

Rejestracja leku określa szczegółowo warunki zastosowania, tj. charakterystykę i wiek pacjentów, wskazania medyczne, dawkę, drogę podania, przeciwwskazania i ostrzeżenia związane ze stosowaniem. Podawanie leków w terapii innej niż określone w procesie autoryzacji rynkowej, określa się mianem zastosowania pozarejestacyjnego. W pracy dokonano analizy częstości i okoliczności związanych z pozarejestacyjnym stosowaniem leków w onkologii dziecięcej oraz u pacjentów dorosłych na podstawie przeglądu bazy PubMed i odpowiedniego piśmiennictwa. Zjawisko to jest bardzo rozpowszechnione w różnych dziedzinach medycyny. Stwierdzono, że u pacjentów z chorobami nowotworowymi częstość pozarejestacyjnego stosowania leków w różnych grupach wiekowych u dzieci wynosi 36–46 proc., podczas gdy u dorosłych 22–33 proc. Najczęstszymi przyczynami pozarejestacyjnego stosowania leków u dzieci był brak odpowiednich postaci, umożliwiających właściwe stosowanie leków oraz brak rejestracji leków do stosowania u dzieci przy równoczesnej rejestracji dla pacjentów dorosłych. U osób dorosłych sytuacje te dotyczyły najczęściej wskazania, dawki i drogi podania leku. Pozarejestacyjne stosowanie leków stanowi istotny problem medyczny, etyczny, społeczny, prawny oraz utrudnia procesy refundacji kosztów terapii. Taki rodzaj dylematu zawodowego może być spotęgowany sytuacją, gdy uległy wyczerpaniu istniejące opcje terapeutyczne. Możliwość rozwiązania problemu pozarejestacyjnego stosowania leków obejmują skrócenie procesu rejestracji leku oraz szybsze rozszerzanie rejestracji o wskazania opierające się na wynikach nowych badań klinicznych.

**Słowa kluczowe:** rejestracja leku, pozarejestacyjne zastosowanie leku, nielicencjonowane zastosowanie leku, dzieci, dorośli.

## Pozarejestacyjne stosowanie leków w onkologii i hematologii w różnych grupach wiekowych

*The off-label drug use in oncology and hematology with emphasis on age groups*

Lidia Gil<sup>1</sup>, Jan Styczyński<sup>2</sup>, Mariusz Wysocki<sup>2</sup>, Mieczysław Komarnicki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, Akademia Medyczna w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

### Wstęp

Po opracowaniu nowego leku przez firmę farmaceutyczną, musi on przejść proces rejestracyjny. Wiąże się z tym udokumentowanie bezpieczeństwa, efektywności i wysokiej jakości leku. Jeśli dostarczone dowody są wystarczające, firma otrzymuje autoryzację leku do użytku rynkowego. Pozwala to wprowadzić lek na rynek zgodnie ze specyfiką licencji, określającą szczegółowo warunki zastosowania, tj. wiek i charakterystykę pacjentów, wskazania medyczne, dawkę leku, drogę podania, przeciwwskazania i ostrzeżenia [1]. Wiele preparatów zostało zarejestrowanych do leczenia dorosłych, ale jednocześnie są stosowane w terapii u dzieci, chociaż nie jest to określone w licencji; takie użycie leku jest zastosowaniem nielicencjonowanym (ang. *unlicensed prescriptions*), co wynika z braku odpowiedniej analizy środka w procesie rejestracyjnym. Stosowanie leków w terapii innej niż określona w procesie autoryzacji rynkowej, określa się mianem zastosowania pozarejestacyjnego (ang. *off-label use*), czyli w sposób niezatwierdzony przez organ upoważniony do rejestracji leku, np. *Food and Drug Administration* (FDA) w USA [1]. Może to odnosić się do wieku pacjenta, stosowanej dawki, drogi podania lub wskazań medycznych innych niż określono w procesie rejestracyjnym. O zastosowaniu pozarejestacyjnym można mówić, gdy lek nie jest stosowany wg warunków określonych w dołączonej w opakowaniu *informacji o produkcie* (ang. *approved product information*) lub w *informacji dla pacjenta* (ang. *patient information leaflet, PIL*).

Problem pozarejestacyjnego stosowania leków jest zjawiskiem szeroko rozpowszechnionym [2]. W ostatnich latach poświęca się temu zagadnieniu sporo uwagi. W wielu krajach przeprowadza się szczegółowe badania dotyczące *off-label use* w zakresie częstości występowania i jego następstw. Zjawisko dotyczy różnych dziedzin medycyny, obejmuje leczenie prowadzone zarówno w szpitalu, jak i ambulatoryjnie.

### Metodyka zbierania danych

Materiały źródłowe uzyskano poprzez analizę bazy Narodowej Biblioteki Medycznej w Filadelfii (PubMed; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) z okresu od 1980 r. do sierpnia 2005 r. Użyto następujących słów kluczowych: *off-label use*, *unlicensed*, *oncology*, *h(a)ematology*, *p(a)ediatrics*, *child(ren)*, *adult(s)*. Uzyskano łącznie 555 cytowań, z których jedynie 46 nawiązywało do tematu onkologii.

Drug approval refers to indications, patient characteristics, dosage, route of administration, contraindications and warnings. The term „off-label prescribing” refers to the use of a drug outside the terms of its marketing authorization, including prescribing for an unlicensed indication. In this review, we analyzed the extent of the off-label use in childhood and adult hemato-oncology patients, based on the PubMed database. Prescribing for non-approved uses is widespread in different medicine areas. The frequency of off-label prescriptions among pediatric oncological patients was estimated to be 36-46%, whereas for adult patients with cancer at the level 22-33%. The most common reasons for the off-label use in children were lack of adequate formulations, which facilitate administration of the doses which small children require and lack of drug registration for children while registration for adult patients is completed. In adults, most common reasons were related to indications, dosage and route of drug administration. The off-label drug use creates an important medical, economic and ethical problem and also causes therapy reimbursement difficulties. This problem requires immediate regulatory intervention, but also a more evidence-based therapeutic approach. Possibilities of solving the off-label use include shortening of the drug approval process and faster update process related to results of new clinical trials.

**Key words:** drug approval, unlicensed prescriptions, off-label use, children, adult.

## Wyniki i omówienie

### Przyczyny stosowania pozarejestryjnego leków

Zastosowanie leku niemieszczące się w zakresie wskazań rejestryjnych najczęściej wynika z wyczerpania dostępnych możliwości terapeutycznych. Niejednokrotnie związane jest z naciskami ze strony chorego lub jego rodziny, gotowych do podjęcia ryzyka terapii eksperymentalnej. Podczas podejmowania takich decyzji terapeutycznych, lekarze często muszą zmierzyć się z problemami nie tylko czysto medycznymi, ale również etycznymi, związanymi z możliwościami prawnymi, społecznymi oraz aspektami zależnymi od ich powinności lekarskich. Taki rodzaj dylematu zawodowego może być spotęgowany sytuacją, gdy uległy wyczerpaniu istniejące opcje terapeutyczne [3]. Pozarejestryjne zastosowanie leku bywa także koniecznością, jeśli np. nie istnieje postać farmakologiczna odpowiednia dla dziecka. Dotyczy to 40 proc. zleceń podawania leków cytotoksycznych dla dzieci [1], najczęściej merkaptopuryny i metotreksatu, stosowanych w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej.

Kolejnym ważnym problemem jest kwestia opóźnienia danych rejestryjnych w stosunku do informacji uzyskanych w badaniach naukowych. Proces uzyskania licencji na nowe zastosowanie leku często nie nadąża za aktualnym standardem opieki, a licencja często nie zawiera najnowszych danych opublikowanych w piśmiennictwie na podstawie zaakceptowanych badań klinicznych [2].

Działy medycyny, w których *off-label use* jest szczególnie częste to pediatria [4], onkologia [1, 2], dermatologia [3], hematologia [5], medycyna paliatywna [6]. Wiele leków jest stosowanych w sposób niezgodny z licencją w celu spotęgowania działania środków zaaprobowanych lub zastąpienia leków zaaprobowanych, jeśli te nie zapewniają odpowiedniego efektu klinicznego.

### Stosowanie nowych leków w onkologii

Sukces w terapii chorób nowotworowych, bardziej niż w przypadku jakichkolwiek innych, może zależeć od nowoczesnych możliwości leczniczych. Współczesna onkologia wymaga dostępu lekarzy do najnowszych, często kosztownych, metod leczenia. Taki dostęp jest jednak hamowany przez różne czynniki decydujące o finansowaniu systemu opieki zdrowotnej. Argument braku rejestracji leku do zastosowania w danej chorobie jest czynnikiem ograniczającym jego użycie. Jedną z możliwości rozwiązania tego problemu jest określenie kryteriów stosowania w onkologii nowoczesnych leków, których zastosowanie pozarejestryjne jest poparte przez główne kompendia medyczne lub recenzowaną literaturę medyczną [7], przynajmniej do czasu zakończenia badań kontrolowanych w danym wskazaniu.

### Przykłady pozarejestryjnego stosowania leków

Lista leków stosowanych ze wskazań pozarejestryjnych jest długa. Większość dostępnych opracowań dotyczy preparatów stosowanych w pediatrii, natomiast w odniesieniu do dorosłych najwięcej badań i analiz obejmuje leczenie pacjentów ze schorzeniami psychiatrycznymi. Najbardziej typowym przykładem *off-label use* w hematoonkologii jest talidomid. Lek ten pierwotnie stosowany jako uspokajający, jest aktualnie zarejestrowany jedynie do terapii rumienia guzowatego towarzyszącego trądowi (*erythema nodosum leprosum*). Obecnie stosuje się ten lek w terapii szpiczaka mnogiego, niektórych guzów łitych, choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, schorzeń autoimmunologicznych, u pacjentów zakażonych wirusem HIV z owrzodzeniem błony śluzowej jamy ustnej, objawów wyniszczenia, biegunki związanej z zakażeniem HIV i mięsaka Kaposiego. W ostatnich latach talidomid został zastosowany również u dzieci w leczeniu przewlekłej postaci choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, nieswoistych zapaleń jelit, w zakażeniu HIV, młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniu stawów, czerniaku, mięsaku histiocytowym i neurofibromatozie [8, 9].

Rituximab, przeciwciało monoklonalne anti-CD20, jest zaaprobowany do leczenia opornych i nawrotowych chłoniaków grudek i w terapii

**Tabela 1.** Niezgodne z rejestracją użycie leków w onkologii dziecięcej (wg [1])

**Table 1.** The unlicensed and off-label drug use in pediatric oncology (acc. to [1])

Wiek	Nielicencjonowane stosowanie	Pozarejestracyjne stosowanie	Zgodne z rejestracją
1 mies.–2 lata	5 proc.	31 proc.	64 proc.
2–5 lat	18 proc.	28 proc.	54 proc.
6–11 lat	18 proc.	28 proc.	54 proc.
>12 lat	28 proc.	8 proc.	64 proc.

pierwszej linii chłoniaków rozlanych z komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*). Poza rejestracją lek stosowany jest także w terapii niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, małopłytkowości idiopatycznej, powikłań po transplantacji szpiku. Analiza przeprowadzona w Oddziale Hematologii i Onkologii szpitala w Ann-Arbor w latach 1998–2001 wykazała, że rituximab aż w 75 proc. był stosowany ze wskazań pozarejestracyjnych i odsetek ten wzrastał w czasie [10].

Kolejnym lekiem stosowanym często poza rejestracją jest erytropoetyna. W badaniu wykonanym w szpitalu uniwersyteckim w Filadelfii udokumentowano, że 51 proc. chorych w ciągu 5 mies. na 20 oddziałach, w tym na hematologii i onkologii, otrzymało erytropoetynę z innych powodów niż przewiduje rejestracja [11].

Immunoglobuliny dożyłne (IGIV) stanowią grupę preparatów o dużym znaczeniu terapeutycznym, zwłaszcza w hematologii, neurologii i reumatologii. W materiale Ratko i wsp. [12] stwierdzono, że 13 proc. wszystkich prac raportowało pozarejestracyjne zastosowanie IGIV, przy czym jako punkt odniesienia przyjęto rejestrację przez FDA. Dzięki ustaleniom dokonanych przez interdyscyplinarną grupę specjalistów, rekomendowano jednak dodatkowe 53 wskazania do stosowania IGIV. W swojej analizie jako kluczowe przyjęto odpowiedzi na 3 pytania: czy preparaty IGIV dostępne w USA są równoważne pod względem terapeutycznym i farmaceutycznym; jakie czynniki, poza efektywnością, pomagają podjąć decyzję o użyciu preparatu IGIV; oraz jakie pozarejestracyjne zastosowanie IGIV jest poparte w piśmiennictwie udokumentowaną skutecznością.

#### Częstość pozarejestracyjnego stosowania leków u dzieci

W przeglądzie piśmiennictwa dotyczącym pozarejestracyjnego stosowania leków w pediatrii ogólnej [4], znaleziono 30 prac opublikowanych w latach 1985–2004. Wśród nich 11 dotyczyło oddziałów pediatrycznych, 7 oddziałów noworodkowych, a 12 odnosiło się do pacjentów ambulatoryjnych. Pomimo różnych metod obliczania danych, pozarejestracyjne stosowanie leków dotyczyło 11–80 proc. wszystkich zleceń. Odsetek ten był wyższy u dzieci młodszych i u dzieci leczonych w szpitalach. W oddziałach pediatrycznych wynosił 16–62 proc. (najczęściej stosowane leki to acetaminofen, cisapryd, chloralhydrat i salbutamol), w oddzia-

łach noworodkowych 55–80 proc. (kafaina), a w warunkach ambulatoryjnych 11–37 proc. (salbutamol i amoksycylina).

#### Częstość pozarejestracyjnego stosowania leków w onkologii u dzieci

W badaniu przeprowadzonym we Francji [13], spośród 76 różnych leków cytotoksycznych, 48 było stosowanych u dzieci, ale tylko w 29 proc. przypadkach było to zgodne z rejestracją. U 56 proc. pacjentów pediatrycznych lek dawkowano zgodnie z zaleceniami, ale w 17 proc. przypadków istniały ostrzeżenia lub przeciwwskazania do stosowania u dzieci. W 10 na 76 produktów brak było w ogóle informacji dotyczących dzieci.

W materiale Conroy i wsp. [1] badano wszystkie zlecenia na oddziale onkologii dziecięcej w Nottingham przez 4 tyg. i wykazano pozarejestracyjne stosowanie leków w 26 proc. przypadków, a Nielicencjonowane u 19 proc. pacjentów. Liczby te różniły się w poszczególnych grupach wiekowych (tab. 1). W ciągu 4 tyg., każdy pacjent otrzymał 1–13 leków, w sposób niezgodny z rejestracją [1]. Najczęstsze zastosowania pozarejestracyjne dotyczyły modyfikacji leków do postaci, która byłaby możliwa dla dzieci do doustnego przyjęcia w dawce pediatrycznej: merkaptopuryna, metotreksat, tioguanina i etopozyd. Wymienione leki są stosowane w terapii podtrzymującej w ostrych białaczkach, które są najczęstszymi chorobami rozrostowymi u dzieci i stanowią ok. 30 proc. wszystkich nowotworów w tej grupie wiekowej.

Prawie 80 proc. dzieci z chorobami nowotworowymi jest leczonych wg prospektywnych terapeutycznych protokołów badawczych. W praktyce więc zastosowanie leków przeciwnowotworowych było zawsze ocenione u dzieci, ale oficjalne informacje są skąpe i nieobecne w informacji o leku [13]. Konieczne są dalsze prospektywne badania kliniczne w celu umożliwienia właściwego stosowania leków u dzieci w wieku poniżej roku życia, w celu określenia właściwych form doustnej chemioterapii oraz efektów odległych [13]. W zakresie pediatrii, szczególnie rozczarowujący jest brak odpowiednich postaci, umożliwiających właściwe stosowanie leków u dzieci, będących podstawą terapii takich chorób, jak ostre białaczki [1].

Kolejne grupy preparatów stosowanych ze wskazań pozarejestracyjnych są to leki przeciwwymiotne oraz antybiotyki. W Anglii zarejestrowane jest użycie ondansetronu u dzieci wg schematu dobowego: pierwsza dawka dożylna, następne dwie w postaci doustnej [1]. Wiele dzieci wymaga jednak podania więcej niż jednej dawki dożylny, gdyż nie jest w stanie przyjąć leku doustnego. Powoduje to już zastosowanie pozarejestracyjne leku.

#### Częstość pozarejestracyjnego stosowania leków w onkologii u dorosłych

W badaniach przeprowadzonych na oddziale onkologicznym dla dorosłych w Melbourne [2] w ciągu jednego dnia 22 proc. wszystkich zleceń było niezgodnych z rejestracją: 9 proc. dotyczyło wskazania, 10 proc. dawki leku, a 3 proc. drogi podania. Aż 110 na 130 (85 proc.) pacjentów otrzymało co najmniej jeden lek w sposób niezgodny z licencją. Po-

dobne badania amerykańskie ujawniły 33,2 proc. *off-label use* w odniesieniu do leków onkologicznych [2].

Analiza prospektywna przeprowadzona w 2002 r. na oddziale onkologii w jednym ze szpitali uniwersyteckich w Strasburgu wykazała, że spośród 1 206 chorych, u których przeprowadzono 6 168 cykli chemioterapii, leki poza wskazaniem rejestracyjnym zastosowano u 415 (34 proc.) z nich. Dotyczyło to przede wszystkim chorych na raka prostaty (57,6 proc.) i raka pęcherza (37,6 proc.). Najczęściej stosowanym lekiem poza wskazaniami rejestracyjnymi był docetaksel (29,1 proc.) [14].

### Niepożądane reakcje związane z pozarejestryjnym stosowaniem leków

Wykazano, że pacjenci poddani terapii lekami w sposób niezgodny z rejestracją są bardziej narażeni na występowanie reakcji niepożądanych [2, 15]. Typowym przykładem jest zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych na nowotwory leczonych talidomidem [8]. W analizie przeprowadzonej w *University Medical Center* w Chicago w latach 2000–2002 odnotowano 22 poważne niepożądane reakcje polekowe po lekach przeciwnowotworowych. W 5 przypadkach leki stosowano w sposób niezgodny z rejestracją [16].

### Regulacje prawne i refundacja leków

Leki stosowane w sposób niezgodny z rejestracją z reguły nie są refundowane przez ubezpieczalnie lub inne struktury odpowiedzialne za finansowanie służby zdrowia. Onkologia, która jest jedną z najbardziej kosztownych dziedzin medycyny, jest szczególnie narażona na odmowy refundacji kosztów w przypadku użycia niezgodnego z rejestracją. I chociaż jest to dziedzina dynamicznie rozwijająca się i notująca stały postęp dzięki nowym metodom i nowym lekom, to brak odpowiednio szybkiej rejestracji leku w danym kraju prowadzi do konfliktów finansowych w systemie opieki zdrowotnej. Przykładowo w Japonii Ministerstwo Zdrowia nie refunduje leków zastosowanych w sposób niezgodny z rejestracją [17]. W Niemczech, decyzją Sądu Federalnego, możliwości zastosowania pozarejestryjnego leku w onkologii, zostały ograniczone do ściśle zdefiniowanych sytuacji klinicznych [3].

### Podsumowanie

Procesy rejestracyjne powodują, że stosowane leki są wysokiej jakości, bezpieczne i efektywne. Leki niezarejestrowane oraz stosowane w sposób niezgodny z rejestracją nie są akceptowane przez osoby odpowiedzialne za działanie systemu opieki zdrowotnej. Konieczna jest więc kooperacja pomiędzy firmami farmaceutycznymi, osobami zarządzającymi systemami zdrowotnymi, lekarzami oraz pacjentami i ich opiekunami, zwłaszcza w przypadku dzieci, którym należy umożliwić najlepszą terapię, ale zarazem zgodną z obowiązującymi zasadami.

Problemy stosowania odpowiednich postaci leków u dzieci znalazły swoje odzwierciedlenie w pracach Rady Unii Europejskiej, która w roku 2000 określiła wysoki priorytet dla działań umożliwiających dostęp do postaci leków,

które są odpowiednie do użycia przez dzieci. Proponowane działania zostały przedstawione w dokumencie *Better Medicines for Children*. Dokument ten umożliwi procesy legislacyjne, jak również inne działania, które powinny poprawić sytuację onkologii dziecięcej w Europie.

Podobne regulacje priorytetowe powinny dotyczyć całości leczenia onkologicznego i hematologicznego.

### Piśmiennictwo

1. Conroy S, Newman C, Gudka S. Unlicensed and off label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children. *Ann Oncol* 2003; 14: 42-7.
2. Poole SG, Dooley MJ. Off-label prescribing in oncology. *Support Care Cancer* 2004; 12: 302-5.
3. Brunne V, Mertins G, Reimann G, Brockmeyer NH. [Off-label use in dermatological practice. The conflict between professional duty and legal requirements]. *Hautarzt* 2004; 55: 727-34.
4. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005; 164 (9): 552-8.
5. Roberts HR, Monroe DM, White GC. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood* 2004; 104: 3858-64.
6. Davis MP. Palliative medicine: old dogs and new tricks. *Cleve Clin J Med* 2000; 67: 557-9.
7. Bailes JS. Use and coverage of novel cancer agents in managed care. *Semin Oncol* 1994; 21: 34-7.
8. Matthews SJ, McCoy C. Thalidomide: a review of approved and investigational uses. *Clin Ther* 2003; 25: 342-95.
9. Bessmertny O, Pham T. Thalidomide use in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 521-5.
10. Kocs D, Fendrick AM. Effect of off-label use of oncology drugs on pharmaceutical costs: the rituximab experience. *Am J Manag Care* 2003; 9: 393-400.
11. Bilenker JH, Demers R, Porter DL, Wasserstein AG, Peters E, Manaker S. Recombinant human erythropoietin usage in a large academic medical center. *Am J Manag Care* 2002; 8: 742-7.
12. Ratko TA, Burnett DA, Foulke GE, Matuszewski KA, Sacher RA. Recommendations for off-label use of intravenously administered immunoglobulin preparations. University Hospital Consortium Expert Panel for Off-Label Use of Polyvalent Intravenously Administered Immunoglobulin Preparations. *JAMA* 1995; 273: 1865-70.
13. Thouvenel C, Geny MS, Demirdjian S, Vassal G. [Statutory pediatric information available for anticancer drugs: inventory and proposals]. *Arch Pediatr* 2002; 9: 685-93.
14. Leveque D, Michallat AC, Schaller C, Ranc M. [Off label drug use in adult patients treated by anticancer chemotherapy]. *Bull Cancer* 2005; 92: 498-500.
15. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 665-70.
16. Ladewski LA, Belknap SM, Nebeker JR, et al. Dissemination of information on potentially fatal adverse drug reactions for cancer drugs from 2000 to 2002: first results from the research on adverse drug events and reports project. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3859-66.
17. Akaza H, Ohashi Y, Shimada Y, et al. [Post launch studies]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002; 29: 2037-48.

### Adres do korespondencji

dr med. Lidia Gil  
Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych  
Układu Krwiotwórczego  
Akademia Medyczna  
ul. Szamarzewskiego 84  
61-569 Poznań  
e-mail: lidia.gil@pharmanet.com.pl