007/s11060-020-03558-w

17 Zhukova N., Rajagopal R., Lam A., Coleman L., Shipman P., Walwyn T., et al. Use of bevacizumab as a single agent or in adjunct with traditional chemotherapy regimens in children with unresectable or progressive low-grade glioma. Cancer Med. 2019;8(1):40–50. DOI: 10.1002/cam4.1799

18 Metts J., Harrington B., Salman E., Bradfield S.M., Flanary J., Mosha M., et al. A phase I study of irinotecan and temozolomide with bevacizumab in children with recurrent/refractory central nervous system tumors. Childs Nerv Syst. 2022;38(5):919–28. DOI: 10.1007/s00381-022-05479-7

19 Schiavetti A., Varrasso G., Mollace M.G., Dominici C., Ferrara E., Papoff P., et al. Bevacizumab-containing regimen in relapsed/progressed brain tumors: a single-institution experience. Childs Nerv Syst. 2019;35(6):1007–12. DOI: 10.1007/s00381-019-04117-z

20 Levy A.S., Krailo M., Chi S., Villaluna D., Springer L., Williams-Hughes C., et al. Temozolomide with irinotecan versus temozolomide, irinotecan plus bevacizumab for recurrent medulloblastoma of childhood: Report of a COG randomized Phase II screening trial. Pediatr Blood Cancer. 2021;68(8):e29031. DOI: 10.1002/pbc.29031

21 Gaspar N., Campbell-Hewson Q., Gallego Melcon S., Locatelli F., Venkatramani R., Hecker-Nolting S., et al. Phase I/II study of single-agent lenvatinib in children and adolescents with refractory or relapsed solid malignancies and young adults with osteosarcoma (ITCC-050) . ESMO Open. 2021;6(5):100250. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100250

22 Gaspar N., Venkatramani R., Hecker-Nolting S., Melcon S.G., Locatelli F., Bautista F., et al. Lenvatinib with etoposide plus ifosfamide in patients with refractory or relapsed osteosarcoma (ITCC-050): a multicentre, open-label, multicohort, phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2021;22(9):1312–21. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00387-9

23 Mascarenhas L., Chi Y.Y., Hingorani P., Anderson J.R., Lyden E.R., Rodeberg D.A., et al. Randomized phase II trial of bevacizumab or temsirolimus in combination with chemotherapy for first relapse rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol. 2019;37(31):2866–74. DOI: 10.1200/JCO.19.00576

24 Russo I., Di Paolo V., Crocoli A., Mastronuzzi A., Serra A., Di Paolo P.L., et al. A chart review on the feasibility and safety of the vincristine

irinotecan pazopanib (VIPaz) association in children and adolescents with resistant or relapsed sarcomas. Front Oncol. 2020;10:1228. DOI: 10.3389/fonc.2020.01228

25 Weiss A.R., Chen Y.L., Scharschmidt T.J., Chi Y.Y., Tian J., Black J.O., et al. Pathological response in children and adults with large unresected intermediate-grade or high-grade soft tissue sarcoma receiving preoperative chemoradiotherapy with or without pazopanib (ARST1321): a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21(8):1110–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30325-9

26 Federico S.M., Caldwell K.J., McCarville M.B., Daryani V.M., Stewart C.F., Mao S., et al. Phase I expansion cohort to evaluate the combination of bevacizumab, sorafenib and low-dose cyclophosphamide in children and young adults with refractory or recurrent solid tumours. Eur J Cancer. 2020;132:35–42. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.03.010

27 Geoerger B., Morland B., Jiménez I., Frappaz D., Pearson A.D.J., Vassal G., et al. Phase 1 dose-escalation and pharmacokinetic study of regorafenib in paediatric patients with recurrent or refractory solid malignancies. Eur J Cancer. 2021;153:142–52. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.05.023

28 Meany H.J., Widemann B.C., Hinds P.S., Bagatell R., Shusterman S., Stern E., et al. Phase 1 study of sorafenib and irinotecan in pediatric patients with relapsed or refractory solid tumors. Pediatr Blood Cancer. 2021;68(11):e29282. DOI: 10.1002/pbc.29282

29 Santana V.M., Sahr N., Tatevossian R.G., Jia S., Campagne O., Sykes A., et al. A phase 1 trial of everolimus and bevacizumab in children with recurrent solid tumors. Cancer. 2020;126(8):1749–57. DOI: 10.1002/cncr.32722

30 Inaba H., Panetta J.C., Pounds S.B., Wang L., Li L., Navid F., et al. Sorafenib population pharmacokinetics and skin toxicities in children and adolescents with refractory/relapsed leukemia or solid tumor malignancies. Clin Cancer Res. 2019;25(24):7320–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0470

31 Glod J., Arnaldez F.I., Wiener L., Spencer M., Killian J.K., Meltzer P., et al. A phase II trial of vandetanib in children and adults with succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumor. Clin Cancer Res. 2019;25(21):6302–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0986

32 Verschuur A.C., Bajčiová V., Mascarenhas L., Khosravan R., Lin X., Ingrosso A., et al. Sunitinib in pediatric patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: results from a phase I/II trial. Cancer Chemother Pharmacol. 2019;84(1):41–50. DOI: 10.1007/s00280-019-03814-5

33 Keino D., Yokosuka T., Hirose A., Sakurai Y., Nakamura W., Fujita S., et al. Pilot study of the combination of sorafenib and fractionated irinotecan in pediatric relapse/refractory hepatic cancer (FINEX pilot study). Pediatr Blood Cancer. 2020;67(11):e28655. DOI: 10.1002/pbc.28655

34 Kraft I.L., Akshintala S., Zhu Y., Lei H., Derse-Anthony C., Dombi E., et al. Outcomes of children and adolescents with advanced hereditary medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib. clin cancer res. 2018;24(4):753–65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2101

35 Raciborska A., Bilska K. Sorafenib in patients with progressed and refractory bone tumors. Med Oncol. 2018;35(10):126. DOI: 10.1007/s12032-018-1180-x

36 Modak S., Kushner B.H., Basu E., Roberts S.S., Cheung N.K. Combination of bevacizumab, irinotecan, and temozolomide for refractory or relapsed neuroblastoma: Results of a phase II study. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(8):10.1002/pbc.26448. DOI: 10.1002/pbc.26448

37 Wetmore C., Daryani V.M., Billups C.A., Boyett J.M., Leary S., Tanos R., et al. Phase II evaluation of sunitinib in the treatment of recurrent or refractory high-grade glioma or ependymoma in children: a children's Oncology Group Study ACNS1021. Cancer Med. 2016;5(7):1416–24. DOI: 10.1002/cam4.713

38 Mascolo A., Scavone C., Bertini M., Brusco S., Punzo F., Pota E., et al. Safety of anticancer agents used in children: a focus on their off-label use through data from the spontaneous reporting system. Front Pharmacol. 2020;11:621. DOI: 10.3389/fphar.2020.00621

39 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

40 Dal Pan G.J. Monitoring the safety of medicines used off-label. Clin Pharmacol Ther. 2012;91:787–95. DOI: 10.1038/clpt.2012.24

41 Rusz C.M., Ősz B.E., Jîtcă 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

42 Eguale T., Buckeridge D.L., Verma A., Winslade N.E., Benedetti A., Hanley J.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