

## Praktyka stosowania leków *off-label* – wyzwanie na pograniczu prawa i medycyny



Fot. iStockphoto.com

# Węzeł prawnomedyczny

Choć wydaje się, że stosowanie leków *off-label* jest dość powszechne w praktyce lekarskiej w wielu specjalnościach i sytuacjach, istnieje wiele problemów natury prawnej, których takie podawanie produktów leczniczych może przysporzyć. Omawiamy je i wyjaśniamy.

### Czym jest, a czym nie jest *off-label*?

Z definicji leczenie *off-label*, czyli pozarejestrowane stosowanie leku, to podawanie go poza wskazaniami widniejącymi w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL). Leki stosowane *off-label* są jednak produktami dopuszczonymi do obrotu, a więc jednym z kluczowych pytań jest, czy podanie ich *off-label* może stanowić eksperyment medyczny, czy wykracza poza jego ramy.

### *Off-label* a eksperyment medyczny

Zgodnie z zapisami art. 21 ustawy o zawodzie lekarza i lekarza dentystry<sup>1</sup>:

1. Eksperyment medyczny przeprowadzany na ludziach może być eksperymentem leczniczym lub badawczym.
2. Eksperymentem leczniczym jest wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby leczonej. Może on być przeprowadzony, jeżeli dotychczas stosowane metody medycy-

ne nie są skuteczne lub jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca.

3. Eksperyment badawczy ma na celu przede wszystkim rozszerzenie wiedzy medycznej. Może być on przeprowadzany zarówno na osobach chorych, jak i zdrowych. Przeprowadzenie eksperymentu badawczego jest dopuszczalne wówczas, gdy uczestnictwo w nim nie jest związane z ryzykiem albo też ryzyko jest niewielkie i nie pozostaje w dysproporcji do możliwych pozytywnych rezultatów takiego eksperymentu.

Zgodnie z dostępnymi interpretacjami<sup>2</sup> mec. Oskar Luty stwierdza: „w najnowszym piśmiennictwie podnosi się zasadnie, że eksperymentem jest tylko i wyłącznie takie działanie, które charakteryzują dwie cechy, to jest nowatorstwo (brak dostępnej wiedzy pozwalającej na przewidzenie rezultatu eksperymentu) oraz metoda pozwalająca na właściwą ocenę reakcji organizmu chorego na zastosowane leczenie”.

Wobec powyższego zlecenie leku *off-label* na podstawie aktualnej wiedzy medycznej nie jest ekspery-

mentem leczniczym ze względu na brak elementu nowatorstwa<sup>3</sup>.

Pojęcie *off-label* odnosi się do produktów leczniczych wytwarzanych przemysłowo, które wymagają dopuszczenia do obrotu i stosowania u ludzi<sup>4</sup>. Nie odnosi się go do produktów leczniczych stosowanych indywidualnie (*compassionate use* albo *name patient use*)<sup>5</sup>. Pojęcie *off-label use* obejmuje zmiany w zakresie wskazań terapeutycznych (są to tzw. zmiany istotne), zmiany dotyczące sposobu dawkowania i formy podania leku (są to tzw. zmiany wymagające rozszerzenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu)<sup>6</sup>.

### Off-label a polskie przepisy

Stosowanie leków *off-label* można odnieść do art. 4 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentystry<sup>7</sup>. Według tego przepisu lekarz ma obowiązek wykonywać zawód zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością<sup>8</sup>. Należałoby również przytoczyć następujące artykuły Kodeksu etyki lekarskiej:

- art. 2. ust. 2: „Najwyższym nakazem etycznym lekarza jest dobro chorego – *salus aegroti suprema lex esto*. Mechanizmy rynkowe, naciski społeczne i wymagania administracyjne nie zwalniają lekarza z przestrzegania tej zasady”;
- art. 4: „Dla wypełnienia swoich zadań lekarz powinien zachować swobodę działań zawodowych, zgodnie ze swoim sumieniem i współczesną wiedzą medyczną”;
- art. 6: „Lekarz ma swobodę wyboru w zakresie metod postępowania, które uzna za najskuteczniejsze. Powinien jednak ograniczyć czynności medyczne do rzeczywiście potrzebnych choremu zgodnie z aktualnym stanem wiedzy”;
- art. 18.1: „Lekarz ma prawo i obowiązek doskonałości zawodowego, w szczególności w różnych formach kształcenia podyplomowego”.

Mimo, jak się może wydawać, wielu przepisów, które w sposób pośredni odnoszą się do stosowania leków *off-label* w polskim prawodawstwie, tego rodzaju terapia nie została dotychczas zdefiniowana i usankcjonowana w sposób jednoznaczny<sup>9</sup>.

### Kiedy *off-label*?

Wyróżnia się cztery podstawowe przypadki stosowania leków poza wskazaniami:

- stosowanie produktu leczniczego w sposób lub z użyciem drogi podania niewymienionej w ChPL, na przykład doustne podawanie leku dostępnego w postaci iniekcji lub podawanie leku dostępnego w postaci tabletek jako zawiesiny lub czopka;
- stosowanie leku zgodnie ze wskazaniem, ale w populacji pacjentów, dla których dawkowanie nie jest ustalone, na przykład stosowanie leku u dzieci mimo

„Zlecenie leku *off-label* na podstawie aktualnej wiedzy medycznej nie jest eksperymentem leczniczym ze względu na brak elementu nowatorstwa”

zapisu w ChPL, że bezpieczeństwo i skuteczność w populacji pediatrycznej nie zostały potwierdzone;

- stosowanie leku we wskazaniu, które nie zostało wymienione w ChPL, ale co do którego istnieją rzetelne dane potwierdzające jego bezpieczeństwo i skuteczność;
- stosowanie leku w nowym wskazaniu, które nie zostało do tej pory udowodnione, ale co do którego istnieją naukowe podstawy pozwalające oczekiwać, że będzie ono skuteczne i bezpieczne.

W praktyce zazwyczaj stosowanie leku poza wskazaniami rejestracyjnymi polega na podaniu go pacjentowi we wskazaniu, które nie zostało zgłoszone do oceny podczas procesu rejestracji, lub na wykorzystaniu go zgodnie ze wskazaniem, ale w populacji chorych, którzy nie są wymienieni w ChPL<sup>10</sup>.

### Orzecznictwo sądowe

W artykule prof. Radosława Kaźmierskiego<sup>11</sup> wskazano orzecznictwo sądów powszechnych i Sądu Najwyższego w zakresie stosowania leków *off-label*:

- wyrok Sądu Apelacyjnego w Warszawie z 14 lutego 2014 r. (sygn. akt VI ACa 1000/13): „ChPL jest jednym z dokumentów niezbędnych w procedurze dopuszczania produktów leczniczych do obrotu, zawiera dane o producencie, składzie, działaniu, dawkowaniu i stwierdzonych zagrożeniach związanych ze stosowaniem konkretnego produktu, nie ma jednak charakteru normatywnego, lecz informacyjny, stwierdzający stan wiedzy o tym środku w określonej chwili. [...] Z uwagi na nieustanny postęp wiedzy medycznej lekarz musi dysponować odpowiednią swobodą umożliwiającą mu stosowanie leków w sposób dostosowany do aktualnych osiągnięć medycyny i potrzeb konkretnego pacjenta”;
- wyrok Sądu Najwyższego z 24 listopada 2011 r. (sygn. akt CSK 69/11): „Uprawnienie lekarza do podania na receptę uznanego za właściwy sposobu dawkowania wynika z tego, że on podejmuje decyzje terapeutyczne i za nie odpowiada, a zatem w żadnym razie nie może być związany sposobem dawkowania leku określonym w charakterystyce produktu leczniczego. Decyzja lekarza określająca sposób dawkowania musi uwzględniać indywidualne potrzeby warunkowane stanem zdrowia konkretnego pacjenta oraz innymi profesjonalnie ocenianymi okolicznościami; gdyby miało być inaczej,

to § 8 ust. 1 pkt 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia z 17 maja 2007 r., uprawniający lekarza do podania na receptę sposobu dawkowania, byłby całkowicie zbędny albo musiałby prowadzić do absurdu wniosku o istnieniu obowiązku lekarza automatycznego powielenia jedynie sposobu dawkowania określonego w charakterystyce produktu leczniczego<sup>12</sup>;

- uchwała Sądu Najwyższego z 26 października 2011 r. (sygn. akt III CZP 58/11): „Powołane w tym kontekście przepisy art. 45 ustawy z 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (t.j.: Dz. U. z 2005 r. Nr 226 poz. 1943 ze zm.) oraz art. 10 ust. 1 pkt 11 i art. 11 ust. 1 pkt 4 ustawy z 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne nie dają podstaw do przyjęcia, że lekarz przy określeniu sposobu dawkowania leku jest związany sposobem jego dawkowania zawartym w charakterystyce produktu leczniczego”.

### Powody wykorzystywania leków *off-label*

Skoro więc istnieją niejasności prawne związane ze stosowaniem leków *off-label*, dlaczego ta sytuacja tak często się powtarza? Jako powód konieczności stosowania leków *off-label* wymienia się ograniczanie kosztów przez firmy farmaceutyczne, które jakość i bezpieczeństwo produktów najczęściej weryfikują w grupie osób dorosłych, pomijając np. dzieci czy osoby w wieku podeszłym. Brak kompleksowości w badaniach klinicznych pod tym względem jest powodem częstego stosowania leków *off-label*.

„ Stosowanie leków poza wskazaniami zawartymi w ChPL, zgodne z zasadami wiedzy medycznej, nie powinno być uznawane za eksperyment medyczny ani za działanie o podwyższonym ryzyku ”

### Dziedziny *off-label*

Praktyka leczenia *off-label* jest stosowana na całym świecie. Szacuje się, że podawanie leków *off-label* występuje w 7,5–15 proc. typowych ambulatoryjnych wskazań internistycznych, 30–50 proc. przypadków onkologicznych i nawet 90 proc. przypadków neonatologicznych i w onkologii pediatrycznej<sup>13</sup>.

Przegląd danych z 2000 r. wykonany przez ENDIC (*European Network on Drug Investigation In Children*) pokazuje, że ok. 50 proc. wszystkich leków podawanych hospitalizowanym dzieciom w Unii Europejskiej było stosowanych *off-label*<sup>14</sup>.

### Praktyka międzynarodowa

Stosowanie leków *off-label* jest powszechne na całym świecie. W USA takie postępowanie jest legalne. Wyjątek stanowią substancje kontrolowane, takie jak opioidy, które mogą być stosowane jedynie w zarejestrowanych wskazaniach<sup>15</sup>.

W Wielkiej Brytanii<sup>16</sup> wśród wskazówek dla lekarzy, którzy chcą wykorzystać produkty lecznicze, znalazły się następujące wytyczne: „Przed zapisaniem/ wykorzystaniem leku *off-label* upewnij się, czy dostępne dane w ramach *evidence based medicine* (EBM) mówią o bezpiecznej możliwości podawania tego leku; weź odpowiedzialność za podanie leku oraz monitoruj stan zdrowia pacjenta po jego podaniu; prowadź dokumentację medyczną, w której zawrzyj informacje, dlaczego lek został zastosowany, zdobądź zgodę pacjenta”.

### Zgoda pacjenta a *off-label*

Wiele opinii prawnych wskazuje, że lekarz zawsze powinien informować pacjenta o konsekwencjach stosowania leków, a także uzyskać każdorazowo zgodę na stosowanie leków poza ChPL. Racjonalnie jednak trzeba przyjąć, że stosowanie leków poza wskazaniami zawartymi w ChPL, zgodne z zasadami wiedzy medycznej, nie powinno być uznawane za eksperyment medyczny ani za działanie o podwyższonym ryzyku i w takim wypadku uzyskanie każdorazowej pisemnej zgody pacjenta nie powinno być wymagane. Niestety nie ma jasnej regulacji prawnej w tym zakresie<sup>17</sup>.

### Perspektywy *off-label*

Wydaje się, że zastosowanie produktów leczniczych *off-label* oraz problemy związane z takim zastosowaniem powinno się rozważać na kilku płaszczyznach:

- korzyści wynikających z zastosowania produktów leczniczych poza ChPL dla pacjentów;
- wpływu sektora farmaceutycznego na zniwelowanie obszaru niezbadanych grup odbiorców leków w ramach prowadzonych badań klinicznych;
- kwestii każdorazowego uzyskiwania zgody pacjentów na podanie leków *off-label*;
- uregulowania stosowania leków *off-label* na gruncie polskiego prawodawstwa.

Ze wskazanych elementów należałoby postulować prawne uregulowanie kwestii stosowania leków poza ChPL.

Każdorazowe wykorzystanie leku *off-label* jest suwerenną decyzją lekarza, który zgodnie z aktualną wiedzą medyczną zaleca terapię. Wydaje się jednak, że pomoc w postaci prawnego usankcjonowania takiego stosowania leków przyczyniłaby się do wytyczenia jasnych reguł tego rodzaju postępowania terapeutycznego.

Agata Michalak, Szczepan Cofta

## Przypisy

- <sup>1</sup>Ustawa z 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. z 2011 r. Nr 277 poz. 1634 z późn. zm).
- <sup>2</sup>Zob. Luty O. Zaniechanie zlecenia produktu leczniczego poza zarejestrowanym wskazaniem a odpowiedzialność cywilna lekarza. Obowiązek leczenia leku off-label i konsekwencje jego niewykonania – cz. II. Prawo i Medycyna 2014; (2): 132-150.
- <sup>3</sup>Każmierski R. Czy stosować się do zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego? Gazeta Lekarska 8.11.2018, dostęp 19.10.2020.
- <sup>4</sup>Zob. uwagi dotyczące definicji produktu leczniczego oraz rodzajów produktów leczniczych w prawie europejskim i prawie polskim: Krekor M., Świerczyński M., Traple E. (red.); 22-105. Zob. także Kruszyński R.J. op. cit., s. 33-50, Za: Przeciwdziałanie off label use w prawie europejskim. Zarys wybranych problemów, Polaczuk P. Studia Prawno-Ekonomiczne, t. C, 2016.
- <sup>5</sup>Polaczuk P. Przeciwdziałanie off label use w prawie europejskim. Zarys wybranych problemów. Studia Prawno-Ekonomiczne, t. C, 2016.
- <sup>6</sup><http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?qid=1459687955279&uri=CELEX:32003R1084>. Za: Przeciwdziałanie off label use w prawie europejskim. Zarys wybranych problemów. Polaczuk P. Studia Prawno-Ekonomiczne, t. C, 2016.
- <sup>7</sup>Ustawa z 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. z 2011 r. Nr 277 poz. 1634 z późn. zm).
- <sup>8</sup>Off label na oddziale, [www.aptekaszpitalna.pl](http://www.aptekaszpitalna.pl), dostęp: 18.10.2020.
- <sup>9</sup>[www.prawodlalekarza.pl](http://www.prawodlalekarza.pl). Za: Eksperyment czy off-label? Wojteczek J. Okręgowa Izba Lekarska w Warszawie im. prof. Jana Nielubowicza.
- <sup>10</sup>Masełbas W, Członkowski A. Stosowanie produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi. Przewodnik Lekarza 2008; 3: 81-87. Za: Zimmermann A., Gaworska-Krzemińska A. Zgoda pacjenta na podanie produktu leczniczego. Praca poglądowa Via Medica.
- <sup>11</sup>Każmierski R. Czy stosować się do zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego? Gazeta Lekarska 8.11.2018, dostęp 19.10.2020.
- <sup>12</sup>Tymiński R. Prawa i obowiązki lekarzy w pytaniach i odpowiedziach. Medical Tribune 2016: 131-134. Za: Każmierski R. Czy stosować się do zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego? Gazeta Lekarska 8.11.2018, dostęp 19.10.2020.
- <sup>13</sup>Matusewicz W. Stosowanie leków w onkologii i hematologii w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Warszawa 22.05.2012 r.
- <sup>14</sup>Muśko M., Sznitowska M. Postacie leków pediatrycznych. Część I. Wymagania i podstawowe problemy – dawkowanie, połykanie, smak. W: Farmacja stosowana. Technologia Postaci Leku Tom 66 nr 3, 2010.
- <sup>15</sup>Stosowanie leków w onkologii i hematologii w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Matusewicz W. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Warszawa 22.05.2012 r.
- <sup>16</sup>Drug Safety Update April 2009, vol 2, issue 9: 6. Published 11 December 2014 Off-label or unlicensed use of medicines: prescribers' responsibilities. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/off-label-or-unlicensed-use-of-medicines-prescribers-responsibilities>, dostęp: 18.10.2020.
- <sup>17</sup>Tymiński R. Czy można leczyć poza wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego? <http://prawalekarzy.pl/odpowiedzialnosc/czy-mozna-leczyc-pozawskazaniami-zawartymi-w-charakterystyce-produktuleczniczego>. Dostęp: 2012-05-22. Za: Przechadzki po polu minowym – uwagi dotyczące stosowania leków niezgodnie z charakterystyką produktu. Postępy Psychiatrii i Neurologii 2012; 21: 107-115. Artykuł specjalny, Instytut Psychiatrii i Neurologii.