



¹ Тульский областной
клинический
онкологический
диспансер

² Башкирский
государственный
медицинский
университет

³ Клинический
госпиталь
«Мать и дитя»

Причины назначения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» В ОНКОЛОГИИ

Е.В. Карабина^{1, 2}, Д.Д. Сакаева, д.м.н.^{2, 3}, О.Н. Липатов, д.м.н.²

Адрес для переписки: Елена Владимировна Карабина, kev-251@yandex.ru

Для цитирования: Карабина Е.В., Сакаева Д.Д., Липатов О.Н. Причины назначения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (15): 14–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-15-14-17

Интеграция прецизионной диагностики и терапии в рутинную практику онкологов, активное применение ингибиторов иммунных контрольных точек для лечения злокачественных новообразований, совершенствование методов диагностики редких форм злокачественных новообразований потенциально увеличивают риск количества агностического применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции». Существование указанных тенденций в условиях возрастающего числа регистраций новых противоопухолевых агентов и показаний требует активного изучения причин назначения онкологами противоопухолевых лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией. Изучение причин применения лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии позволит получить детальную информацию о целесообразности и безопасности подобных назначений у пациентов со злокачественными новообразованиями на разных этапах лечения опухолевого процесса. Данная статья посвящена осмыслению причин назначения противоопухолевых лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению в онкологии.

Ключевые слова: off-label, противоопухолевая лекарственная терапия, злокачественные новообразования, онкология

Введение

Применение лекарственных препаратов «вне инструкции» (off-label) весьма распространено в онкологии [1–5]. Интеграция прецизионной диагностики и терапии в рутинную практику онкологов, активное применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) для лечения злокачественных новообразований (ЗНО), совершенствование методов диагностики редких форм ЗНО потенциально увеличивают риск количества агностического применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции». Существование указанных тенденций в условиях возрастающего числа регистраций новых противоопухолевых агентов и показаний требует активного изучения причин назначения онкологами противоопухолевых лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией. На основании решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» применение препарата «вне инструкции» представляет собой намеренное применение лекарственного препарата с медицинской целью не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкци-

ей по медицинскому применению [6]. Согласно определению Food and Drug Administration (FDA, Управления по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств, США), «off-label use – это применение по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования, для популяции или по иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной инструкции». В литературе упоминается синоним термина off-label use – an unlabeled use [7].

Причины назначения лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии

На первый взгляд, наиболее очевидными причинами использования противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» у онкологических пациентов являются отсутствие вариантов лечения при редких формах ЗНО и при исчерпанности возможностей зарегистрированной терапии [5, 8–12], а также отсутствие альтернативных опций при противопоказаниях к стандартным методам лечения. Однако в 2021 г. А.К. Herbrand и соавт. показали, что 45% всех запросов по возмещению затрат на применение противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией в Швейцарии касались терапии первой линии и 31% – вто-

рой линии [3]. Подобные смещения в сторону первой линии терапии могут быть объяснены несколькими причинами. Во-первых, в инструкциях по медицинскому применению зарегистрированных лекарственных препаратов зачастую не отражен весь спектр показаний, для которых имеются убедительные доказательства безопасности и эффективности [13]. В качестве примера E.G.E. de Vries и соавт. приводят противоопухолевый препарат оксалиплатин, широко используемый при раке желудка и поджелудочной железы, который лицензирован FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) только для лечения колоректального рака [13]. На 20 ноября 2022 г. в 16 из 21 инструкции по медицинскому применению зарегистрированного на территории Российской Федерации лекарственного препарата оксалиплатин в качестве показаний обозначены: адъювантная терапия рака ободочной кишки III стадии (стадия С по классификации Дьюка) после радикальной резекции первичной опухоли – в комбинации с фторурацилом/кальция фолином; диссеминированный колоректальный рак – в комбинации с фторурацилом/кальция фолином; метастатический колоректальный рак (в качестве терапии первой линии) – в комбинации с фторурацилом/кальция фолином и бевацизумабом; рак яичников (в качестве второй линии терапии); в дозе 85 мг/м² [14].

Исходя из определений off-label use, данных FDA и Советом Евразийской экономической комиссии, применение лекарственного препарата оксалиплатин в РФ при раке пищевода, желудка, поджелудочной железы и ряде других ЗНО, ставшее рутинной практикой на основании актуальных практических и клинических рекомендаций [15, 16], представляет собой ситуацию использования данного агента не в соответствии с инструкцией. Кроме того, применение оксалиплатина в комбинации с фторурацилом/кальция фолином и бевацизумабом после первой линии терапии колоректального рака также относится к ситуации применения указанного препарата не в соответствии с инструкцией. Весьма интересно то, что на сайте Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) две из 18 инструкций по медицинскому применению лекарственного препарата оксалиплатин отличаются перечнем и формулировкой показаний (ЛП-№(000132)-(РГ-RU)-050221 и ЛП-001094-120911)¹ [14]. При этом на основании инструкции лекарственного препарата оксалиплатин ЛП-№(000132)-(РГ-RU)-050221 меняется спектр показаний для назначения данного агента: лечение рака ободочной кишки III стадии после хирургического удаления опухоли; лечение метастатического рака толстой и прямой кишки (колоректального рака); лечение рака яичников у пациенток, у которых терапия другими препаратами не дала эффекта [14]. Указанная формулировка допускает применение оксалиплатина при раке яичников во второй и последующих линиях терапии.

Описанные выше ситуации могут быть связаны с отсутствием у производителя коммерческого стимула легализовать изменения в инструкции по медицинскому применению. Как правило, это происходит вследствие завершения срока действия патента на лекарственное средство при наличии дженериков

или вследствие ограничения мотивации фармацевтических компаний в отношении проведения исследований, касающихся изучения новых показаний, по причине высоких финансовых затрат и недостатка времени на проведение многолетних клинических испытаний при редких вариантах ЗНО.

C. Verbaanderd и соавт. считают, что процесс регистрации новых терапевтических показаний влечет за собой высокую административную нагрузку и значительные затраты, в то время как окупаемость инвестиций для фармацевтической промышленности крайне низка [17].

B. Sahragardjoonegani и соавт. провели интересное исследование, в котором продемонстрировали существенное снижение вероятности добавления новых показаний после выхода на рынок дженериков [18]. За 23-летний период наблюдения (1997–2020) из 197 лекарственных препаратов, которые впоследствии были выведены на рынок в виде дженериков, только у 64 (32%) в инструкции по медицинскому применению было добавлено одно новое показание, у 22 – два показания и у 12 – три или более показаний. Вероятность расширения перечня показаний достигла пика выше 4% между седьмым и восьмым годами до появления дженериков, а затем снизилась почти до нуля через 15 лет после одобрения FDA [18]. Группа лекарственных препаратов, для которых наблюдался выход дженериков, имела в общей сложности 116 новых показаний. Добавление показаний в пострегистрационный период было в наибольшей степени распространено среди препаратов, применявшихся для лечения новообразований [18].

Второй причиной назначений противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в ранних линиях терапии является наличие данных агентов в актуальных рекомендациях по лечению ЗНО. J. Wagner и соавт. сравнили показания 47 лекарственных препаратов, одобренных FDA в период с 2011 по 2015 г. для лечения онкогематологических заболеваний и ЗНО у взрослых, с показаниями препаратов, рекомендованных экспертами Национальной сети по внедрению знаний в области онкологии (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [19]. Исследователи установили, что данные препараты были одобрены FDA по 69 показаниям, тогда как в рекомендациях NCCN фигурировали 113 показаний, среди которых только 69 (61%) соответствовали инструкциям по медицинскому применению (по состоянию на 25 марта 2016 г.) [19].

Через 21 месяц авторы повторно изучили инструкции по медицинскому применению 47 лекарственных препаратов. Согласно результатам этого анализа, шесть из 44 показаний (14%), имевшихся ранее в рекомендациях NCCN и не совпадавших с показаниями FDA, получили одобрение регулятора [10]. Четыре показания из шести одобрены на основе данных рандомизированных контролируемых исследований, два показания – на основе результатов испытаний II фазы, включивших более 50 участников [19]. Кроме того, авторы указали, что только 23% показаний, то есть десять показаний из 44 имевшихся в рекомендациях NCCN и не одобренных FDA, подтверждались данными рандомизированных контролируемых исследований, тогда как остальные 34 не содержали ссылок либо были основаны

¹ На сайте ГРЛС для трех из 21 торговых наименований лекарственного препарата оксалиплатин с регистрационными номерами ЛСР-000614/09-0202209, ЛСР-005403/09 и ЛП-004370 инструкции по медицинскому применению отсутствуют (на 20.11.2022) [14].

на небольших контролируемых испытаниях или отчетах о случаях лечения заболеваний [19].

Вдохновленный этой работой, R. Kurzrock и соавт. провели углубленный повторный анализ 44 нестандартных показаний, перечисленных в Руководстве NCCN по клинической практике в области онкологии (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN Guidelines) [4]. В рекомендациях NCCN из 44 показаний «вне инструкции» 14 были одобрены FDA и/или подтверждены данными рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Кроме того, 13 показаний имели незначительные отличия от инструкций, одобренных FDA ($n = 8$), либо фактически им соответствовали ($n = 5$). Семь показаний «вне инструкции», имевшихся к РКИ, демонстрирующих значительную эффективность (частота ответа $> 50\%$). Из 17 оставшихся показаний, не соответствующих инструкциям, восемь относились к показаниям, обуславливающим назначение лекарственных препаратов при редких видах ЗНО и при ЗНО с небольшим количеством доступных вариантов лечения (медиана частоты ответа – 43%). Позже два показания были удалены из рекомендаций NCCN, поскольку стали доступны новые методы лечения с лучшей эффективностью и/или безопасностью [4]. Отмечено, что мнение лидеров медицинского сообщества, отраженное в профессиональных рекомендациях и научной литературе, оказывает большее влияние на использование лекарственных препаратов, чем инструкция по медицинскому применению [20].

Третья причина раннего назначения противоопухолевых лекарственных препаратов off-label может быть обусловлена появлением многообещающих доказательств эффективности того или иного лекарственного препарата до внесения изменений в инструкцию по его применению (например, опубликованы позитивные результаты рандомизированных исследований, планируется обновление инструкции, которая еще не изменена, при этом новое показание не отражено в актуальных рекомендациях).

A.M. Schmitt и соавт., 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 г. по июль 2018 г.), указали на то, что пембролизумаб в качестве препарата первой линии терапии немелкоклеточного рака легкого был запрошен на возмещение расходов девять раз до регистрации этого показания [21]. Первые данные о преимуществах общей выживаемости при использовании пембролизумаба в терапии первой линии PD-L1-позитивного немелкоклеточного рака легкого по вышеуказанному показанию были опубликованы в октябре 2016 г. [22], а официальное одобрение Швейцарского органа по надзору за лекарственными препаратами и медицинскими изделиями (Swissmedic) получено через шесть месяцев [21].

Четвертая причина назначения противоопухолевых лекарственных препаратов off-label в более ранних линиях терапии ЗНО ассоциирована с шаблонным переносом информации из

инструкции по медицинскому применению оригинального препарата на дженерики. Как правило, инструкции к ним не всегда полностью совпадают. Кроме того, встречаются ситуации, при которых отличаются инструкции по медицинскому применению даже среди дженериков. На 20 ноября 2022 г. только в трех из семи инструкций по медицинскому применению лекарственного препарата эверолимус (форма выпуска – таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 5 мг, 10 мг), зарегистрированных на территории Российской Федерации (РФ), в качестве показаний обозначены: распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии; распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы; гормонозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе в комбинации с ингибитором ароматазы после предшествующей эндокринной терапии; субэпидимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом у пациентов в возрасте старше трех лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли; ангиолипома почки, ассоциированная с туберозным склерозом, не требующая немедленного хирургического вмешательства (ЛП-008130-050522; ЛСР-002260/10-090921; ЛП-006455-100920; ЛП-001690-290322; ЛСР-002260/10-081019) [14]. На сайте ГРЛС две из семи инструкций по медицинскому применению лекарственного препарата эверолимус отличаются перечнем и формулировкой показаний (ЛП-№(000744)-(РГ-РУ)-040522 и ЛП-007051-270521) [14]. Одной из причин как раннего, так и более позднего назначения противоопухолевых агентов «вне инструкции» в онкологии может быть ориентировка врача на класс-эффект того или иного лекарственного препарата. Несмотря на схожий механизм действия, эффективность и безопасность разных препаратов внутри одного класса, показания в инструкциях по медицинскому применению могут отличаться. Попытка проецирования доказанной эффективности одного препарата на результат применения другого препарата с идентичным механизмом действия без доказательной базы может быть сопряжена с высокими рисками для пациента и врача (например, замена бевацизумаба в комбинации FOLFOX на афлиберцепт в той же комбинации; замена ниволумаба во второй линии почечно-клеточного рака на пембролизумаб).

Выводы

Изучение причин применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии позволит получить детальную информацию о целесообразности и безопасности подобных назначений у пациентов со злокачественными новообразованиями на разных этапах лечения опухолевого процесса. ☺

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Литература

1. Joerger M., Schaer-Thuer C., Koeberle D., et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2014; 70 (6): 719–725.

2. Saiyed M.M., Ong P.S., Chew L. Off-Label drug use in oncology: a systematic review. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2017; 42 (3): 251–258.
3. Herbrand A.K., Schmitt A.M., Briel M., et al. Association of supporting trial evidence and reimbursement for off-label use of cancer drugs. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4 (3): e210380.
4. Kurzrock R., Gurski L.A., Carlson R.W., 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): 1647–1652.
5. Wei G., Wu M., Zhu H., et al. Off-label use of antineoplastic drugs to treat malignancies: evidence from China based on a nationwide medical insurance data analysis. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 616453.
6. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No 87 “On approval of the rules of good pharmacovigilance practice of the Eurasian Economic Union” [cited by Jan 08, 2021]. Available: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0087/> (In Russ.) [Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87. Таможенные документы [цитировано 08.01.2021]. Доступно по: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0087/>].
7. The pharma marketing glossary. URL:<http://www.glossary.pharma-mkting.com/offlabel.htm>.
8. Smieliauskas F., Sharma H., Hurley C., et al. State insurance mandates and off-label use of chemotherapy. *Health Econ.* 2018; 27 (1): e55–e70.
9. Herrero Fernandez M., Molina Villaverde R., Arroyo Yustos M., et al. The off-label use of antineoplastics in oncology is limited but has notable scientific support in a university hospital setting. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 1210.
10. Gordon N., Goldstein D.A., Tadmor B., et al. Factors associated with off-label oncology prescriptions: the role of cost and financing in a universal healthcare system. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 754390.
11. Fung A., Yue X., Wagle P.R., et al. Off-label medication use in rare pediatric diseases in the United States. *Intractable Rare Dis. Res.* 2021; 10 (4): 238–245.
12. Lim M., Shulman D.S., Roberts H., et al. Off-label prescribing of targeted anticancer therapy at a large pediatric cancer center. *Cancer Med.* 2020; 9 (18): 6658–6666.
13. de Vries E.G.E., Cherny N.I., Voest E.E. When is off-label off-road? *Ann. Oncol.* 2019; 30 (10): 1536–1538.
14. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>
15. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. <https://rosoncoweб.ru/standarts/RUSSCO/>
16. Академия онкологов России. <https://oncology-association.ru>.
17. Verbaanderd C., Rooman I., Meheus L., et al. On-label or off-label? Overcoming regulatory and financial barriers to bring repurposed medicines to cancer patients. *Front. Pharmacol.* 2020; 31 (10): 1664.
18. Sahragardjoonegani B., Beall R.F., Kesselheim A.S., et al. Repurposing existing drugs for new uses: a cohort study of the frequency of FDA-granted new indication exclusivities since 1997. *J. Pharm. Policy Pract.* 2021; 14 (1): 3.
19. Wagner J., Marquart J., Ruby J., et al. Frequency and level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network guidelines beyond approvals of the US Food and Drug Administration: retrospective observational study. *BMJ.* 2018; 360: k668.
20. 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.
21. Schmitt A.M., Walter M., Herbrand A.K., et al. Characteristics and survival of patients with cancer with intended off-label use – a cohort study. *BMJ Open.* 2022; 12 (5): e060453.
22. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1823–1833.

The Reasons for the Off-Label Use of Antitumor Drugs in Oncology

E.V. Karabina^{1,2}, D.D. Sakaeva, PhD, Prof.^{2,3}, O.N. Lipatov, PhD, Prof.²

¹ Tula Regional Clinical Oncology Center

² Bashkir State Medical University

³ Clinical Hospital “Mother and Child”

Contact person: Elena V. Karabina, kev-251@yandex.ru

The integration of precision diagnostics and therapy into the routine practice of oncologists, the active use of immune checkpoint inhibitors for the treatment of malignant tumors, and the improvement of diagnostic methods for rare forms of malignant tumors potentially increase the risk of the number of agnostic use of “off-label” anticancer drugs.

The existence of these trends in the context of an increasing number of registrations of new antitumor agents and indications requires an active study of the reasons for the prescription of off-label antitumor drugs by oncologists.

The study of the reasons for the use of off-label drugs in oncology will provide detailed information on the feasibility and safety of such prescriptions in patients with malignant tumors at different stages of the treatment of the tumor process. This article is devoted to understanding the reasons for prescribing off-label anticancer drugs in oncology.

Key words: off-label, antitumor drug therapy, malignant tumors, oncology