



Przechadzki po polu minowym – uwagi dotyczące stosowania leków niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego

Walking in the minefield – comments on the use of medicines at variance with medical product specifications

TOMASZ SZAFRAŃSKI¹, ANITA SZAFRAŃSKA²

1. III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa
2. Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska, Warszawa

STRESZCZENIE

Artykuł przedstawia i krytycznie omawia – w kontekście przepisów regulujących wykonywanie zawodu lekarza oraz zasady refundacji kosztu zakupu leków – aktualne ustalenia, wątpliwości i kontrowersje dotyczące stosowania leków poza zarejestrowanymi wskazaniami zawartymi w „charakterystyce produktu leczniczego”, (red.).

SUMMARY

The paper presents a critical commentary on current stipulations, doubts and controversies concerning the use of pharmaceuticals beyond the registered recommendations included in the “medical product specifications” – in the context of regulations on the medical profession performance and the principles on drug reimbursement (Eds.).

Słowa kluczowe: leki / stosowanie poza wskazaniami zarejestrowanymi / charakterystyka produktu leczniczego
Key words: drugs / the use beyond registered recommendations / medical product specifications

Stosowanie leków poza zarejestrowanymi wskazaniami (w języku angielskim często określane jako użycie leków *off-label*) jest bardzo rozpowszechnione w różnych dziedzinach medycyny. Najczęściej dotyczy takich specjalności jak pediatria czy onkologia, ale jest również bardzo częste w psychiatrii. Do leków najczęściej stosowanych poza wskazaniami należą, obok leków przeciwpadaczkowych i antybiotyków, neuroleptyki i leki przeciwdepresyjne [1, 2].

Użycie leków poza wskazaniami w niektórych przypadkach służy ratowaniu życia i zdrowia pacjentów, jednakże dla lekarza, który na takie zastosowanie się decyduje, wiąże się z szeregiem trudności i dylematów, także o charakterze etycznym i prawnym. Obecnie problemy związane ze stosowaniem leków poza wskazaniami, sprowadzane są najczęściej do aspektów związanych z utrudnieniami procesu refundacji kosztów terapii. Tymczasem poza odpowiedzialnością finansową, która grozi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia, lekarz, który stosuje lek niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, może potencjalnie ponosić inne rodzaje odpowiedzialności za powikłania i działania niepożądane związane z takim zastosowaniem leku [3, 4, 5].

Warunki stosowania leków poza zarejestrowanymi wskazaniami nie są jasno określone.

W 2011 roku w jednym z wywiadów prasowych wiceprezes Naczelnej Rady Lekarskiej (NRL), pytany o stanowisko w sprawie stosowania leków poza wskazaniami stwierdził, że Naczelna Rada Lekarska nie podejmowała stanowiska w sprawie stosowania leków poza zarejestrowanymi wskazaniami, ponieważ „takie stosowanie leków jest normalną i codzienną praktyką większości lekarzy, niezbędną dla dobra pacjenta”. Ta wypowiedź jest dobrą ilustracją niedoceniającego wagi problemu i braku zdecydowanych działań ze strony lekarskich organizacji samorządowych i lekarskich towarzystw naukowych.

Naszym celem jest zwrócenie uwagi na te aspekty stosowania leków „poza wskazaniami”, które są istotne z punktu widzenia praktyki psychiatrycznej. Wskazujemy na konieczność podjęcia działań, które z jednej strony oddalą groźbę paraliżu terapeutycznego (do którego prowadziłyby w wielu sytuacjach konieczność stosowania leków jedynie i wyłączenie według zarejestrowanych wskazań,) z drugiej zaś poprawią bezpieczeństwo lekarza, który chce pomagać swoim pacjentom zgodnie ze swoim doświadczeniem klinicznym i aktualnym stanem wiedzy medycznej.

CZYM JEST CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO?

Zgodnie z Prawem farmaceutycznym wniosek o dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu musi zawierać Charakterystykę Produktu Leczniczego (CHPL). Jest to podsumowanie wiedzy zdobytej w trakcie badań klinicznych nad danym produktem leczniczym. CHPL określa między innymi takie dane kliniczne jak wskazania do stosowania, dawkowanie, przeciwwskazania; specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przy stosowaniu, interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne formy interakcji; działania niepożądane). Zatem dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski oznacza, dopuszczenie do stosowania produktu z określonymi wskazaniami do stosowania (tzw. wskazania rejestracyjne) [3,6].

Administracyjne wykorzystanie zapisów CHPL do określenia refundacji

Zapis o konieczności przepisywania leków zgodnie ze wskazaniami i dawkami opisanymi w CHPL nie jest niczym nowym. Po raz pierwszy znalazł się się w umowach, które lekarze podpisywali na wystawianie refundowanych recept z NFZ, już w 2004 roku. Wówczas mało kto zwrócił jednak uwagę na ten zapis. Ale wkrótce, w wyniku działań ze strony NFZ polegających na dosłownym zastosowaniu zapisu CHPL w celu ograniczenia wydatków na refundację leków, sytuacja zmieniła się. W styczniu 2007 roku w interpelacji nr 2151 do Ministra Zdrowia posłanka Sobecka zwracała uwagę, że CHPL stał się „podstawą swoistego terroru NFZ w stosunku do lekarzy, a także powodem do odmawiania i opóźniania leczenia chorych zgodnie z aktualną wiedzą medyczną [...] Znaczna część standardowo stosowanych od dziesiątków lat protokołów chemioterapii stała się niestandardowa, a ponadto, leczenie większości chorób stało się niestandardowe [...] co więcej, urzędnicy NFZ z bliżej niewiadomych powodów zaczęli traktować leczenie poza wskazaniami rejestracyjnymi jako eksperyment medyczny i żądać sporządzania przez lekarzy protokołów badawczych dla leków stosowanych w danym wskazaniu od dziesiątków lat i uzyskiwania zgody Komisji Bioetycznych”. [7]

Czy według Ministra Zdrowia i NFZ można w ogóle stosować lek poza zarejestrowanymi wskazaniami?

W odpowiedzi na interpelację, w 1997 roku Ministerstwo Zdrowia przedstawiło stanowisko [8], w świetle którego, zgodnie z obowiązującym prawem w Polsce, zastosowanie leku poza zarejestrowanymi wskazaniami jest możliwe w następujących przypadkach (przedstawione poniżej stanowisko było potem powtarzane przez przedstawicieli MZ i NFZ wielokrotnie, w kolejnych latach aż do 2011 roku.,

1. Stosowanie leków niezarejestrowanych, ale dopuszczonych do obrotu w ramach: indywidualnego importu docelowego i czasowego dopuszczenia do obrotu niezarejestrowanych leków w sytuacjach wyjątkowych (zasady określa ustawa Prawo farmaceutyczne i rozporządzenie Ministra Zdrowia). Także w sytuacji gdy dany lek posiada aktualne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w innym kraju, a jest on niezbędny dla ratowania życia lub zdrowia indywidualnego pacjenta w Polsce, wówczas lek ten może zostać sprowadzony z zagranicy i zastosowany u pacjenta bez konieczności uzyskania pozwolenia.
2. Stosowanie leków niedopuszczonych do obrotu w ramach badań klinicznych; uregulowania prawne tej formy postępowania także znajdują się w ustawie – Prawo farmaceutyczne.
3. Stosowanie leków niedopuszczonych do obrotu w ramach eksperymentu medycznego (niebędącego badaniem klinicznym). Uregulowania prawne tej formy postępowania znajdują się w ustawie o zawodach lekarza i lekarza dentystry. Ustawa o zawodzie lekarza definiuje eksperyment medyczny leczniczy jako: 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 medyczne nie są skuteczne lub jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca.

Stosowanie leku poza wskazaniami – normalna, codzienna praktyka czy wyjątek i eksperyment medyczny?

Jak widać z powyższego, można wnioskować, że poza badaniami klinicznymi i eksperymentem medycznym stanowisko MZ i NFZ nie pozostawiało wiele miejsca na stosowanie leków poza wskazaniami.

Oczywiście wskazania do stosowania produktu leczniczego (leku) zawarte w CHPL mają znaczenie podstawowe. W piśmiennictwie podkreśla się, że stosowanie leku poza wskazaniami powinno mieć charakter wyjątkowy, ponieważ może się ono wiązać z obniżeniem bezpieczeństwa leczenia i znacznym ryzykiem dla pacjenta ze względu na fakt, iż nie badano danego leku pod kątem stosowania poza wskazaniami. A zatem przyjmując taki punkt widzenia uzasadnieniem stosowania leków poza wskazaniami powinno być wystąpienie sytuacji niebezpieczeństwa, którego nie można uniknąć inaczej niż przez podanie konkretnego leku [3, 4, 5].

Generalnie uważa się, że lekarz przepisując konkretną terapię, powinien w pierwszej kolejności korzystać z leków, które mają zarejestrowane, pożądane w danej sytuacji działanie. Dopiero w przypadku braku odpo-

wiedniego leku lub stwierdzenia jego nieskuteczności, lekarz może korzystać z innych leków, o ile ich stosowanie jest zgodne ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej. Zastosowania leków we wskazaniach, które wprawdzie nie są zarejestrowane i opisane w CHPL, ale są dobrze opisane w literaturze medycznej, mają dowiedzoną skuteczność i dobrze poznano ryzyko związane z podawaniem leku danej grupie chorych – określamy jako zgodne ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej [1,2,3,4,5]. Ministerstwo Zdrowia [13B] podało następujące przesłanki, które powinny być spełnione, aby uznać zastosowanie leku za zgodne ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej:

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

Stwierdzono, że takie zastosowanie produktu leczniczego nie wymaga dodatkowych decyzji i może być finansowane ze środków publicznych przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

W przypadku zaś 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.

Natomiast stosowanie leku, które nie spełnia wymienionych przesłanek stosowania zgodnego ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, mieści się w pojęciu eksperymentu medycznego, określonego w Ustawie o zawodzie lekarza i lekarza dentystry [9], która w art. 21 ust. 2 definiuje eksperyment leczniczy jako: 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 medyczne nie są skuteczne lub jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca. W związku z powyższym stosowanie leków poza wskazaniami, które spełniają kryteria stosowania leku zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, będzie kwalifikowane jako świadczenia gwarantowane w systemie powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego (i w związku z tym finansowane przez NFZ), zaś stosowanie leków poza wskazaniami, które nie spełniają kryteriów stosowania leku zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, będzie kwalifikowane jako eksperyment medyczny (nie należący do świadczeń gwarantowanych i niefinansowany przez NFZ) [8].

Jak należy dokumentować zastosowanie leku poza wskazaniami?

W uaktualnionych *Zaleceniach Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji (wersja poprawiona: 31.01.2012 rok.)* [10] czytamy, że podstawą do stosowania leku przeciwpsychotycznego jest CHPL. Jednakże, biorąc pod uwagę wiedzę medyczną i doświadczenie, dopuszczalne jest stosowanie leku przeciwpsychotycznego także poza wskazaniami zawartymi w ChPL. W takim przypadku lekarz musi dokonać odpowiedniego wpisu w dokumentację medyczną chorego, uzasadniającego zastosowanie danego leku. Stanowisko to nie wspomina o ewentualnej konieczności uzyskania pisemnej zgody pacjenta.

Dużo bardziej skomplikowane są wytyczne Ministerstwa Zdrowia i NFZ dotyczące stosowania leku poza zarejestrowanymi wskazaniami [11]. Procedura odnośnie stosowania i finansowania terapii poza wskazaniami rejestracyjnymi, została opracowana przez Ministerstwo Zdrowia a następnie w listopadzie 2006 roku przekazana do NFZ. W skład zespołu, który opracowywał procedurę poza przedstawicielami Ministra Zdrowia i NFZ wchodziłi przedstawiciele Naczelnej Rady Lekarskiej oraz eksperci i konsultanci krajowi.

W wytycznych stwierdzono, że w przypadku zastosowania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi świadczeniodawca zobowiązany jest:

1. uzyskać od konsultanta wojewódzkiego lub krajowego z danej dziedziny medycyny pozytywną opinię, rozstrzygającą co do uznania, że dane zastosowanie produktu leczniczego jest „zgodne ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej”,
2. sprawdzić przed włączeniem leku nie posiadającego w CHPL wskazań do stosowania go w danym schorzeniu, czy istnieją inne sposoby leczenia o udowodnionej efektywności klinicznej w tym schorzeniu,
3. uzyskać od pacjenta przed włączeniem leku poza wskazaniami rejestracyjnymi pisemną, świadomą zgodę (wzór udostępniono na stronach internetowych NFZ), jak również poinformować Wojewódzki Oddział NFZ o rozpoczęciu leczenia lekiem poza wskazaniami rejestracyjnymi przesyłając do oddziału Funduszu kopię *Świadomej zgody na zastosowanie terapii lekiem poza wskazaniami rejestracyjnymi* [p. załącznik 1],
4. prowadzić monitorowanie stanu zdrowia pacjenta,
5. nowe informacje dotyczące efektywności leku oraz stanu zdrowia pacjenta powinny zostać we wszystkich przypadkach zapisane.

Stwierdzono, że powyższe regulacje umożliwiają lekarzowi stosowanie leku zarejestrowanego w Polsce zarówno w zakresie jego wskazań rejestracyjnych ujętych w CHPL, jak również w oparciu o wskazania aktualnej wiedzy medycznej w takim rozumieniu,

że terapia jest oparta na wieloletniej i ugruntowanej praktyce klinicznej, opisanej w aktualnych podręcznikach z dziedziny farmakologii lub danej specjalności medycznej, lub terapia jest oparta na wiarygodnych dowodach naukowych potwierdzających skuteczność i zasadność wybranego postępowania, opublikowanych w uznanych czasopismach naukowych [11].

Konsekwencje stanowiska NFZ i MZ

Rozwiązania przyjęte w 1996 roku funkcjonowały do czasu przyjęcia nowej ustawy refundacyjnej i w praktyce oznaczały, że:

1. refundacja ze środków publicznych dotyczy zastosowania leku zgodnego z zarejestrowanymi wskazaniami,
2. zastosowanie leku poza wskazaniami, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną może być zrefundowane, lecz decyzja ma charakter arbitralny i powinna zostać *de facto* uzyskana przez lekarza przed zastosowaniem danej terapii,
3. w każdym wypadku wymagane jest uzyskanie pisemnej świadomej zgody pacjenta, ponieważ wszelkie zastosowanie leku poza wskazaniami traktowane jest co najmniej jako świadczenie o podwyższonym ryzyku, ale może być traktowane jako eksperyment medyczny

Uwagę lekarzy przykuwały dotychczas głównie aspekty związane z refundacją, tymczasem niezwykle istotny z punktu widzenia bezpiecznego wykonywania zawodu lekarza jest fakt, że **każde** zastosowanie leku poza wskazaniami w interpretacji przyjętej przez Ministra Zdrowia i NFZ jest traktowane jako świadczenie o podwyższonym ryzyku wymagające uzyskania pisemnej zgody pacjenta.

Wśród ponad 100 psychiatrów pytanych przez autorów w 2011 roku o znajomość opisanej wyżej procedury wymaganej przez NFZ nikt nie wiedział o jej istnieniu. Większość nie знаła lub nie doceniała zagrożenia związanego ze stosowaniem leków poza zarejestrowanymi wskazaniami i wreszcie, poza psychiatrami dzieci i młodzieży, większość lekarzy psychiatrów praktycznie nigdy nie pobierała świadomej pisemnej zgody od pacjentów, u których zgodnie z aktualną wiedzą medyczną stosowała jakiś lek poza zarejestrowanym wskazaniem.

OPIS PRZYPADKU

U pacjenta z zaburzeniami lękowymi, zgłaszającego skargi na problemy ze snem, zdrowego somatycznie, bez wywiadu wskazującego na ryzyko uzależnienia, lekarz psychiatra od 6 miesięcy stosuje na noc kwetiapinę w dawce 50 mg. Lekarz poinformował pacjenta, że kwetiapina jest lekiem bezpiecznym, bo nie powoduje uzależnienia jak inne leki nasenne. Pacjent

zgodził się na leczenie, ale nie podpisywał osobnej pisemnej zgody. Lek jest przepisywany przez lekarza za 100% odpłatnością. Zaburzenia snu utrzymują się, choć w istotnie mniejszym nasileniu. Od czasu włączenia leku pacjent przytył 4 kg.

Komentarz

Kwetiapina jest lekiem często stosowanym *off-label* w objawowym leczeniu bezsenności. Dawki są zwykle niskie i wynoszą od 25 do 200 mg dziennie. Oczywiście takie zastosowanie kwetiapiny nie jest objęte refundacją i lek należy zapisywać na 100%. Praktyka stosowania kwetiapiny poza wskazaniami jest powszechna czy jednak spełnia kryteria stosowania zgodnego z aktualną wiedzą medyczną? W.3 tomie najnowszego wydania podręcznika *Psychiatrii* M. Rzewuska stwierdza, że „neuroleptyki można stosować wyjątkowo w zaburzeniach niepsychotycznych” i tylko u chorych z przeciwwskazaniem do przyjmowania innych leków psychotropowych [12]. Wichniak i Jernajczyk w rozdziale poświęconym leczeniu zaburzeń snu zwracają uwagę, że leki przeciwpsychotyczne są gorzej tolerowane przez pacjentów z bezsennością niż leki przeciwdepresyjne, pacjenci często skarżą się na nadmierne stłumienie i przyrost masy ciała, w związku z tym „okres objawowego leczenia bezsenności tymi lekami powinien być krótki, mimo że nie powodują one uzależnienia” [13]. W opublikowanym ostatnio przez Coe i Hong [14] przeglądzie piśmiennictwa dotyczącego stosowania małych dawek kwetiapiny w bezsenności autorzy dowodzą, że do 2011 roku przeprowadzono dwa małe prospektywne badania dotyczące kwetiapiny w pierwotnej bezsenności, oraz opublikowano 2 retrospektywne badania kohortowe i kilka opisów przypadków. W badaniach prospektywnych pacjenci zgłaszali senność, sedację, suchość w ustach (liczebność grup badanych była mała a czas leczenia krótki). W badaniach retrospektywnych potwierdzono, że stosowanie kwetiapiny było związane z istotnym przyrostem masy ciała. W opisach przypadków przedstawiono takie poważne działania niepożądane jak hepatotoksyczność, zespół niespokojnych nóg, akatyzja i przyrost masy ciała. Zdaniem autorów istnieją zatem poważne wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa stosowania kwetiapiny w leczeniu bezsenności. W chwili obecnej z powodu wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa nie powinno zalecać się stosowania małych dawek kwetiapiny w leczeniu bezsenności [14]. W świetle danych z piśmiennictwa trudno uznać stosowanie leku u pacjenta za uzasadnione aktualnym wiedzą medyczną. Konsekwencją przedstawionego wcześniej stanowiska Ministra Zdrowia i NFZ jest stwierdzenie, że zastosowanie leku, które nie spełnia przesłanek stosowania zgodnego ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, mieści się w pojęciu eksperymentu medycznego, określonego w ustawie o zawodzie lekarza i lekarza dentystry. Jeżeli nawet nie uznamy zastosowa-

nia małej dawki kwetiapiny w bezsenności za eksperyment medyczny, dane z piśmiennictwa każą traktować je jako leczenie o podwyższonym ryzyku, co również nakłada konieczność uzyskania pisemnej świadomej zgody. Lekarz prowadzący leczenie takiej zgody nie uzyskał, co może mieć dla niego bardzo poważne negatywne konsekwencje w przypadku ewentualnych roszczeń ze strony pacjenta (Prowadzenie leczenia niezgodnie z CHPL, bez udokumentowania poinformowanej zgody pacjenta).

BEZPIECZEŃSTWO PRAWNE W PRZYPADKU STOSOWANIA LEKÓW POZA WSKAZANIAMI

Zgodnie z artykułem 4 Ustawy o zawodzie lekarza 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” [9]. Termin „aktualna wiedzy medycznej” jest oczywiście najczęściej szerszy niż tylko „zarejestrowane wskazania” odnotowane w CHPL. Z jednej strony możemy spotkać opinie uzasadniające używanie leków poza wskazaniami. Podkreśla się w nich, że jeżeli decyzja o zastosowaniu leku *off-label* jest właściwie uzasadniona medycznie, to lekarz może powołać się na okoliczności wyłączające jego winę lub bezprawność działania (stan wyższej konieczności, poinformowana zgoda pacjenta). Jednakże prawnicy wskazują również, że z perspektywy obrony prawnej wykazanie przez lekarza, że stosując lek poza lub niezgodnie ze wskazaniami opierał się na aktualnych standardach leczenia lub wytycznych organów urzędowych – może być niedostateczne i lekarz może ponieść odpowiedzialność za ewentualną szkodę wyrządzoną pacjentowi [1,2,3,4,5]. Swoją drogą standardy leczenia nie mają oczywiście charakteru aktów normatywnych, a w praktyce lekarskiej często mamy do czynienia z sytuacjami, które nie mieszczą się w ramach standardowego postępowania.

W wielu opiniach prawnych podkreśla się, że lekarz powinien za wszelką cenę poinformować pacjenta o konsekwencjach i uzyskać jego pisemną zgodę na zastosowanie leku poza CHPL. Trzeba dodać, że w literaturze spotyka się także stanowisko wyrażane przez prawników, że w istocie każde (!!) zastosowanie leków poza zarejestrowanym wskazaniem jest eksperymentem leczniczym (bo tylko zarejestrowane wskazanie jest w pełni wypróbowane) [5]. 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 zgody

pisemnej pacjenta nie powinno być wymagane [3]. Niestety w chwili obecnej brak jest jasnej regulacji prawnej w tym zakresie i nikt (ani Minister Zdrowia, ani NRL), nie podjął działań, aby takie zmiany legislacyjne wprowadzić.

Czy wiem, kiedy stosuję lek poza wskazaniem?

W Polsce nie ma w tej chwili bazy danych dostępnej dla lekarzy, która pozwalałaby na zapoznanie się z wszystkimi CHPL leków zarejestrowanych w naszym kraju. Od 2012 roku Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych udostępnia Charakterystyki Produktów Leczniczych leków objętych obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na stronie internetowej Urzędu oraz w Biuletynie Informacji Publicznej. Jednakże baza ta nie spełnia zadania informowania o wszystkich CHPL. Ponadto, zapisy CHPL różnią się w przypadku różnych preparatów zawierających tę samą substancję, co trudno racjonalnie wytłumaczyć i traktować poważnie.

Ostatnio Krzystanek i wsp. w dwóch artykułach przeglądowych [15,16] potwierdzili, że w przypadku leków przeciwpsychotycznych i leków przeciwdepresyjnych zarejestrowanych w Polsce wiele CHPL jest dla lekarzy praktycznie niedostępnych. Co więcej w zapisach panuje chaos a różne preparaty i postaci zawierające tę samą substancję mogą mieć różne zapisy dotyczące zarejestrowanych wskazań. Różne zarejestrowane wskazania mogą dotyczyć nawet poszczególnych postaci i dawek tego samego leku. Na przykład, preparat flupentyksolu (Fluanxol):

- tabletki 0,5mg są zarejestrowane w zaburzeniach psychotycznych bez zaburzeń depresyjnych oraz doraźnie w zaburzeniach depresyjnych innych, niż w przebiegu psychozy,
- tabletki 3 mg wyłącznie w leczeniu schizofrenii, zaś
- forma depot w leczeniu podtrzymujących schizofrenii i innych psychoz, zwłaszcza z takimi objawami, jak omamy, urojenia i zaburzenia myślenia, którym towarzyszy apatia, utrata energii, depresja i zamknięcie się w sobie.

Do terapii wielu chorób i zaburzeń psychicznych w ogóle nie ma zarejestrowanych leków na przykład: poza chorobą Alzheimera, prawie cała kategoria F0 czyli zaburzenia organiczne, często bezwzględnie wymagające leczenia farmakologicznego, niektóre postaci zaburzeń lękowych, związanych ze stresem, zaburzenia pod postacią somatyczną (poza opipramolem), zaburzenia dysocjacyjne i konwersyjne. Nawet w zaburzeniach, w których leczeniem z wyboru jest psychoterapia, nie zawsze można uniknąć farmakoterapii, zwłaszcza u pacjentów najbardziej cierpiących. Do leczenia niektórych zaburzeń, również tych których rozpowszechnienie sięga kilku- kilkunastu

Załącznik 1. Formularz świadomej zgody pacjenta na terapię lekiem poza wskazaniami rejestracyjnymi przygotowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia
Annex 1. The of patient's informed consent form developed by National Health Fund for unlicensed medication.

ŚWIADOMA ZGODA NA ZASTOSOWANIE TERAPII LEKIEM

POZA WSKAZANIAM I REJESTRACYJNYMI

Ja, niżej podpisana/y

Oświadczam, że przeczytałam/em i zrozumiałam/em informacje dotyczące zastosowania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz otrzymałam/em wyczerpujące i satysfakcjonujące mnie odpowiedzi na zadane pytania.

Wyrażam dobrowolnie zgodę na terapię lekiem poza wskazaniami rejestracyjnymi i jestem świadoma/y, że w każdej chwili mogę zaprzestać dalszej części terapii. Przez podpisanie zgody na terapię lekiem poza wskazaniami rejestracyjnymi, nie zrzekam się żadnych należnych mi praw. Otrzymam kopie niniejszego formularza opatrzone podpisem i datą.

Zostałam/em poinformowana/y, że administratorem danych osobowych będzie zakład opieki zdrowotnej, w którym prowadzona/ordynowana będzie terapia lekiem poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Imię i nazwisko (drukowanymi literami)

Podpis

Data złożenia podpisu (ręką pacjenta)

OŚWIADCZENIE LEKARZA ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZASTOSOWANIE LEKU

POZA WSKAZANIAM I REJESTRACYJNYMI

Oświadczam, że omówiłam/em przedstawione badania z pacjentką/pacjentem używając zrozumiałych, możliwie prostych sformułowań oraz udzieliłam/em informacji dotyczących natury i znaczenia terapii lekiem poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Imię i nazwisko (drukowanymi literami)

Podpis i pieczęć lekarska

Data złożenia podpisu

procent w populacji, zarejestrowane są pojedyncze substancje, chociaż podstawowy mechanizm działania jest wspólny dla całej grupy. Trudno oczekiwać, że uda się leczyć zaburzenie o dużym rozpowszechnieniu jednym lub dwoma lekami. W praktyce w przypadku dużej liczby chorych psychiatra nie ma możliwości prowadzenia leczenia farmakologicznego zgodnie z CHPL.

CO ZMIENIA NOWA USTAWA REFUNDACYJNA?

W nowej ustawie [17] artykuł 37 uprawnia ministra właściwego do spraw zdrowia do określenia w drodze obwieszczenia wykazu leków refundowanych oraz kategorii dostępności refundacyjnej, tj. konkretnych wskazań, w których dany lek jest refundowany. Utrzymano zasadę, która uzależnia dostępność refundacyjną od wskazań w CHPL ale według art. 6 ustawy refundacyjnej obowiązuje jeszcze druga istotna kategoria dostępności refundacyjnej – wskazania określone stanem klinicznym pacjenta. Wydaje się,

że ta druga kategoria ma głównie ograniczać (zawęzić) refundację a nie rozszerzać ją poza wskazania zapisane w CHPL. Decyzję o tym, w jakich wskazaniach lek będzie refundowany podejmuje Minister Zdrowia. Część leków jest refundowana „w zakresie wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji”. Ponieważ utrzymano zasadę, że CHPL jest podstawą do ustalenia refundacji kosztów zakupu leku ze środków publicznych, oznacza to, że zastosowanie leku poza wskazaniami rejestracyjnymi może spowodować konsekwencje finansowe dla lekarza, jeżeli przepisał on lek jako refundowany poza wskazaniami zawartymi w CHPL. Oczywiście taka sytuacja nie musi i często nie oznacza błędu w sztuce medycznej, lecz jedynie błąd w określeniu refundacji [1,3,4,5].

Nowa ustawa refundacyjna przewidziała także mechanizm, według którego leki mogą być refundowane poza wskazaniami. Leki mogą być refundowane w niezarejestrowanych wskazaniach po uzyskaniu pozytywnej rekomendacji przez Agencję Oceny Technologii Medycznych. W propozycjach zgłoszonych Ministerstwu przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii za priorytetowe uznano:

1. rozszerzenie wskazań leków atypowych dla całej grupy zaburzeń F20-F29,
2. rozszerzenie wskazań leków przeciwdepresyjnych dla całej grupy F40-F49 (zaburzenia lekowe, związane ze stresem i zaburzenia pod postacią somatyczną).

Dotychczas Rada Przejrzystości nie przygotowała jeszcze opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków stosowanych w psychiatrii ze wskazań klinicznych, w zakresie w CHPL.

Zakres wskazań objętych refundacją: „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”

Po opublikowaniu w 2012 roku obwieszczenia Ministra Zdrowia i wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę „w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” ponownie pojawiły się wątpliwości co do możliwości wystawiania recept na psychotropowe leki refundowane (N05 i N06 wg klasyfikacji ATC), poza wskazaniami zawartymi w CHPL. Prof. Marek Jarema – Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii wydał stanowisko [18], w którym stwierdza, że gdy wyczerpane zostały możliwości stosowania leków wskazanych w konkretnych przypadkach, zgodnie z obowiązującą nas zasadą dołożenia „należytnej staranności” w wykonywaniu zawodu lekarza, można zastosować inne leki, o których lekarz posiada wiedzę, że mogą być zastosowane. Za taką wiedzę można uznać informacje zawarte w opublikowanych niedawno *Standardach leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*[19]. Zdaniem konsultanta krajowego wystawienie recepty na lek psychotropowy refundowany, w takiej sytuacji jest uzasadnione. Konsultant zaproponował aby przyjąć, że występujące na liście leków refundowanych określenie „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe” dotyczy wszystkich kategorii diagnostycznych według ICD-10, czyli od numeru F00 do F99. Taka rozszerzająca interpretacja zaproponowana przez Konsultanta Krajowego została w 2011 roku przyjęta przez Ministerstwo Zdrowia w przypadku budzącej także wątpliwości kategorii chorób przewlekłych (oznaczanych na recepcie jako „P”) – Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania (kategorie ICD-10 od F00 do F69 oraz od F80 do F98 z wyłączeniem F1x.0 i F43.0) lub upośledzenie umysłowe (kategorie ICD 10 od F70 do F79. Bez wątplenia zalecenie takie zapobiega absurdalnej sytuacji, w której jedna grupa chorych może być dyskryminowana pod względem dostępu do leczenia wobec innej grupy tylko ze względu na kryteria diagnostyczne.

Trzeba jednak zaznaczyć, że pomimo protestów środowiska psychiatrycznego i Konsultanta Krajowego w tekście ustawy refundacyjnej znalazł się zapis, który uzależnia zaliczenie leku do kategorii leków wydawanych bezpłatnie od stwierdzenia zaburzenia psychiatrycznego.

A zatem może to wskazywać na intencję ustawodawcy, aby ograniczyć zakres obowiązującego dotychczas określenia „choroby psychiczne”. Konsultant Krajowy w liście do Ministerstwa Zdrowia podnosił, że jest to niesłuszne z punktu widzenia medycznego i jest przejawem dyskryminacji chorych. Apelował o zmianę tego zapisu, „krzywdzącego chorych z zaburzeniami psychicznymi”. Proponował, aby określenie „choroba psychiczna lub upośledzenie umysłowe” zastąpić pojęciem „zaburzenie psychiczne” co odpowiada powszechnie akceptowanemu określeniu w języku angielskim (*mental disorder*).

Dyskusja na temat zakresu pojęcia choroby psychiczne używanego do celów administracyjnego określenia zakresu refundacji trwa od lat dziewięćdziesiątych XX wieku. Poprzedni Konsultant Krajowy, prof. Stanisław Pużyński w latach 1998–2003 wielokrotnie przedstawiał MZ stanowisko, w którym także (choć tylko w ograniczonym stopniu) uważał za niesłuszne ograniczanie refundacji tylko do osób z zaburzeniami psychotycznymi: „określenie choroby psychiczne (...) obejmuje głównie osoby z zaburzeniami psychicznymi, w których występują objawy psychotyczne (np. objawy schizofreniczne, omamy, urojenia, afektywne, zaburzenia świadomości, nasilone zaburzenia otępienne, amnestyczne). W klasyfikacji ICD-10 większość chorób psychicznych mieści się w działach F0, F2, F3 jednakże niekiedy powyższe kryteria mogą spełniać zaburzenia opisane w innych działach tej klasyfikacji”. Pużyński podkreślał, że do uprawnień do refundacji należałoby również zaliczyć te osoby z zaburzeniami psychicznymi, ale bez zaburzeń psychotycznych, u których występowanie objawów wiąże się z zagrożeniem własnego życia albo życia i zdrowia innych osób lub uniemożliwia zaspokajanie podstawowych potrzeb życiowych. Proponował następującą listę chorób przewlekłych: schizofrenia przewlekła lub nawracająca lub lekooporna, zaburzenia afektywne dwubiegunowe (nawracające), zaburzenia depresyjne (nawracające), depresje lekooporne, choroba Alzheimera i inne przewlekłe psychozy o przyczynach organicznych, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne o przewlekłym, inwalidyzującym przebiegu, zaburzenia łaknienia (zagrożające życiu) [20].

Nie wchodząc w tej chwili w dyskusję na temat definicji choroby psychicznej [21], należy zastanowić się, czy zakres wskazań objętych refundacją – choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe – oznacza rozszerzenie refundacji poza zarejestrowane wskazania poszczególnych leków zapisane w CHPL?

Z jednej strony wydaje się, że tak – gdyż w przeciwnym razie Minister Zdrowia mógł użyć formuły, że leki są refundowane „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”.

Z drugiej jednak strony, przy braku jasnego stwierdzenia ze strony ministerstwa i NFZ, w którym zo-

stanie zaakceptowane rozwiązanie zaproponowane przez Konsultanta Krajowego nie można wykluczyć, że w przypadkach kontroli będą przyjmowane interpretacje zawężające możliwość refundowania leków. Refundacja może zostać ograniczona wyłącznie do tych zastosowań, które zostaną zaakceptowane przez AOTM. Obecnie mamy trudną i frustrującą sytuację podwójnych kryteriów refundacyjnych w psychiatrii: z jednej strony CHPL, z drugiej kryterium choroby psychicznej nie zdefiniowanej przez ustawodawcę.

Niezależnie od aspektu refundacyjnego należy pamiętać, że każde zastosowanie poza wskazaniem wymaga oceny pod kątem zgodności z aktualną wiedzą medyczną i musi zostać należycie udokumentowane. Trzeba tutaj podkreślić, że obecnie – domagając się refundacji leków poza wskazaniami, a jednocześnie nie domagając się zmian w obowiązującym stanie prawnym – zarówno NIL, jak i medyczne towarzystwa naukowe i inne organizacje zaniebują ogromnie ważny aspekt bezpieczeństwa prawnego lekarzy. Z jednej strony walczy się bowiem o to, aby NFZ nie mógł nakładać kar za przepisanie leku niezgodnie z refundacją, z drugiej nie robi się niczego, aby zmniejszyć ryzyko związane z zaspokajaniem ewentualnych roszczeń pacjentów wynikających z działań niepożądanych produktu leczniczego, stosowanego niezgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, ale zgodnie z obowiązującą wiedzą medyczną. Niestety doświadczenia innych krajów pokazują, że fala takich roszczeń adresowanych do psychiatrów jest jedynie kwestią czasu.

WNIOSKI

1. W przypadku zastosowania leku niezgodnie z zarejestrowaną (CHPL) odpowiedzialność firmy farmaceutycznej jest zniesiona i za ewentualne szkodliwe skutki działania leku odpowiedzialność ponosi lekarz ordynujący lek.
2. Zagrożenie odpowiedzialnością jest w takim przypadku potencjalnie dużo poważniejsze niż powszechnie dyskutowana kwestia żądania przez NFZ zwrotu od lekarza kwoty refundacji w przypadku przepisania leku niezgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami.
3. Uregulowania prawne dotyczące stosowania leku poza wskazaniami znajdują się w Ustawie o zawodach lekarza i lekarza dentystry. Aktualny stan prawny niedostatecznie chroni lekarza w przypadku zastosowania leków zgodnie z obowiązującą wiedzą medyczną, ale poza zarejestrowanymi wskazaniami.
4. W chwili obecnej funkcjonują sprzeczne interpretacje dotyczące tego, kiedy zastosowanie leku poza wskazaniami może zostać uznane za eksperyment leczniczy lub świadczenie o podwyższonym ryzy-

ku, w jaki sposób powinno być uzasadnione i udokumentowane, by nie zostało zakwestionowane w przypadku ewentualnych roszczeń (np. płatnika, pacjenta).

5. Zastosowanie dotychczasowych rekomendacji NFZ dotyczących stosowania leków poza wskazaniami może być trudne do zrealizowania w praktyce, w szczególności wymóg uzyskania każdorazowo, świadomej zgody pacjenta na zastosowanie terapii lekiem poza wskazaniami rejestracyjnymi i przesyłanie kopii takiej zgody do NFZ. Procedura ta z dużym prawdopodobieństwem może sparaliżować ambulatoryjną służbę zdrowia i opóźnić działania terapeutyczne. Innym problemem jest jatrogenne wzbudzenie niepokoju pacjentów informowanych o terapii o podwyższonym ryzyku, w sytuacjach, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną należą do standardowych.
6. Konieczne są zmiany legislacyjne, które w jasny sposób uregulują zasady stosowania leków poza wskazaniami, ale zgodnie z obowiązującą i aktualną wiedzą medyczną. Regulacje takie powinny jasno określać: sposób uzasadniania zastosowania leku poza wskazaniami i zasady prowadzenia dokumentacji medycznej oraz to kiedy rekomendowane zastosowania leków poza wskazaniem powinny być uznawane za metody leczenia stwarzającymi podwyższone ryzyko dla pacjenta i wytyczne dotyczące wymogu uzyskiwania pisemnej świadomej zgody na zastosowanie leku poza zarejestrowanymi wskazaniami.
7. Tymczasem należy przygotować wytyczne dotyczące stosowania leków poza wskazaniami. Wydaje się, że do bezpiecznego dla pacjentów i lekarzy, leczenia psychiatrycznego należy pilnie przygotować przewodnik farmakoterapii zawierający uporządkowane według kategorii diagnostycznych ICD-10 leki zarejestrowane w danym zaburzeniu, leki nie zarejestrowane ale, takie które można stosować zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, oraz leki, które nie mają udowodnionych wskazań, są w trakcie badań i/lub mają status terapii eksperymentalnych. Poszczególne wybory terapeutyczne powinny być zaopatrzone w zatwierdzone przez NFZ uwagi dotyczące ewentualnego poziomu refundacji w danym schorzeniu. Dodatkowo, przewodnik farmakoterapii powinien zawierać propozycje formularza świadomej zgody i wskazówki w jakich wypadkach konieczne jest uzyskiwanie oddzielnej pisemnej poinformowanej zgody pacjenta na stosowane leczenie.

PIŚMIENNICTWO

1. Maciejczyk A., Trojan M. Błąd w stosowaniu leku, nadużywanie leków, stosowanie leku poza wskazaniami. Biuletyn Leków Nr 3, 2011 <http://>

- bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2598/original/Biuletyn_2011_3_caly_OK_3_.pdf?1320407428; dostęp: 2012-05-22.
2. Maselbas W., Członkowski A. Stosowanie produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi. *Przewodnik Lekarza* 2008, 3, 81-87.
 3. Tymiński R. Czy można leczyć poza wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego? <http://prawalekarzy.pl/odpowiedzialnosc/czy-mozna-leczyc-pozza-wskazaniami-zawartymi-w-charakterystyce-produktu-leczniczego>; dostęp: 2012-05-22.
 4. Zajdel J. Stosowanie produktów leczniczych „off-label use” w populacji pediatrycznej – działanie na granicy ryzyka czy dolożenie należytej staranności? *Przegląd Lekarski* 2011, 88, 33-39.
 5. Zajdel J. Stosowanie produktów leczniczych ‘off-label’ – eksperyment medyczny czy działanie zgodne prawem? *Gazeta Lekarska* 2010-12; <http://www.gazetalekarska.pl/xml/nil/gazeta/numery/n2010/n201012/n20101224>; dostęp: 2012-05-22.
 6. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (tekst jedn. Dz.U. 2001 Nr 126 poz. 1381, z późn. Zm.)
 7. Sobecka A. Zapytanie nr 2151, do ministra zdrowia w sprawie zakresu wskazań do stosowania leków. Toruń, dnia 11 stycznia 2007 r.; <http://orka2.sejm.gov.pl/IZ5.nsf/main/686D9B7E>; dostęp: 2012-05-22. Odpowiedź sekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia – z upoważnienia ministra – na zapytanie nr 2151 w sprawie zakresu wskazań do stosowania leków (dnia 23 lutego 2007 r.); <http://orka2.sejm.gov.pl/IZ5.nsf/main/7BE3BEB7>; dostęp: 2012-05-22.
 8. Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodach lekarza i lekarza dentystry (tekst jedn. Dz. U. z 2005 Nr 226, poz. 1943, z późn. zm.).
 9. Jarema M. Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji (2012); <http://www.ipin.edu.pl/wordpress/konsultanci/krajowi/>; dostęp: 2012-05-22.
 10. Informacja [NFZ] o aktualnie obowiązującym trybie postępowania dotyczącym terapii lekami nie posiadającymi wskazań rejestracyjnych w danym schorzeniu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (lek poza wskazaniami rejestracyjnymi); http://www.nfz-bydgoszcz.pl/article/swiadczeniodawcy/druki/article.php/id_item_tree/737be0ddc5d4338a9f9856f9ef7d26a4/id_art/153aa897f318c-c5572ffb9377667f302; dostęp: 2012-05-22.
 11. Rzewuska M. Leki przeciwpsychotyczne. W: Wciórka J., Pużyński S., Rybakowski J. red. *Psychiatria*. Tom 3. Metody leczenia. Zagadnienia etyczne, prawne, publiczne, społeczne. wyd. II. Wrocław: Urban & Partner; 2012. s. 13-64.
 12. Wichniak A. Jenajczyk W. Leki stosowane w leczeniu zaburzeń snu. W: Wciórka J., Pużyński S., Rybakowski J. red. *Psychiatria*. Tom 3. Metody leczenia. Zagadnienia etyczne, prawne, publiczne, społeczne. wyd. II. Wrocław: Urban & Partner; 2012. s. 150-167.
 13. Coe HV, Hong IS. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia. *Ann Pharmacother*. 2012 May;46(5):718-22.
 14. Krzystanek M, Krzywda P, Krupka-Matuszczyk I, Szafranski T. Wskazanie do przepisania leku, skazanie za przepisanie leku. Zarejestrowane wskazania leków przeciwpsychotycznych w Polsce. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii (w druku)*
 15. Krzystanek M, Krzywda P, Marszałek M, Krupka-Matuszczyk I, Szafranski T. Kosztowny chaos. Zapisy rejestracyjne leków przeciwdepresyjnych w Polsce. (złożono do druku)
 16. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych(1, 2) (tekst jedn. Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
 17. Jarema M. Informacja Krajowego konsultanta w dziedzinie psychiatrii w sprawie wystawiania recept na refundowane leki psychotropowe (2012); <http://www.ipin.edu.pl/wordpress/konsultanci/krajowi/>; dostęp: 2012-05-22.
 18. Jarema M. red. *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Gdańsk: Via Medica; 2011.
 19. Pużyński S. Problemy polskiej psychiatrii. *Nasze Zdrowie II Dodatek promocyjno-reklamowy do Rzeczpospolitej nr 140 (6823) 17 czerwca 2004 r.*; http://www.geoland.pl/dodatki/zdrowie_ii/puzynski.html; dostęp: 2012-05-22.
 20. Pużyński S. Choroba psychiczna – problemy z definicją oraz miejscem w diagnostyce i regulacjach prawnych. *Psychiatria Polska*, 2007, 41, 3, 299-308.

Adres: Dr Tomasz Szafranski, III Klinika Psychiatryczna IPiN,
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, szafran@ipin.edu.pl.