

Implikacje praktyczne stosowania leków *off label*

# Poza rejestrem



Stosowanie leków *off label* oznacza prowadzenie terapii poza zarejestrowanymi wskazaniami danego środka farmaceutycznego. W wypadku wielu leków, szczególnie o ugruntowanej pozycji w lecznictwie, mających liczne odpowiedniki generyczne, nikt nie zarejestrował niektórych wskazań i często nigdy ich nie rejestruje. Te niezarejestrowane wskazania dotyczą często chorób rzadkich, w przypadku których dostępność do badań klinicznych jest ograniczona, a także dzieci i schorzeń onkologicznych.

Technologie o udowodnionej efektywności klinicznej w niezarejestrowanych wskazaniach często mają liczne dowody naukowe (RCTs, przeglądy systematyczne RCTs, rejestry) i wtedy z punktu widzenia aktualnej wiedzy medycznej ich zastosowanie nazywa się *soft label* (tabela 1.).

Warunkiem terapii w wypadku typowego zastosowania *off label* jest podanie w szczególnych i uzasadnionych medycznie sytuacjach, po wyrażeniu zgody pacjenta, leku niezarejestrowanego oraz bez dowodów naukowych potwierdzających jego skuteczność.

„ Jeśli zastosowanie leku w ramach *off label* jest uzasadnione, tzn. potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko, lekarz ma nie tylko prawo, ale wręcz obowiązek podjąć decyzję o zastosowaniu terapii „

### Deklaracja Helsińska

Zgodnie z treścią pkt. 32 Deklaracji Helsińskiej z 1964 r. (z późn. zm.) „w czasie leczenia pacjenta, w przypadku gdy sprawdzone metody profilaktyki, diagnostyki i leczenia nie istnieją lub są nieskuteczne, lekarza świadomą zgodą pacjenta, musi mieć swobodę zastosowania niepotwierdzonych lub nowych metod profilaktycznych, diagnostycznych i leczniczych, jeśli w jego ocenie mogą one przynieść nadzieję na uratowanie życia, przywrócenie zdrowia lub ulgę w cierpieniu. Tam, gdzie jest to możliwe, metody te powinny stać się przedmio-

tem eksperymentu prowadzonego w celu udowodnienia ich bezpieczeństwa i skuteczności. We wszystkich przypadkach nowe informacje powinny zostać zapisane i gdy to właściwe, opublikowane. Należy przestrzec innych, odpowiednich wskazówek tej deklaracji”.

Oznacza to, że Deklaracja Helsińska rozróżnia:

- 1) **jednostkową decyzję lekarską o niestandardowym leczeniu** w ramach eksperymentalnego użycia leku, mającą ratować życie lub przywrócić zdrowie konkretnemu choremu przy zastosowaniu niepotwierdzonej lub nowej metody leczniczej, dla której wymagana jest jedynie świadoma zgoda chorego (podobnie jak w wypadku uczestnictwa w eksperymencie medycznym);
- 2) **eksperyment medyczny** prowadzony w celu potwierdzenia bezpieczeństwa i skuteczności tej metody, będący przedmiotem oceny komisji bioetycznej.

### Inne reguły

W wypadku ordynowania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi nie można uznać, że zastosowanie znajdują przepisy regulujące zasady przeprowadzania eksperymentu medycznego dotyczącego produktu leczniczego, w tym odpowiednie zapisy rozdziału 4 ustawy z 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry. Eksperyment medyczny, w tym leczniczy, zwany też badaniem klinicznym, wymaga złożenia wniosku zgodnego z wymogami określonymi w rozporządzeniu ministra zdrowia i opieki społecznej z 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powołania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznej (Dz. U. nr 47, poz. 480). W tym wypadku wymaga to również pokrycia kosztów działalności komisji bioetycznej oraz spełnienia wielu innych przepisów prawnych regulujących działalność komisji bioetycznych, przede wszystkim nowelizacji ustawy prawo farmaceutyczne z 2004 r. Co więcej, komisja bioetyczna w świetle cytowanych aktów prawnych ma obowiązek wypowiedzenia się co do wniosków dotyczących oceny eksperymentów medycznych w ciągu 60 dni od daty złożenia kompletnej dokumentacji.

Tabela 1. Stosowanie leków *on label* oraz *off label*

Prawo	Klinika	Stosowanie
<i>on label</i>	<i>on label</i>	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi; badania III fazy, RCT
<i>off label</i>	<i>soft label</i> (są dowody naukowe na ich stosowanie, nie ma rejestracji tych wskazań w ChPL)	poza wskazaniami rejestracyjnymi (nikt nie zarejestrował tych wskazań i często nigdy nie rejestruje!), ale są to technologie o UDOWODNIONEJ efektywności klinicznej, mają często liczne dowody naukowe, liczne RCTs, przeglądy systematyczne RCTs, rejestry itd.
	<i>off label</i>	poza wskazaniami rejestracyjnymi



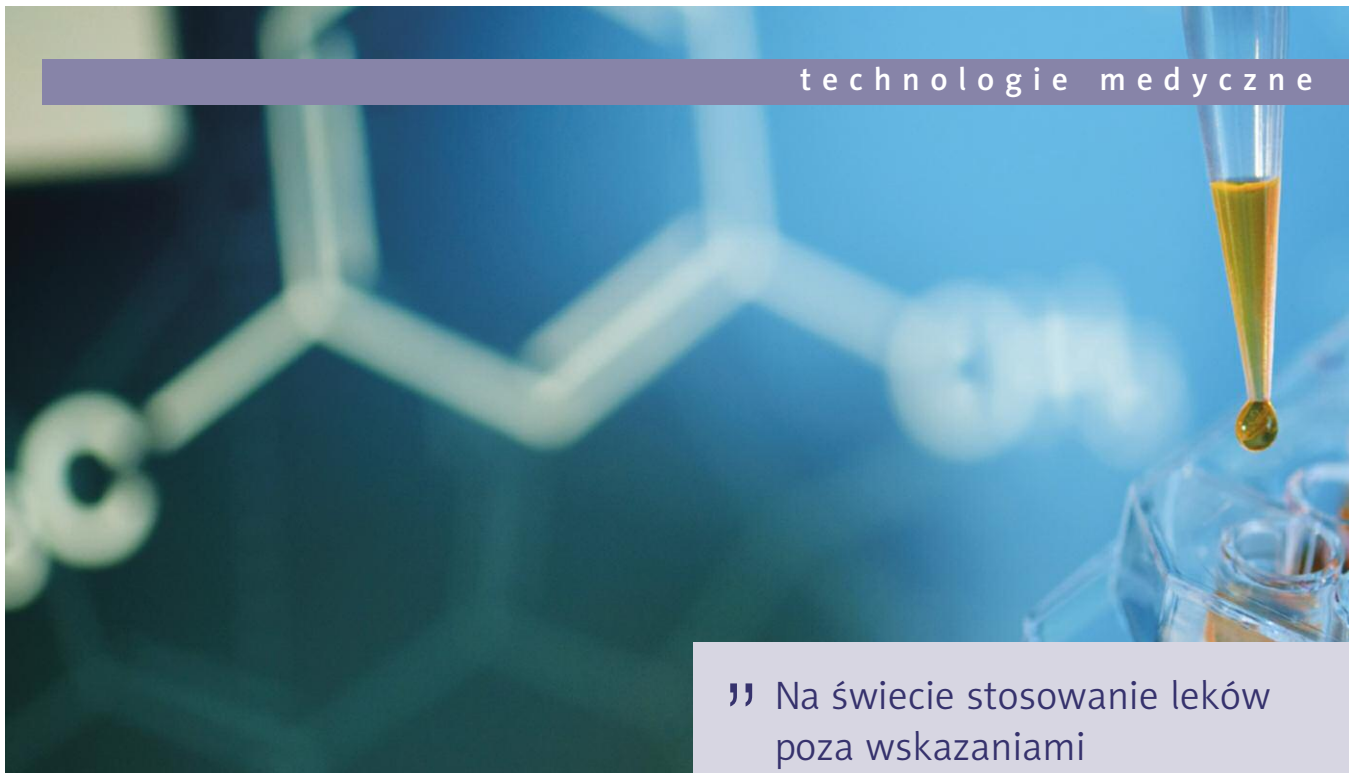


foto: iStockphoto

Czas ten jest konieczny do wnikliwego zapoznania się z wnioskiem, powołania ekspertów z danej dziedziny i do właściwej merytorycznej oceny eksperymentu. W wypadku bezpośredniego zagrożenia chorego dwumiesięczny okres oczekiwania na pozytywną opinię komisji bietycznej może przekreślić jego szanse na uratowanie życia bądź przywrócenia zdrowia, a tym bardziej nie dotyczy i nie może dotyczyć eksperymentalnego użycia leku.

### Opinia ministerstwa

Według stanowiska MZ z 14 grudnia 2006 r., za stosowanie leku zgodne ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej należy uznać zastosowanie, które spełnia jedną z następujących przesłanek:

- 1) terapia jest oparta na produktach leczniczych posiadających odpowiednie wskazania w Charakterystyce Produktu Leczniczego,
- 2) terapia jest oparta na wieloletniej i ugruntowanej praktyce klinicznej, opisananej w aktualnych podręcznikach z dziedziny farmakologii lub danej specjalności medycznej,
- 3) terapia jest oparta na wiarygodnych dowodach naukowych, opublikowanych w uznanych czasopiśmie naukowych, potwierdzających skuteczność i zasadność wybranego postępowania.

W wypadku powstania wątpliwości co do uznania, że dane zastosowanie produktu leczniczego jest „zgodne ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej”, rozstrzygająca jest opinia konsultanta wojewódzkiego lub krajowego z danej dziedziny medycyny.

### Doświadczenia światowe

Na świecie stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi nie jest związane z przestrzeganiem procedur dotyczących prowadzenia eksperymentów medycznych. W związku z odpowiedzialnością za stosowanie leku *off label* spoczywającą na lekarzu (rzadko, ale zdarza się, że również na podmiocie odpowiedzialnym, czyli producencie leku, o ile w jakikolwiek sposób wpływał na decyzję lekarza czy

„ Na świecie stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi nie wymaga przestrzegania procedur dotyczących prowadzenia eksperymentów medycznych „

oczekiwania pacjenta) oraz w nawiązaniu do stanowiska Ministerstwa Zdrowia oraz zasad etycznych ujętych w Deklaracji Helsińskiej z 1964 r. (z późn. zm.), w przypadku zastosowania produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi, należy wymagać od lekarza:

- 1) sprawdzenia *a priori*, czy istnieją inne sposoby postępowania, o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu,
- 2) uzyskania świadomej zgody (*informed consent*) od pacjenta na wdrożenie u niego leczenia poza wskazaniami rejestracyjnymi (po „skutecznym” poinformowaniu go o braku opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej, o propozycji zastosowania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz o potencjalnym ryzyku terapii i spodziewanych korzyściach z jej zastosowania),
- 3) monitorowania stanu zdrowia pacjenta, często prowadzenia formalnego rejestru; niezwykle istotny jest przy tym zapis Deklaracji Helsińskiej: „we wszystkich przypadkach nowe informacje powinny zostać zapisane i gdy to właściwe, opublikowane”.

Ponadto, nawiązując do kodeksu etyki lekarskiej, jeśli w danym wypadku zastosowanie leku w ramach *off label* jest uzasadnione, tzn. potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko, lekarz ma nie tylko prawo, ale wręcz obowiązek podjąć decyzję o zastosowaniu danej terapii, bynajmniej nie jednak eksperymentalnego użycia leku. Nie należy ponadto mylić eksperymentalnego użycia leku z eksperymentem medycznym, czego niestety niektórzy pracownicy po stronie regulatora w Polsce nie rozumieją.

Karolina Skóra, Krzysztof Łanda