

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-2-151-158>



## Эффективность применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии

Е.В. Карабина<sup>1,2\*</sup>, Д.Д. Сакаева<sup>2,3</sup>, О.Н. Липатов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тулский областной клинический онкологический диспансер, Россия, Тула

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

<sup>3</sup>Клинический госпиталь «Мать и дитя», Россия, Республика Башкортостан, Уфа

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

### Аннотация

Применение противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» широко распространено в современной онкологии. Потенциальные преимущества подобных назначений ассоциированы с превышением ожидаемой клинической пользы над рисками возникновения осложнений. Использование противоопухолевых лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией демонстрирует разную эффективность этого подхода в зависимости типа злокачественного новообразования, от причин назначения указанных агентов и от их принадлежности к той или иной фармакологической группе. В ряде ситуаций клиническая польза от применения лекарственных препаратов «вне инструкции» выглядит более убедительно, чем при наличии официально зарегистрированных показаний. В настоящее время можно с уверенностью констатировать рутинный характер назначения «старых» зарегистрированных противоопухолевых лекарственных препаратов, использующихся в повседневной клинической практике. Однако в инструкциях по медицинскому применению к ним не отражен весь спектр показаний, для которых имеются убедительные доказательства безопасности и эффективности. Наблюдающийся сдвиг парадигмы в сторону воздействия на молекулярные мишени и применения иммунотерапии при различных локализациях злокачественных новообразований способен оказать влияние на увеличение количества использования указанных агентов «вне инструкции». Отсутствие вариантов лечения при редких формах злокачественных новообразований и при исчерпанности возможностей зарегистрированной терапии является ведущей причиной назначения таргетных препаратов не в соответствии с инструкцией на основе выявленных молекулярно-генетических нарушений. Зачастую в подобных случаях концепция прецизионной терапии реализуется путем применения агентов, клиническая эффективность которых подтверждается данными с низким уровнем доказательности или с отсутствием каких-либо доказательств. Изучение эффективности использования противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией необходимо для систематизации информации и выработки алгоритмов принятия решений о назначении указанных препаратов в рутинной клинической практике.

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

**Для цитирования:** Карабина Е.В., Сакаева Д.Д., Липатов О.Н. Применение противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(2):151–158. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-151-158>

**Карабина Елена Владимировна** — отделение противоопухолевой лекарственной терапии, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, [orcid.org/0000-0001-6062-5318](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0002-8867-504X)

## Efficacy of Off-Label Use of Anticancer Drugs in Oncology

**Elena V. Karabina** — Anticancer Drug Therapy Unit, 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

*Elena V. Karabina<sup>1,2\*</sup>, Dina D. Sakaeva<sup>2,3</sup>, Oleg N. Lipatov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Tula Regional Clinical Oncology Dispensary, Tula, Russian Federation

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>3</sup> Mother and Child Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

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

### Abstract

The off-label use of anticancer drugs is widespread in modern oncology. The potential advantages of such prescriptions are associated with exceeding the expected clinical benefits over the risks of complications. The off-label use of anticancer drugs demonstrates the inconsistent efficacy of this approach depending on the type of malignancy, the reasons for prescribing these agents and their belonging to a particular pharmacological group. In a number of situations, the clinical benefits of off-label drugs are more convincing than in case of authorized indications. Currently, prescribing the “old” registered anticancer drugs, used in everyday clinical practice, is seen routine. However, labeling does not reflect the full range of indications with strong evidence of safety and efficacy. The paradigm shift toward molecularly targeted therapy and immunotherapy in various malignancies may increase the off-label use of the specified agents. Lack of treatment options for rare forms of malignancies and exhaustion of the possibilities for registered therapy are the major reasons for off-label prescribing targeted drugs based on the identified molecular genetic disorders. In such cases, the concept of precision therapy is often implemented by using agents, the clinical efficacy of which is confirmed by data with a low level of evidence or with no evidence. Studying the effectiveness of the off-label use of anticancer agents is necessary to systematize information and develop algorithms for making decisions about the prescription of these drugs in routine clinical practice.

**Keywords:** off-label use of drugs, malignancy, anticancer drug therapy, oncology, efficacy of off-label use

**For citation:** Karabina E.V., Sakaeva D.D., Lipatov O.N. Efficacy of off-label use of anticancer drugs in oncology. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(2):151–158. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-151-158>

## ВВЕДЕНИЕ

Применение противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» широко распространено в современной онкологии [1–7]. Потенциальные преимущества подобных назначений ассоциированы с превышением ожидаемой клинической пользы над рисками возникновения осложнений. Весьма ожидаемо то, что эффективность применения противоопухолевых лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией в онкологии будет отличаться в зависимости вида злокачественного новообразования (ЗНО), от причин назначения указанных агентов и от их принадлежности к той или иной фармакологической группе. S. Vin и соавторы полагают, что использование лекарственных препаратов «вне инструкции» получит большее распространение по мере повышения доступности противоопухолевых агентов, особенно таргетной терапии и ингибиторов иммунных контрольных точек [8].

### **Доказательства эффективности применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии**

В настоящее время можно с уверенностью констатировать рутинный характер назначения «старых» зарегистрированных противоопухолевых лекарственных препаратов, используемых в повседневной клинической практике. Однако в инструкциях по медицинскому применению к ним не отражен весь спектр показаний, для которых имеются убедительные доказательства безопасности и эффективности [9, 10]. В качестве примера E.G.E. de Vries и соавторы приводят противоопухолевый препарат оксалиплатин, широко используемый при раке желудка и поджелудочной железы, который лицензирован Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration (FDA)) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency (EMA)) только для лечения колоректального рака [9]. Назначение данного препарата в составе комбинированных схем терапии у пациентов с локализованными и распространенными карциномами поджелудочной железы, а также с распространенными формами рака желудка поддерживается результатами рандомизированных клинических исследований III фазы [11–14]. Парадокс ситуации заключается в том, что в ряде случаев выигрыш от использования лекарственного препарата вне зарегистрированных показаний выглядит более убедительно, чем при наличии официально зарегистрированного показания. Например, на территории Российской Федерации лекарственный препарат эрлотиниб зарегистрирован по показанию «Первая линия терапии местно-распространенного или метастатического рака поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином». В основу данного регистрационного показания легли результаты рандомизированного исследования III фазы Национального института рака Канады, опубликованные в 2007 году [15]. Медиана

общей выживаемости (ОВ) в группе пациентов, получавших комбинацию эрлотиниба и гемцитабина, составила 6,24 месяца по сравнению с 5,91 месяца в когорте больных, лечение которых проводилось гемцитабином в монорежиме (отношение рисков (ОР) 0,82 (95% ДИ, 0,69–0,99;  $P = 0,038$ , с поправкой на факторы стратификации) [15]. Таким образом, разница в показателях медианы ОВ составила 11 дней. Очевидно то, что описанные результаты препятствовали внесению данной комбинации как в зарубежные, так и в отечественные клинические и практические рекомендации [16–19]. Неэффективность эрлотиниба при местно-распространенном раке поджелудочной железы, продемонстрированная в исследовании LAP07, также явилась дополнительным аргументом против использования данного препарата при метастатической форме этого заболевания [18, 20].

Экспертами Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology (ESMO)) был обозначен перечень противоопухолевых агентов, применение которых не соответствует зарегистрированным показаниям, несмотря на наличие доказательств высокого уровня [21]. В отношении большинства из 17 рассмотренных противоопухолевых препаратов, широко используемых не в соответствии с инструкцией, при шести онкологических заболеваниях (ЗНО молочной железы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, женской половой системы, органов головы и шеи и грудной клетки) эксперты отметили высокий уровень доказательности и высокие баллы по шкале величины клинической пользы ESMO (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)) [21].

Kurzrock и соавторы, проведя углубленный анализ 44 нестандартных показаний, перечисленных в Руководстве NCCN по клинической практике в области онкологии (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>)), отметили, что 14 из них были одобрены FDA и/или подтверждены данными рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [22]. Кроме того, 13 показаний имели незначительные отличия от инструкций, одобренных FDA ( $n = 8$ ), либо фактически им соответствовали ( $n = 5$ ). Семь показаний «вне инструкции», имевшихся в NCCN, были основаны на данных, не относящихся к РКИ, демонстрирующих значительную эффективность (частота ответа  $> 50\%$ ). Из 17 оставшихся показаний, не соответствующих инструкциям, 8 относились к показаниям, обуславливающим назначение лекарственных препаратов при редких типах ЗНО и при ЗНО с ограниченным количеством доступных вариантов лечения (медиана частоты ответа = 43%). Позже 2 показания были удалены из рекомендаций NCCN, поскольку стали доступны новые методы лечения с лучшей эффективностью и/или безопасностью [22].

В 2022 году V.A. Upadhyay и соавторы опубликовали результаты когортного исследования, в котором проводилась количественная оценка использования таргетной терапии «вне инструкции» [23]. Среди

46712 пациентов, получавших данный метод лечения, выявлено 119 случаев использования вышеуказанной группы препаратов не в соответствии с инструкцией. Средняя продолжительность таргетной терапии «вне инструкции» составила 3,58 месяца, а общая выживаемость пролеченных пациентов — 7,59 месяца. По состоянию на июнь 2020 года 37 пациентов (31,1%) лечились более 6 месяцев, 23 пациента (19,3%) прожили  $\geq 2$  лет и 13 пациентов все еще получали терапию [23]. В 2020 году М. Lim и соавторами опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования, проводившегося на базе Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center (Harvard Medical School, Boston, MA, USA) с 2007 по 2017 год [24]. В исследование включались пациенты моложе 30 лет на момент постановки диагноза, которым назначалась противоопухолевая таргетная терапия «вне инструкции». Средняя продолжительность применения препаратов не в соответствии с инструкцией составила 99 дней (от 1 до 3412 дней). Медиана продолжительности использования девяти агентов превысила 100 дней. В 15% (80 из 544) случаев применения противоопухолевых препаратов «вне инструкции» продемонстрирован полный ответ. Указанный результат зафиксирован в 19% (49/255) случаев лечения моноклональными антителами, в 11% (31/289) — при терапии малыми молекулами и в 12% (20/174) случаев использования противоопухолевых агентов без цитостатиков. На момент завершения исследования у 14 пациентов продолжалась таргетная терапия «вне инструкции» препаратами из группы малых молекул. Наиболее частой причиной прекращения лечения противоопухолевыми агентами не в соответствии с инструкцией явилось прогрессирование заболевания (46% случаев). Завершение терапии по указанной причине произошло в 39% случаев применения моноклональных антител и в 52% случаев использования малых молекул. Авторы данной работы отметили несколько противоопухолевых препаратов, применявшихся на протяжении длительного времени: бевацизумаб, сорафениб, талидомид. Бевацизумаб использовался в среднем 169 дней [24]. Несколько исследований показали эффективность и безопасность указанного агента при рецидивирующей медуллобластоме и глиоме у детей [25–32], что, вероятно, объясняет высокую распространенность его использования «вне инструкции» у этой категории пациентов с ЗНО центральной нервной системы (ЦНС) [24].

А. М. Schmitt и соавторы, изучая характеристики и выживаемость пациентов с доступом и без доступа к запланированному назначению противоопухолевых агентов «вне инструкции» в трех крупных онкологических центрах Швейцарии (с января 2015 по июль 2018 г.), указали на то, что у больных, имевших доступ к терапии не в соответствии с инструкцией ( $n = 381$ ), общая выживаемость составила 31,1 месяца (95% ДИ 21,6–41,4), тогда как у пациентов без указанного доступа — 8,7 месяца (95% ДИ 5,1–22,3) [33]. При этом исследователи отметили значительные отличия характеристик указанных групп пациентов. Из 3046 больных

с ЗНО у 519 (17%) запланировано использование противоопухолевых препаратов «вне инструкции»: в качестве терапии первой линии у 51% ( $n = 264$ ) и второй линии у 31% ( $n = 162$ ). Доступ к терапии не в соответствии с инструкцией имели 389 (75%) пациентов. Указанная категория больных по сравнению с пациентами без доступа к лечению была в среднем на 4,9 года моложе (95% ДИ от 1,9 до 7,9 года,  $p = 0,002$ ) и имела лучший общий прогноз по данным Прогностической шкалы Глазго (Glasgow prognostic score (GPS)) (51% с GPS против 39%; ОР 1,62 (95% ДИ 1,01–2,59)). Кроме того, больные с доступом к применению противоопухолевых агентов «вне инструкции» реже имели солидные ЗНО (62% против 71%; ОР 0,66 (95% ДИ 0,41–1,05)) и распространенные стадии (53% против 70%; ОР 0,48 (95% ДИ 0,30–0,75)). Для данных пациентов был характерен менее предлеченный статус (53% против 43%; ОР 1,55 (95% ДИ 1,01–2,39)) и более частое использование адьювантной/неоадьювантной терапии (14% против 5%; ОР 3,39 (95% ДИ 1,45–9,93)).

Авторы не исключают влияние на общую выживаемость других факторов, не учтенных в этой работе (общее состояние; группы препаратов; тип ЗНО). При этом исследователи отмечают существенную разницу в выживаемости пациентов с доступом и без доступа к запланированному назначению противоопухолевых агентов «вне инструкции» по сравнению со скромной дельтой выигрыша по общей выживаемости от применения новых противоопухолевых препаратов согласно результатам клинических исследований [34–37]. Тем не менее при анализе выживаемости пациентов с доступом и без доступа к запланированному назначению противоопухолевых агентов «вне инструкции», получавших паллиативное лечение или первую линию системной терапии, различия в данном показателе сохранялись [33]. Исследователями было отмечено, что почти половина пациентов, не имевших доступа к предполагаемому использованию препаратов не в соответствии с инструкцией, не получали никакого другого лечения после того, как их запрос на возмещение был отклонен, причем для каждого второго назначение этих лекарств планировалось в качестве терапии первой линии. Из 519 пациентов 9% не получали лечения вследствие отказа страховой медицинской организации в возмещении расходов. Авторы исследования, предполагая наличие влияния решений страховщиков на тактику лечения пациентов, констатируют отсутствие информации в отношении воздействия данной проблемы на результаты лечения больных [33].

Ценность полученных А. М. Schmitt и соавторами данных заключается в том, что исследователи не проводили скрининг фактического лечения препаратами «вне инструкции», как в предыдущих исследованиях [1, 2, 38], а запрашивали информацию, касающуюся возмещения затрат на применение противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией со стороны лечащего врача [33]. Этот подход позволил зафиксировать все ситуации, в которых онколог или гематолог планировали подобные назначения, и, как следствие,



предоставил возможность получить более подробное представление о роли применения терапии «вне инструкции» в структуре онкологической помощи [33]. Кроме того, в указанном исследовании отмечено преобладание запланированного назначения терапии не в соответствии с инструкцией у пациентов, не имеющих прогнозируемую короткую продолжительность жизни, и исчерпанных утвержденных вариантов лечения [33]. По мнению A. M. Schmitt и соавторов, одной из причин раннего назначения противоопухолевых лекарственных препаратов off-label являлся факт появления новых данных о пользе того или иного лекарственного препарата (например, публикация результатов клинических испытаний в рецензируемых журналах) при условии ожидания официального одобрения. В данном исследовании 41 % наиболее часто запрашиваемых назначений по незарегистрированным показаниям были одобрены Швейцарским органом по надзору за лекарственными препаратами и медицинскими изделиями (Swissmedic) в течение следующих 3 лет [33]. Авторы считают, что аналогичные исследования целесообразно проводить в других системах здравоохранения для получения дополнительной информации о роли и безопасности назначения противоопухолевых лекарственных препаратов off-label в онкологии [33].

#### **Доказательства эффективности применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в прецизионной онкологии**

Наблюдающийся в настоящее время сдвиг парадигмы в сторону воздействия на молекулярные мишени и применения иммунотерапии при различных локализациях ЗНО способен оказать влияние на увеличение количества использования указанных агентов «вне инструкции». Отсутствие вариантов лечения при редких формах ЗНО и при исчерпанности возможностей зарегистрированной терапии является ведущей причиной назначения таргетных препаратов не в соответствии с инструкцией на основе выявленных молекулярно-генетических нарушений. Зачастую в подобных случаях концепция прецизионной терапии реализуется путем применения агентов, клиническая эффективность которых подтверждается данными с низким уровнем доказательности или с отсутствием каких-либо доказательств.

По мнению S. B. van Waalwijk van Doorn-Khosrovani и соавторов, сбор данных и получение доказательств эффективности применения лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией представляют собой сложные задачи вне клинических испытаний [39]. Небольшое количество пациентов, имеющих определенную генетическую aberrацию в конкретном типе опухоли, создает объективные сложности для проведения рандомизированных клинических исследований [39].

В 2022 году R. Hoefflin и соавторы опубликовали результаты четырехлетнего опыта работы одного из первых в Европе советов по молекулярным опухолям (Molecular Tumor Board (MTB)) в Многопрофильном

онкологическом центре Фрайбурга (Германия) [40]. Исследователи сообщили о том, что прецизионная онкология в эпоху доступного расширенного генетического и фенотипического профилирования опухолей эффективна для небольшой доли пациентов с поздними стадиями ЗНО. В это ретроспективное одноцентровое исследование включены данные о 488 больных, которым проведены МТВ с февраля 2015 по декабрь 2018 г. Пациентам выполнялась индивидуализированная молекулярная диагностика, назначена молекулярно-направленная терапия, осуществлены оценка приверженности лечению и результаты лечения, включая ОВ. Большинство пациентов имели ЗНО IV стадии (90,6%) и прошли в среднем 2,1 предшествующих линии терапии. Индивидуальные диагностические рекомендации даны 487 больным (99,8%), рекомендация по лечению — в 264 случаях (54,1%), включая молекулярно-направленную терапию 212 пациентам (43,4%). 264 рекомендации по лечению были выполнены у 76 пациентов (28,8%). Средний возраст при первом проведении МТВ составлял 54 года (от 1 до 88 лет). Популяция больных в 47,1% представлена женщинами и в 52,9% — мужчинами. Подавляющее большинство пациентов страдали солидными ЗНО ( $n = 470$ ; 96,5%) в метастатической стадии ( $n = 383$ ; 78,5%). Наиболее часто ЗНО локализовались в нижних отделах желудочно-кишечного тракта ( $n = 68$ ; 13,9%), в поджелудочной железе ( $n = 50$ ; 10,2%) и в ЦНС ( $n = 45$ ; 9,2%). Медиана предыдущих линий терапии составляла 2,1 (диапазон 0–12), включая значительное количество пациентов, ранее получавших интенсивное лечение и имевших более трех предшествующих линий терапии ( $n = 79$ ; 16,2%). Несмотря на отсутствие формальных критериев включения и исключения, направление на МТВ в основном инициировалось по причине прогрессирования на фоне стандартного лечения ( $n = 381$ , 78,1%) или было обусловлено наличием редких форм ЗНО ( $n = 51$ ; 10,5%) [40]. Междисциплинарное обсуждение результатов диагностики привело к формированию рекомендаций по лечению у 264 из 488 пациентов (54,1%). 264 больным было дано 367 назначений, большая часть которых представлена терапевтическими опциями «вне инструкции» ( $n = 248$  из 367; 67,6%). 67 пациентам (18,3%) рекомендовано участие в клинических исследованиях. 52 больным (14,2%) назначено лечение в рамках зарегистрированных показаний. Рекомендованная терапия реализована у 76 из 264 пациентов (28,8%). Среди проведенного лечения «вне инструкции» применялись разные группы противоопухолевых агентов: таргетная терапия в монорежиме — 34,1%; ингибиторы контрольных точек иммунного ответа — 39,2%; комбинированная терапия — 24,4%; химиотерапия — 4,9%; гормональная терапия — 3,9%. Из 76 пациентов, лечение которым проводилось по рекомендациям МТВ, у 19 пациентов наблюдалась стабилизация болезни (25,0%), у 17 зафиксирован частичный ответ (22,4%), а у пяти была достигнута полная ремиссия (6,6%). Частота объективных ответов отмечена у 4,5% (22 из 488 пациентов), тогда как общая частота контроля

над заболеванием составила 8,4% (41 из 488 пациентов). Из 41 пациента с контролем болезни 30 получали лечение не в соответствии с инструкцией (30 из 488; 6,1%). 23 больных получали лечение «вне инструкции» на основании молекулярно-генетического тестирования (23 из 488; 4,7%) [40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение противоопухолевых лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией широко распространено в современной онкологии и демонстрирует разную эффективность этого подхода в зависимости типа злокачественного новообразования, от причин назначения указанных агентов и от их принадлежности к той или иной фармакологической группе. В ряде ситуаций клиническая польза от применения лекарственных препаратов «вне инструкции» выглядит более убедительно, чем при наличии официально зарегистрированных показаний. Необходимо дальнейшее изучение эффективности использования противоопухолевых лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией для систематизации информации и выработки алгоритмов принятия решений о назначении указанных агентов в рутинной клинической практике.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

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

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

**Funding.** This work is not funded.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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
- Joerger M., Schaer-Thuer C., Koeberle D., Matter-Walstra K., Gibbons-Marsico J., Diem S., et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(6):719–25. DOI: 10.1007/s00228-014-1662-5
- 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
- Kurzrock R., Gurski L.A., Carlson R.W., Ettinger D.S., Horwitz S.M., Kumar S.K., 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
- Wei G., Wu M., Zhu H., Han S., Chen J., Zhai C., et al. 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
- Mellor J.D., Van Koeverden P., Yip S.W., Thakerar A., Kirsa S.W., Michael M. Access to anticancer drugs: many evidence-based treatments are off-label and unfunded by the Pharmaceutical Benefits Scheme. *Intern Med J.* 2012;42(11):1224–9. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2012.02751.x
- Kalis J.A., Pence S.J., Mancini R.S., Zuckerman D.S., Ineck J.R. Prevalence of off-label use of oral oncolytics at a community cancer center. *J Oncol Pract.* 2015;11(2):e139–43. DOI: 10.1200/JOP.2014.001354
- 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
- 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
- Rauh S., Mavroudis L., Ntellas P., Gazouli I., Gkoura S., Papadaki A., et al. Old drug, new clinical use, no man's land for the indication: an awareness call from European experts. *ESMO Open.* 2020;5(1):e000615. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000615
- Conroy T., Castan F., Lopez A., Turpin A., Ben Abdelghani M., Wei A.C., et al. Five-year outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(11):1571–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.3829
- Conroy T., Desseigne F., Ychou M., Bouché O., Guimbaud R., Bécouarn Y., et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1011923
- Cunningham D., Starling N., Rao S., Iveson T., Nicolson M., Coxon F., et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(1):36–46. DOI: 10.1056/NEJMoa073149
- Conroy T., Hammel P., Hebbar M., Ben Abdelghani M., Wei A.C., Raoul J.L., et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2395–406. DOI: 10.1056/NEJMoa1809775
- Moore M.J., Goldstein D., Hamm J., Figer A., Hecht J.R., Gallinger S., et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1960–6. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525
- Рак поджелудочной железы: Клинические рекомендации (Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 03/2-3-4 от 12.03.2021). Рубрикатор клинических рекомендаций [Интернет]. М.; 2021. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/355\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/355_4) (дата обращения: 02.05.2023).
- Покатаев И.А., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кулашкин Н.Е., Кучин Д.М., Лядов В.К. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли. 2022;12(3s2-1):530–44. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-530-544
- Ducieux M., Cuhna A.S., Caramella C., Hollebecque A., Burtin P., Goéré D., et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v56–68. DOI: 10.1093/annonc/mdv295
- Pancreatic Adenocarcinoma Version 1.2032. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) [Internet]. Plymouth; 2022. [cited 2023 May 02] Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>
- Hammel P., Huguet F., van Laethem J.L., Goldstein D., Glimelius B., Artru P., et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer treated after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: The LAP07 randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(17):1844–53. DOI: 10.1001/jama.2016.4324
- Zarkavelis G., Amylidi A.L., Verbaanderd C., Cherny N.I., Metaxas Y., de Vries E.G.E., et al. Off-label despite high-level evidence: a clinical practice review of commonly used off-patent cancer medicines. *ESMO Open.* 2023;8(1):100604. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100604
- Kurzrock R., Gurski L.A., Carlson R.W., Ettinger D.S., Horwitz S.M., Kumar S.K., 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 27 Gururangan S, Fangusaro J, Poussaint T.Y., McLendon R.E., Onar-Thomas A., Wu S., et al. Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent low-grade gliomas — a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol*. 2014;16(2):310–7. DOI: 10.1093/neuonc/not154
  - 28 Hwang E.I., Jakacki R.I., Fisher M.J., Kilburn L.B., Horn M., Vezina G., et al. Long-term efficacy and toxicity of bevacizumab-based therapy in children with recurrent low-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(5):776–82. DOI: 10.1002/pbc.24297
  - 29 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
  - 30 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
  - 31 Bennebroek C.A.M., van Zwol J., Porro G.L., Oostenbrink R., Ditttrich 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
  - 32 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
  - 33 Schmitt A.M., Walter M., Herbrand A.K., Jörgler M., Moffa G., Novak U., 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
  - 34 Ladanie A., Schmitt A.M., Speich B., Naudet F., Agarwal A., Pereira T.V., et al. Clinical trial evidence supporting US food and drug administration approval of novel cancer therapies between 2000 and 2016. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2024406. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.24406
  - 35 Salas-Vega S., Iliopoulos O., Mossialos E. Assessment of overall survival, quality of life, and safety benefits associated with new cancer medicines. *JAMA Oncol*. 2017;3:382–90. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.4166
  - 36 Alabaku O., Laffey T.N., Suh K., Li M. Trends in endpoint use in pivotal trials and efficacy for US Food and Drug Administration-approved solid tumor therapies, 1995–2021. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022;28(11):1219–23. DOI: 10.18553/jmcp.2022.28.11.1219
  - 37 He Q., Li Q., Lv F., Kaitin K.I., Shao L. A survey of survival outcomes for targeted cancer drugs approved by the US food and drug administration. *Ther Innov Regul Sci*. 2021;55(4):676–84. DOI: 10.1007/s43441-021-00264-1
  - 38 Conti R.M., Bernstein A.C., Villafior V.M., Schilsky R.L., Rosenthal M.B., Bach P.B. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1134–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.7252
  - 39 van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S.B., Pisters-van Roy A., van Saase L., van der Graaff M., Gijzen J., Sleijfer S., et al. Personalised reimbursement: a risk-sharing model for biomarker-driven treatment of rare subgroups of cancer patients. *Ann Oncol*. 2019;30(5):663–5. DOI: 10.1093/annonc/mdz119
  - 40 Hoefflin R., Lazarou A., Hess M.E., Reiser M., Wehrle J., Metzger P., et al. Transitioning the molecular tumor board from proof of concept to clinical routine: a German single-center analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5):1151. DOI: 10.3390/cancers13051151
  - for off-label use of cancer drugs. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e210380. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0380
  - 4 Kurzrock R., Gurski L.A., Carlson R.W., Ettinger D.S., Horwitz S.M., Kumar S.K., 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
  - 5 Wei G., Wu M., Zhu H., Han S., Chen J., Zhai C., et al. 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
  - 6 Mellor J.D., Van Koeveerden P., Yip S.W., Thakerar A., Kirsa S.W., Michael M. Access to anticancer drugs: many evidence-based treatments are off-label and unfunded by the Pharmaceutical Benefits Scheme. *Intern Med J*. 2012;42(11):1224–9. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2012.02751.x
  - 7 Kalis J.A., Pence S.J., Mancini R.S., Zuckerman D.S., Ineck J.R. Prevalence of off-label use of oral oncolytics at a community cancer center. *J Oncol Pract*. 2015;11(2):e139–43. DOI: 10.1200/JOP.2014.001354
  - 8 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
  - 9 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
  - 10 Rauh S., Mavroeidis L., Ntellas P., Gazouli I., Gkoura S., Papadaki A., et al. Old drug, new clinical use, no man's land for the indication: an awareness call from European experts. *ESMO Open*. 2020;5(1):e000615. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000615
  - 11 Conroy T., Castan F., Lopez A., Turpin A., Ben Abdelghani M., Wei A.C., et al. Five-year outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(11):1571–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.3829
  - 12 Conroy T., Desseigne F., Ychou M., Bouché O., Guimbaud R., Béouarn Y., et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817–25. DOI: 10.1056/NEJMoa111923
  - 13 Cunningham D., Starling N., Rao S., Iveson T., Nicolson M., Coxon F., et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(1):36–46. DOI: 10.1056/NEJMoa073149
  - 14 Conroy T., Hammel P., Hebbbar M., Ben Abdelghani M., Wei A.C., Raoul J.L., et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395–406. DOI: 10.1056/NEJMoa1809775
  - 15 Moore M.J., Goldstein D., Hamm J., Figer A., Hecht J.R., Gallinger S., et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1960–6. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525
  - 16 Pancreatic cancer. Clinical guidelines (approved at a meeting of the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 032-3-4 dated 12.03.2021). The Clinical Guidelines Rubricator [Internet]. Moscow; 2021 [cited 2023 May 02]. Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/355\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/355_4)
  - 17 Pokataev I.A., Gladkov O.A., Zagaynov V.E., Kudashkin N.E., Kuchin D.M., Lyadov V.K. et al. Practice guidelines for medical management of pancreatic cancer. Malignant tumours. 2022;12(3s2-1):530–44 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-530-544
  - 18 Ducreux M., Cuhna A.S., Caramella C., Hollebecque A., Burtin P., Goëré D., et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v56–68. DOI: 10.1093/annonc/mdv295
  - 19 Pancreatic Adenocarcinoma Version 1.2032. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) [Internet]. Plymouth; 2022. [cited 2023 May 02] Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>
  - 20 Hammel P., Hugué F., van Laethem J.L., Goldstein D., Glimelius B., Artru P., et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: The LAP07 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(17):1844–53. DOI: 10.1001/jama.2016.4324
  - 21 Zarkavelis G., Amylidi A.L., Verbaander C., Cherny N.I., Metaxas Y., de Vries E.G.E., et al. Off-label despite high-level evidence: a clinical practice review of commonly used off-patent cancer medicines. *ESMO Open*. 2023;8(1):100604. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100604

## REFERENCES

- 1 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
- 2 Joerger M., Schaer-Thuer C., Koeberle D., Matter-Walstra K., Gibbons-Marsico J., Diem S., et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(6):719–25. DOI: 10.1007/s00228-014-1662-5
- 3 Herbrand A.K., Schmitt A.M., Briel M., Ewald H., Goldkuhle M., Diem S., et al. Association of supporting trial evidence and reimbursement



- 22 Kurzrock R., Gurski L.A., Carlson R.W., Ettinger D.S., Horwitz S.M., Kumar S.K., 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
- 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 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
- 25 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
- 26 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
- 27 Gururangan S., Fangusaro J., Poussaint T.Y., McLendon R.E., Onar-Thomas A., Wu S., et al. Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent low-grade gliomas — a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol.* 2014;16(2):310–7. DOI: 10.1093/neuonc/not154
- 28 Hwang E.I., Jakacki R.I., Fisher M.J., Kilburn L.B., Horn M., Vezina G., et al. Long-term efficacy and toxicity of bevacizumab-based therapy in children with recurrent low-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(5):776–82. DOI: 10.1002/pbc.24297
- 29 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
- 30 Caló 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
- 31 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
- 32 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
- 33 Schmitt A.M., Walter M., Herbrand A.K., Jörger M., Moffa G., Novak U., 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
- 34 Ladanie A., Schmitt A.M., Speich B., Naudet F., Agarwal A., Pereira T.V., et al. Clinical trial evidence supporting US food and drug administration approval of novel cancer therapies between 2000 and 2016. *JAMA Netw Open.* 2020;3(11):e2024406. DOI: 10.1001/jamanetwopen.2020.24406
- 35 Salas-Vega S., Iliopoulos O., Mossialos E. Assessment of overall survival, quality of life, and safety benefits associated with new cancer medicines. *JAMA Oncol.* 2017;3:382–90. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.4166
- 36 Alabaku O., Laffey T.N., Suh K., Li M. Trends in endpoint use in pivotal trials and efficacy for US Food and Drug Administration-approved solid tumor therapies, 1995–2021. *J Manag Care Spec Pharm.* 2022;28(11):1219–23. DOI: 10.18553/jmcp.2022.28.11.1219
- 37 He Q., Li Q., Lv F., Kaitin K.I., Shao L. A survey of survival outcomes for targeted cancer drugs approved by the US food and drug administration. *Ther Innov Regul Sci.* 2021;55(4):676–684. DOI: 10.1007/s43441-021-00264-1
- 38 Conti R.M., Bernstein A.C., Villaflor V.M., Schilsky R.L., Rosenthal M.B., Bach P.B. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol.* 2013;31(9):1134–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.7252
- 39 van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S.B., Pisters-van Roy A., van Saase L., van der Graaff M., Gijzen J., Sleijfer S., et al. Personalised reimbursement: a risk-sharing model for biomarker-driven treatment of rare subgroups of cancer patients. *Ann Oncol.* 2019;30(5):663–5. DOI: 10.1093/annonc/mdz119
- 40 Hoefflin R., Lazarou A., Hess M.E., Reiser M., Wehrle J., Metzger P., et al. Transitioning the molecular tumor board from proof of concept to clinical routine: a German single-center analysis. *Cancers (Basel).* 2021;13(5):1151. DOI: 10.3390/cancers13051151