



Современные проблемы off-label применения лекарственных средств и пути их решения

Радаева К. С. , Мишинова С. А.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Off-label использование лекарственных средств (ЛС) широко распространено в клинической практике. В ответ на возрастающий интерес к данной проблеме, Международное общество фармакоэпидемиологии (International Society for Pharmacoepidemiology; ISPE) разработало новые общие рекомендации по off-label назначению лекарств в клинической практике, подчёркивая важность доказательной медицины и способствуя прозрачности коммуникации между медицинскими работниками и пациентами.

Цель работы — изучить и представить основные тенденции по оптимизации принятия решений об off-label назначении ЛС на основе рекомендаций ISPE (2023 г.).

Результаты. Были выделены 5 основных рекомендаций: поиск убедительных научных доказательств (включая использование данных реальной клинической практики), использование экспертных знаний при оценке и обобщении доказательств, строгая последовательность в формулировании рекомендаций, согласование использования лекарств off-label с исследованиями и укрепление сотрудничества между регуляторами, исследователями, врачами и фармацевтической промышленностью.

Выводы. Решение проблемы off-label использования ЛС требует комплексного подхода. Реализация этих инициатив позволит снизить риски, связанные с off-label применением, получить устойчивые научные доказательства и улучшить качество лечения пациентов.

Ключевые слова: off-label использование лекарственных средств; принятие решений; рекомендации; данные реальной клинической практики; клиническая фармакология; нежелательные лекарственные реакции

Для цитирования: Радаева К. С., Мишинова С. А. Современные проблемы off-label применения лекарственных средств и пути решения. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(1):24-31. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-48>. EDN: APSBCT

Поступила: 13.02.2024. В доработанном виде: 01.03.2024. Принята к печати: 13.03.2024. Опубликовано: 30.03.2024.

Current issues related to the off-label use of drugs and their potential solutions

Kseniia S. Radaeva , Sofya A. Mishinova

First St. Petersburg State Medical University, named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance. Off-label use of medications is a common practice in clinical settings. To address the growing interest in this issue, the International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) has developed new general guidelines for off-label prescribing in clinical practice that emphasize the importance of evidence-based medicine and promote transparent communication between healthcare professionals and patients.

Objective. The aim of this work was to analyze and present key trends for optimizing off-label prescribing decisions based on the ISPE recommendations (2023).

Results. The report highlights five main recommendations: seeking strong scientific evidence, including the use of real-world data; using expert knowledge to evaluate and summarize evidence; developing recommendations with rigorous consistency; aligning the use of off-label medications with research; and strengthening collaboration among regulators, researchers, clinicians, and the pharmaceutical industry.

Conclusions. A comprehensive approach is required to address the problem of off-label use of medicines. Implementation of these initiatives will reduce the risks associated with off-label use, generate sustainable scientific evidence, and improve the quality of patient care.

Keywords: off-label drug use; decision making; recommendations; real-world data; RWD; clinical pharmacology; adverse drug reactions

For citation: Radaeva KS, Mishinova SA. Current issues related to the off-label use of drugs and their potential solutions. *Real-World Data & Evidence*. 2024;4(1):24-31. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-48>. EDN: APSBCT

Received: 13.02.2024. **Revision received:** 01.03.2024. **Accepted:** 13.03.2024. **Published:** 30.03.2024.

Актуальность / Relevance

Off-label назначение лекарственных средств (ЛС) — это практика использования ЛС, в дозах, путях введения или целях, которые не были одобрены регулируемыми органами. Поскольку используемое таким образом лекарство не было достаточно изучено медицинским работникам приходится сопоставлять потенциальную пользу с потенциальным риском при отсутствии достаточной доказательной базы, что в конечном счёте может привести к противоречивости подходов в лечении, помешать усилиям по разработке стандартов и рекомендаций по уходу за пациентами и ограничению доступа к ЛС пациентов, которые действительно нуждаются в их *on-label* применении. Более того, *off-label* использование может иметь юридические последствия и подвергать назначающих лиц потенциальной юридической ответственности [1].

Off-label назначение ЛС затрагивает различные возрастные группы и нозологии и чаще всего встречается в педиатрии, онкологии, гематологии и психиатрии, при лечении критических состояний, также в группу риска входят беременные женщины и лица с орфанными заболеваниями [2]. Такое применение ЛС связано с повышенным риском неблагоприятных лекарственных реакций [3]. При принятии решения о целесообразности *off-label* назначения ЛС крайне важно учитывать все доступные научные данные, как свидетельствующие в пользу, так и против данной практики [4].

Применение ЛС *off-label* не запрещено законодательно и является потенциально полезным при необходимости лечения заболеваний, в отношении которых *off-label* назначение ЛС является единственной доступной опцией [5]. Например, пандемия COVID-19 стала беспрецедентным опытом, подчеркнувшим необходимость развития и утверждения рекомендаций по *off-label* применению ЛС [6]. Так во время пандемии возросшее потребление гидроксихлорохина, использовавшегося вне показаний, привело к ограничению доступа к нему пациентов с системной красной волчанкой, в отношении которых его применяют *on-label* [1].

Off-label подход встречается в 90% назначений ЛС у детей. Эта тенденция вызывает серьёзную озабоченность в связи с потенциальным воздействием «вредных» для детей вспомогательных веществ [7, 8]. Несмотря на многочисленные инициа-

тивы по пропаганде рационального использования ЛС у детей, распространённость таких назначений остаётся высокой [9].

В работе *Balan S. et al.* (2017 г.) авторы сформулировали основные причины, не связанные с нормативно-правовым регулированием, которые приводят к *off-label* назначению ЛС детям [10]. Одна из таких причин — ограниченное количество клинических исследований с участием детей, что приводит к отсутствию научных доказательств безопасности и эффективности лекарств, применение которых может быть потенциально полезно и обосновано в педиатрической практике. Вторая причина — в стремление оправдать предполагаемые ожидания пациентов, их родителей или опекунов врачи прибегают к чрезмерному или *off-label* применению ЛС, основанному только на личном клиническом опыте. Более того неэтичное агрессивное продвижение ЛС со стороны фармацевтических компаний также может способствовать *off-label* назначению. Родители в свою очередь согласны на *off-label* терапию из-за недостатка знаний о назначении лекарств, отчаяние и стремление справиться с болезнью своего ребёнка [10]. Этические и правовые аспекты, связанные с *off-label* применением ЛС в педиатрии, включая предостережения относительно использования с целью профилактики вакцин против COVID-19, подчёркивают сложный характер этой проблемы, особенно в условиях потенциальной нехватки ресурсов, к которой привела пандемия новой коронавирусной инфекции [11]. В своей работе *Lanphier E. и Fyfe S.* (2021 г.) выразили своё беспокойство в отношении потенциального влияния *off-label* применения вакцин в условиях пандемии на общественное здоровье и равенство в отношении доступа к вакцинам, авторы предполагают, что, хотя *off-label* вакцинация может повысить коллективный иммунитет, она может лишить доступа к вакцинации более приоритетных групп среди экономически менее благополучного населения [11]. В целях повышения безопасности и эффективности ЛС в педиатрии Всемирная организация здравоохранения приняла ряд резолюций, подчёркивающих глобальную важность этой проблемы [12].

В одном из ретроспективных исследований, группа исследователей изучила структуру назначений ЛС детям в отделении интенсивной терапии в госпитале, оказывающем высокоспециализиро-

ванную медицинскую помощь. Авторы выявили, что 74,2% пациентов получали хотя бы одно ЛС *off-label*, при этом в структуре всех назначений *off-label* составили 23,8%. Самой уязвимой группой оказались дети в возрасте младше 2 лет, на них приходится наибольшее число назначений *off-label*, самыми частыми ЛС были допамин, пантопразол, витамин K1, фуросемид, диазепам и каптоприл [13].

В другом исследовании *Goedel dos Santos L. et al.* (2023 г.), авторы выявили, что *off-label* терапия составляет 50,7% назначений в отделении интенсивной терапии новорождённых, особенно среди пациентов с низкой массой тела и оценкой по шкале Апгар от 6 до 8 баллов. Самыми часто назначаемыми *off-label* ЛС были ампициллин, гентамицин и фентанил [14].

Off-label использование ЛС так же широко распространено среди взрослых пациентов в онкологии. Часто назначаемыми *off-label* ЛС в данной популяции были карбоплатин, доксорубицин, фторурацил, паклитаксел, доцетаксел, винорельбин, гемцитабин и оксалиплатин [15, 16].

Off-label использование ЛС в отделениях интенсивной терапии для взрослых — сложная и распространённая проблема, которая повышает частоту развития нежелательных лекарственных реакций, так как не ограничивается конкретными классами, а охватывает широкий спектр ЛС, включая противомикробные, седативные и сердечно-сосудистые [17–20].

Среди ЛС, используемых *off-label* в психиатрии лидируют анксиолитики и антидепрессанты: циталопрам и тразодон в качестве монотерапии маниакально-депрессивного психоза, бессонницы и тревоги, соответственно [21–24]. Антипсихотические ЛС часто назначаются для лечения поведенческих и психологических симптомов деменции, несмотря на повышенный риск неблагоприятных событий [23, 24].

Внедрение научно обоснованного подхода к *off-label* назначению ЛС путём создания большего количества качественных данных по профилю безопасности и эффективности ЛС, может потенцировать их разумное потребление [25–27].

Для решения этой задачи Международное общество фармакоэпидемиологии (*англ.* International Society for Pharmacoepidemiology; ISPE) разработало новые общие рекомендации по *off-label* назначению лекарств в клинической практике, подчёркивая важность доказательной медицины и способствуя прозрачности коммуникации между медицинскими работниками и пациентами [28].

Цель / Objective

Цель работы — изучить и представить основные тенденции по оптимизации принятия решений об *off-label* назначении ЛС на основе рекомендаций Международного общества фармакоэпидемиоло-

гии (*англ.* International Society for Pharmacoepidemiology; ISPE) (2023 г.).

Результаты / Results

В мае 2023 г. в журнале “Pharmacoepidemiology and Drug Safety” были опубликованы результаты обзора существующих рекомендаций по *off-label* назначению лекарственных средств, проведённого Международным обществом фармакоэпидемиологии (ISPE) и представлен консенсус по рекомендациям данного общества.

Новые рекомендации были основаны на концепциях и темах, синтезированных из существующих руководств, выявленных в процессе выработки консенсуса с помощью модифицированного процесса Дельфи (см. рис).

Как видно на рисунке, в рекомендациях подчёркивается необходимость всестороннего и постоянного мониторинга *off-label* назначений, включая надлежащее документирование и информирование потребителей ЛС о неблагоприятных событиях. Придерживаясь этих рекомендаций, медицинские работники смогут ориентироваться в сложном ландшафте *off-label* назначений ЛС, что повысит уровень осведомлённости и ответственности, снизит потенциальный вред и улучшит качество оказания медицинской помощи.

Авторы данного консенсуса выделили следующие рекомендации:

1. **Поиск убедительных научных доказательств.** Для повышения эффективности принятия решений об *off-label* назначении ЛС рекомендуется систематическая оценка наилучших имеющихся научных данных, включая данные реальной клинической практики (ДРКП). Это предполагает тщательную оценку клинической эффективности и безопасности ЛС, общих преимуществ и рисков для конкретных групп пациентов и условий оказания медицинской помощи.

2. **Использование экспертных знаний при оценке и обобщении доказательств.** Авторами подчёркивается критическая необходимость наличия соответствующего опыта для обоснования суждений о типах доказательств, их клинической значимости и применимости. Это включает в себя методологический опыт (например, использование подходов доказательной медицины и эпидемиологии), клинический и терапевтический опыт (например, оказание помощи конкретными группами пациентов, в педиатрии, гериатрии, онкологии), а также мнение пациентов и лиц, осуществляющих уход.

3. **Строгая последовательность в формулировании рекомендаций.** Оптимальное принятие терапевтических решений требует соблюдения строгой последовательности в получении важных клинических заключений. Ключевые элементы этой по-



Рис. Процесс синтеза рекомендаций для оптимизации принятия решений об off-label назначении лекарственных средств с помощью Дельфийского метода (переведено и адаптировано из [28])

Figure. The process of synthesis of recommendations for optimizing decision-making on off-label prescribing of drugs using the Delphi method (translated and adapted from [28])

следовательности включают установление минимальных требований к предъявляемым доказательствам для соответствующего off-label применения ЛС, обоснование любого off-label применения ЛС с ограниченной доказательностью на основе предварительно отобранных критериев, соотношение клинических потребностей и рисков off-label терапии, а также признание необходимости совместного принятия решений с пациентами и лицами, осуществляющими уход за пациентом.

4. Согласование использования лекарств off-label с исследованиями. Авторы рекомендуют своевременно проводить как интервенционные, так и наблюдательные исследования ЛС, руководствуясь выявленными пробелами в знаниях и рисками, связанными с off-label терапией. Документ также выступает за рутинную координацию новых или существующих случаев off-label применения лекарств с проспективной оценкой результатов, для получения доказательств на основе ДРКП.

5. Укрепление сотрудничества между регулирующими органами, исследователями, лицами, принимающими клинические решения, и фармацевтической промышленностью. Сотрудничество между заинтересованными сторонами будет способствовать обеспечению строгой последовательности и проактивного контроля за off-label применением ЛС, не препятствуя развитию исследований в этой области, что приведёт к более научно обоснованному использованию ЛС.

Обсуждение / Discussion

Несмотря на растущий интерес медицинского сообщества, единого руководства off-label применения ЛС в настоящее время не разработано, что привело к значительному многообразию off-label drug use в практике различных систем здравоохранения.

Для решения этих проблем крайне важно сотрудничество между медицинскими организациями и регулирующими органами при разработке стандартизированных протоколов, чётких и научно обоснованных рекомендаций. Кроме того, необходимо предпринять усилия по совершенствованию систем пострегистрационного наблюдения и фармаконадзора для выявления любых потенциальных рисков и оценки реальной эффективности off-label применения ЛС. Особое значение обретают данные реальной клинической практики (ДРКП), которые отражают реальный опыт применения ЛС у пациентов и включают данные электронных медицинских карт, данных о медицинских претензиях в страховых компаниях и реестров пациентов [29]. Использование ДРКП в процессах принятия решений, особенно при off-label применения ЛС, привлекло внимание благодаря своему потенциалу, позволяющему получить представление об эффективности и безопасности лечения в реальных клинических условиях [28]. Например, именно на основании ДРКП было доказано отрицательное влияние на исход off-label применения прямых пероральных антикоагулянтов среди пациентов с фибрилляцией

предсердий [30, 31]. ДРКП также помогли выявить предикторы увеличения количества *off-label* назначений, такие как характеристики конкретного ЛС и клинико-демографические данные пациента [32, 33]. ДРКП могут использоваться для мониторинга эффективности мероприятий, направленных на сокращение количества *off-label* назначений, например, внедрение в электронные медицинские карты набор вопросов, что подчёркивает важность пострегистрационных наблюдательных исследований в дополнение к данным, полученным исключительно в ходе клинических исследований [34].

Однако существуют проблемы с определением критериев качества, которым должны соответствовать ДРКП, чтобы быть приемлемыми для принятия решений в рамках нормативно-правового регулирования или рутинной поддержки принятия клинических решений [29]. Несмотря на эти проблемы, существуют рекомендации по поддержке создания, анализа и интерпретации ДРКП для принятия решений различными группами заинтересованных сторон [35, 36]. В том числе трансляция ДРКП за пределы страны, где они были получены, может быть рассмотрена как потенциальная стратегия, открывающая двери к источникам высококачественных данных и снижающая методологические проблемы при использовании локальных ДРКП [37, 38].

В конечном счёте, при согласованных усилиях различных заинтересованных сторон мож-

но создать систему, позволяющую ответственно и этично использовать ЛС *off-label*, особенно в уязвимых популяциях пациентов. Другим важным подходом может быть создание или усиление государственных мер стимулирования фармацевтических компаний к регистрации новых показаний или ранее незарегистрированных путей введения для существующих ЛС; возможность дополнительной патентной защиты продукта на рынке в течение определённого срока, в случаях, когда появляются новые показания для уже зарегистрированных ЛС.

Выводы / Conclusions

Применение ЛС *off-label* часто является неизбежной практикой. Медицинские учреждения, регуляторные органы, медицинские работники, учёные и другие заинтересованные стороны должны работать вместе и проявлять заинтересованность в реализации обсуждаемых инициатив.

Рассмотренный Консенсус Международного общества фармакоэпидемиологии (ISPE) подчёркивает важность исследований реальной клинической практики как перспективного направления получения ценных сведений об условиях и последствиях применения ЛС *off-label*, что необходимо для обоснования принятия клинических решений, разработки политики и нормативного надзора в этой области.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Радаева К. С. — подготовка и редактирование текста, оформление статьи; Мишинова С. А. — редактирование, оформление статьи, критический пересмотр рукописи и утверждение окончательного варианта статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Радаева Ксения Сергеевна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: xenrada@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2121-094X>

РИНЦ SPIN-код: 7529–5352

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The author declares no conflict of interest.

Participation of authors. All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Radaeva KS — text writing and editing; article design; Mishinova SA — editing; article design, critical revision of the manuscript, and approval of the final version of the article.

ABOUT THE AUTHORS

Kseniia S. Radaeva — Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University, named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: xenrada@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2121-094X>

RSCI SPIN-code: 7529–5352

Мишинова Софья Андреевна — ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: milkkasha@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-9692-2370>

РИНЦ SPIN-код: 3719–8737

Sofya A. Mishinova — Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University, named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: milkkasha@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-9692-2370>

RSCI SPIN-code: 3719–8737

Литература/References

1. Мишинова С.А., Журавков А.А., Журавко В.К. Назначение официально не разрешённых к применению лекарственных средств и использование лекарственных средств с нарушением инструкции по применению: фокус на COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2020;(4S):120-129. [Mishinova S.A., Zhuravkov A.A., Zhuravko V.K. Use of unlicensed drugs and off-label drug use: focus on COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(4S):120-129. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-120-129>
2. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Н., 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):667-674. [Martsevich S.Yu., Navasardyan A.N., Komkova N.A. Prescribing medications not in accordance with the official instructions for medical use (off-label). Possible causes, types and consequences. Legal regulation in the Russian Federation. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2017;13(5):667-674.] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674>
3. Shoulders BR, Smithburger PL, Tchen S, Buckley M, Lat I, Kane-Gill SL. Characterization of Guideline Evidence for Off-label Medication Use in the Intensive Care Unit. *Ann Pharmacother*. 2017;51(7):529-542. <https://doi.org/10.1177/1060028017699635>
4. Chansky MC, Price SM, Aikin KJ, O'Donoghue AC. Influence of data disclosures on physician decisions about off-label uses: findings from a qualitative study. *BMC Prim Care*. 2022; 19;23(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12875-022-01666-2>
5. Sweileh WM. Global research publications on systemic use of off-label and unlicensed drugs: A bibliometric analysis (1990-2020). *Int J Risk Saf Med*. 2022;33(1):77-89. <https://doi.org/10.3233/jrs-210012>
6. Alpern JD, Gertner E. Off-Label Therapies for COVID-19-Are We All In This Together? *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):182-184. <https://doi.org/10.1002/cpt.1862>
7. Belayneh A, Tadese E, Molla F. Safety and Biopharmaceutical Challenges of Excipients in Off-Label Pediatric Formulations. *Int J Gen Med*. 2020 Nov 9;13:1051-1066. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s280330>
8. Mei M, Xu H, Wang L, Huang G, Gui Y, Zhang X. Current practice and awareness of pediatric off-label drug use in Shanghai, China — a questionnaire-based study. *BMC Pediatr*. 2019;13;19(1):281. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1664-7>
9. Hwang TJ, Orenstein L, Kesselheim AS, Bourgeois FT. Completion Rate and Reporting of Mandatory Pediatric Postmarketing Studies Under the US Pediatric Research Equity Act. *JAMA Pediatr*. 2019;173(1):68-74. <https://doi.org/10.1001/jama-pediatrics.2018.3416>
10. Balan S, Hassali MA, Mak VSL. Non-regulatory related factors leading to off-label prescribing in children: A concept map. *Res Social Adm Pharm*. 2017;13(6):1219-1221. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2017.05.013>
11. Lanphier E, Fyfe S. Pediatric Off-Label Use of Covid-19 Vaccines: Ethical and Legal Considerations. *Hastings Cent Rep*. 2021;51(6):27-32. <https://doi.org/10.1002/hast.1296>
12. Hafeez M, Bukhari NI, Abbas N, Hussain K, Hussain A, Saleem Z. Use of off-label and unlicensed drugs in pediatric patients: A longitudinal prevalence survey from Lahore, Pakistan. *Trop J Pharm Res* 2019;18(10):2197-2201. <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v18i10.28>
13. Camacho Arroyo MT, Rivas Paterna AB, Meneses Monroy A, Cabrera García L, Blázquez González P, Mancebo Salas N, Rodríguez Leal L, Vargas Castrillón E. Off-label and unlicensed drug use in a pediatric intensive care unit of a tertiary care Spanish hospital. A descriptive study. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(1):e202102550. <https://doi.org/10.5546/aap.2021-02550.eng>

14. Santos LGD, Santos JGD, Iser BM, Kock KS, Bó KD. Prescription of off-label and unlabeled medication for newborns hospitalized in the Intensive Care Unit. *Rev Paul Pediatr.* 2023;15;42:e2023023. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2024/42/2023023>
15. Saiyed MM, Ong PS, Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(3):251-258. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12507>
16. de Almeida Carvalho LM, de Oliveira Saporiti Avelar S, Haslam A, Gill J, Prasad V. Estimation of Percentage of Patients With Fibroblast Growth Factor Receptor Alterations Eligible for Off-label Use of Erdafitinib. *JAMA Netw Open.* 2019;2(11):e1916091. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16091>
17. Moreira LP, Guedes MM, Perraud EB, Peixoto-Junior AA, Francelino EV, Fonteles MF. Use of off-label drugs and the prevalence of adverse reaction to drugs in the adult intensive care unit of a Brazilian public hospital. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde.* 2023;14(1):868. <http://dx.doi.org/10.30968/rbf-hss.2023.141.0868>
18. Chaves EF, Alcântara Neto JM de, Moreira LMP et al. Off-label drug use in an adult intensive care unit of a Brazilian hospital. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2023;58:e20238. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e20238>
19. Raut A, Krishna K, Adake U, Sharma AA, Thomas A, Shah J. Off-label Drug Prescription Pattern and Related Adverse Drug Reactions in the Medical Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(8):872-877. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23909>
20. Barletta JF, Lat I, Micek ST, Cohen H, Olsen KM, Haas CE; Critical Care Pharmacotherapy Trials Network. Off-label use of gastrointestinal medications in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2015;30(4):217-25. <https://doi.org/10.1177/0885066613516574>
21. Bastaki K, El Anbari M, Ghuloum S, Jithesh PV. Prescription Pattern and Off-Label Use of Antipsychotics in a Middle Eastern Population. *Front Pharmacol.* 2021;12:753845. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.753845>
22. Vijay A, Becker JE, Ross JS. Patterns and predictors of off-label prescription of psychiatric drugs. *PLoS One.* 2018;13(7):e0198363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198363>
23. Lapane KL. Reducing Off-Label Antipsychotic Use in Older Adults: Time to Look Beyond the Doors of Nursing Homes. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(6):1055-1057. <https://doi.org/10.1111/jgs.15262>
24. Tjia J, Hunnicutt JN, Herndon L, Blanks CR, Lapane KL, Wehry S. Association of a Communication Training Program With Use of Antipsychotics in Nursing Homes. *JAMA Intern Med.* 2017;177(6):846-853. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0746>
25. Yackey K, Stukus K, Cohen D, Kline D, Zhao S, Stanley R. Off-label Medication Prescribing Patterns in Pediatrics: An Update. *Hosp Pediatr.* 2019;9(3):186-193. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2018-0168>
26. Aamir M, Khan JA, Shakeel F, Shareef R, Shah N. Drug utilization in neonatal setting of Pakistan: focus on unlabeled and off label drug prescribing. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):242. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1211-y>
27. Tefera YG, Gebresilassie BM, Mekuria AB, Abebe TB, Erku DA, Seid N, Beshir HB. Off-label drug use in hospitalized children: a prospective observational study at Gondar University Referral Hospital, Northwestern Ethiopia. *Pharmacol Res Perspect.* 2017;5(2):e00304. <https://doi.org/10.1002/prp2.304>
28. Gazarian M, Horton DB, Carleton B, Kinlaw AC, Bushnell GA, Czaja AS, Durrieu G, Gorman EF, Titievsky L, Zito J, Slaughter JL, dosReis S. Optimizing therapeutic decision-making for off-label medicines use: A scoping review and consensus recommendations for improving practice and research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023;32(11):1200-1222. <https://doi.org/10.1002/pds.5640>
29. Klimek P, Baltic D, Brunner M, Degelsegger-Marquez A, Garhöfer G, Gouya-Lechner G, Herzog A, Jilma B, Kähler S, Mikl V, Mraz B, Ostermann H, Röhl C, Scharinger R, Stamm T, Strassnig M, Wirthumer-Hoche C, Pleiner-Duxneuner J. Quality Criteria for Real-world Data in Pharmaceutical Research and Health Care Decision-making: Austrian Expert Consensus. *JMIR Med Inform.* 2022;10(6):e34204. <https://doi.org/10.2196/34204>
30. Shen NN, Zhang C, Hang Y, Li Z, Kong LC, Wang N, Wang JL, Gu ZC. Real-World Prevalence of Direct Oral Anticoagulant Off-Label Doses in Atrial Fibrillation: An Epidemiological Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:581293. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.581293>
31. Lee SR, Lee YS, Park JS, Cha MJ, Kim TH, Park J, Park JK, Lee JM, Kang KW, Shim J, Uhm JS, Kim J, Kim C, Kim JB, Park HW, Joung B, Choi EK. Label Adherence for Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in a Prospective Cohort of Asian Patients with Atrial Fibrillation. *Yonsei Med J.* 2019;60(3):277-284. <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.3.277>
32. Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Off-label medicine use in pediatric inpatients: a prospective ob-

- servational study at a tertiary care hospital in India. *Int J Pediatr*. 2014;2014:415815. <https://doi.org/10.1155/2014/415815>
33. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1021-6. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.1021>
 34. Osborne V, Layton D, Shakir SA. Implications of off-label use: An example from the final results of an observational cohort study on Intrinsa® (testosterone patch). *Post Reprod Health*. 2014;20(2):48-54. <https://doi.org/10.1177/2053369114535762>
 35. Радаева К.С., Пчелинцев М.В. Анализ подходов FDA по использованию данных электронных медицинских карт и данных о медицинских претензиях для поддержки принятия регуляторных решений. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(3):28-35. [Radaeva K.S., Pchelintsev M.V. Analyzing FDA's approaches to using electronic health record and medical claims data to support regulatory decision making. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(3):28-35. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-39>
 36. Facey KM, Rannanheimo P, Batchelor L, Borchardt M, de Cock J. Real-world evidence to support Payer/HTA decisions about highly innovative technologies in the EU-actions for stakeholders. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020;1-10. <https://doi.org/10.1017/s026646232000063x>
 37. Jaksa A, Arena PJ, Chan KKW, Ben-Joseph RH, Jónsson P, Campbell UB. Transferability of real-world data across borders for regulatory and health technology assessment decision-making. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1073678. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1073678>
 38. Nishioka K, Makimura T, Ishiguro A, Nonaka T, Yamaguchi M, Uyama Y. Evolving Acceptance and Use of RWE for Regulatory Decision Making on the Benefit/Risk Assessment of a Drug in Japan. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(1):35-43. <https://doi.org/10.1002/cpt.2410>