

**Stosowanie leków w onkologii i hematologii w
zakresie wskazań do stosowania
lub dawkowania, lub sposobu podawania
odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego**



Matusewicz Wojciech

AGENCJA OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

WARSZAWA 22 .05 2012



Kefauver-Harris Drug Control Act 1962

- Praktycznie od tego czasu obowiązywały zasady stosowania Leków zgodnie ze wskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego .

Od tego roku zaczęły obowiązywać zasady ,że lek wprowadzany na rynek nie tylko musi być SKUTECZNY

ale również

BEZPIECZNY

Ale do chwili obecnej trudno udowodnić BEZPIECZEŃSTWO LEKU

Spowodował to fenomen ? „THALIDOMIDU „

Definicja off-label

- Kontrowersyjny problem z pogranicza medycyny i prawa.
- Pozarejestacyjne stosowanie leku (ang. *off – label use, unlicensed, unapproved, unlabelled, unregistered*)- oznacza możliwość podania leku poza wskazaniami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (CHPL):
 - stosowanie leku w innych wskazaniach niż określone w ChPL;
 - stosowanie leku w innych dawkach;
 - stosowanie leku u dzieci niezgodnie ze zaleceniami wiekowymi;
 - stosowanie innego sposobu podania leku niż przewidziany;
 - stosowanie leków, kiedy są przeciwwskazane.
- Praktyka leczenia off-label jest **dopuszczona i szeroko rozpowszechniona**, obejmując leczenie ambulatoryjne i szpitalne z zakresu różnych dziedzin medycyny i odnosząc się zarówno do leków oryginalnych, jak i generycznych.



Przesłanki zastosowania produktu off-label

Przyjmuje się, że do przesłanek zastosowania produktu poza wskazaniami należą:

- konieczność ratowania życia lub zdrowia pacjenta;
- nieskuteczność dotychczasowych terapii;
- niezadowalający wynik dotychczasowego leczenia;
- wykorzystanie wszystkich dostępnych leków zarejestrowanych w konkretnym wskazaniu.



Off-label

- W zależności od dostępnych publikacji szacuje się, że stosowanie leków off-label wynosi: 7,5–15% w typowych ambulatoryjnych wskazaniach internistycznych, 30–50% u pacjentów onkologicznych oraz nawet 90% w przypadku oddziałów neonatologii i onkologii pediatrycznej;
- Działy medycyny, w których off-label use jest szczególnie częste to: pediatria, onkologia, dermatologia, hematologia, medycyna paliatywna;
- W większości krajów stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi jest możliwe, choć uzależnione od spełnienia wskazanych wymagań prawnych, bądź administracyjnych.

Stosowanie leków off-label w Polsce i innych krajach



- Możliwość stosowania leków off-label wynika z przepisów prawa wspólnotowego (Dyrektywa w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi) i zasad zawartych w Deklaracji Helsińskiej z 1964 r., w myśl których:
“W czasie leczenia pacjenta, w przypadku, gdy sprawdzone metody profilaktyki, diagnostyki i leczenia nie istnieją lub są nieskuteczne, lekarz za świadomą zgodą pacjenta musi mieć swobodę zastosowania niepotwierdzonych lub nowych metod profilaktycznych, diagnostycznych i leczniczych, jeżeli w jego ocenie mogą one przynieść nadzieję na uratowanie życia, przywrócenie zdrowia lub ulgę w cierpieniu”.

Statystyki stosowania leków we wskazaniach pozarejestacyjnych w wybranych krajach:



Kanada	Szacuje się, że preskrypcja off –label wynosi ok. 40% u dorosłych i 90% u dzieci
Niemcy	W leczeniu onkologicznym, w 70%–80% przypadków leki podawane są off-label. Szacunkowo w ten sposób podawanych jest 56% leków pediatrycznych oraz 90% w opiece neonatologicznej
Japonia	Off-label stosowanych jest 30% leków przeciwnowotworowych oraz 40% leków stosowanych w leczeniu uzupełniającym
Austria	Off-label przepisywanych jest 50% leków stosowanych u dzieci i 90% w neonatologii
Szwajcaria	Off-label może być stosowanych nawet 79% leków u dzieci
Holandia	W opiece ambulatoryjnej 22,7% dzieci jest leczonych off-label
USA	1 na 5 recept w USA jest przepisywana off-label



Stosowanie leków off-label w Polsce

- Dopuszczalność stosowania terapii poza wskazaniami wywodzi się także z przepisów regulujących zasady wykonywania zawodu lekarza:
 - art. 4 ustawy o zawodzie lekarza i dentysty** stanowi, że:
“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 należyłą starannością”;
 - zgodnie z **art. 6 Kodeksu Etyki Lekarza**:
„Lekarz ma swobodę wyboru w zakresie metod postępowania, które uzna za najskuteczniejsze(..)”.

Stosowanie leków off-label w innych krajach



Stany Zjednoczone	<p>Stosowanie leków off-label jest w USA legalne. Wyjątek stanowią tzw. substancje kontrolowane, takie jak opioidy (morfina, fentanyl)- które mogą być przepisywane wyłącznie w zarejestrowanych wskazaniach. FDA wydała wytyczne dla producentów leków (Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices)</p>
W Wielka Brytania,	<p>Ustawa lekowa z 1968 (The Medicines Act) i prawodawstwo europejskie pozwalają lekarzom na stosowanie leków off-label oraz leków niezarejestrowanych. Obowiązują wytyczne Naczelnej Rady Medycznej („Good practice in prescribing medicines - guidance for doctors”, General Medical Council’s, GMC). Lekarz:</p> <ul style="list-style-type: none">- musi być przekonany, że zastosowanie leku off-label będzie dla pacjenta bardziej korzystne w porównaniu z odpowiednią terapią licencjonowaną;- musi być przekonany, że istnieją wystarczające dowody i/lub doświadczenie w stosowaniu leku, dowodzące jego skuteczności i bezpieczeństwa;- musi wziąć odpowiedzialność za przepisanie leku, nadzorowanie opieki nad pacjentem i kontynuację leczenia (lub zapewnić takie monitorowanie przez innego lekarza);- w sposób jasny, dokładny i czytelny wskazać (odnotować) wszystkie zastosowane leki i powody ich przepisania.
Włochy:	<p>Obowiązujące prawo wyraźnie podkreśla wagę uzyskania świadomej zgody pacjenta dla usankcjonowania stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami. Art. 3(2) of Law of 1998 (Legge di Bella) stanowi, że „w pojedynczych przypadkach lekarz może, na swoją własną odpowiedzialność, po udzieleniu pacjentowi informacji i uzyskaniu jego świadomej zgody, zastosować lek odmiennie od wskazania rejestracyjnego, jeśli rozważy, na podstawie udokumentowanych danych, że pacjent nie może być poddany terapii zgodnie ze wskazaniami (...)”.</p> <p>We Włoszech, agencja lekowa stworzyła trzy wykazy (w tym z zakresu hematologii i pediatrii) z zatwierdzonymi wskazaniami stosowania leków off-label.</p>
Australia:	<p>Agencja do spraw leków- Therapeutic Goods Administration (TGA)- Stosowanie leków off-label nie jest uważane za naruszenie TGA (jakkolwiek nie było to przedmiotem postępowania sądowego). W niektórych przypadkach, niezastosowanie leku, w sytuacji, gdy takie niezatwierdzone użycie jest poparte przez wiarygodne dane, może być uznane za niedopełnienie obowiązku.</p>



Stosowanie leków off-label w innych krajach

Hiszpania:	Dekret Królewski 1015/2009 upoważnia lekarzy do przepisywania leków off-label w wyjątkowych okolicznościach, jeśli dla konkretnego pacjenta nie ma alternatywnych terapii zarejestrowanych. W Dekrecie wyrażono także wymóg uzyskania zgody pacjenta na leczenie.
Niemcy:	Instrukcje The German Federal Joint Committee definiują off-label use (“use beyond the marketing authorization”) jako stosowanie “we wskazaniu lub obszarach wskazań nie objętych rejestracją, jak również jako “jakiegokolwiek użycie uzasadniające zmianę (odchylenie) w zakresie rejestracji”.
Szwajcaria:	Stosowanie leków off-label regulowane jest w ustawie (art. 71 a/of the health insurance law) . Lekarze mogą w pewnych warunkach przepisać leki off-label (bez ograniczenia w onkologii): a) stosowanie leku jest warunkiem koniecznym do realizacji innej interwencji, która jest objęta obowiązkowym ubezpieczeniem zdrowotnym i która ma wyraźny priorytet, lub jeśli b) dzięki zastosowaniu leku można się spodziewać dużej korzyści terapeutycznej w chorobach, które są potencjalnie zagrażające życiu lub które mogą prowadzić do ciężkich i przewlekłych zaburzeń zdrowia i brak jest innych metod leczenia.
Holandia:	W regulacji Medicines Act (GW, 2007) określono kryteria, kiedy lek może być przepisany poza wskazaniami. Zgodnie z art. 68 GW może to nastąpić wyłącznie na podstawie standardów i wytycznych opracowanych przez ekspertów. W przypadku braku wyżej wymienionych standardów, niezbędne są konsultacje między lekarzami i farmaceutami (dot. leków innowacyjnych). Lekarze muszą także informować pacjentów, że lek nie ma wskazań rejestracyjnych i uzyskać ich zgodę. Muszą też być pewni, iż leczenie poza wskazaniami jest uzasadnione naukowo
Malta:	Użycie off-label nie jest uregulowane. Szpitale mogą stosować leki poza wskazaniami, jednak niektóre z nich wprowadziły wewnętrzną politykę, zobowiązującą lekarza do uzupełnienia specjalnego formularza
Finlandia:	Przepisywanie leków off-label jest nieograniczone prawem. Nie ma ogólnokrajowych wytycznych, nie ma również konieczności uzyskiwania specjalnych pozwoleń na zastosowanie leku poza wskazaniami



Bezpieczeństwo

- Bezpieczeństwo pacjenta jest głównym problemem stosowania leków off-label;
- Podanie leku może wiązać się z działaniami niepożądanymi i brakiem efektów terapeutycznych;
- Stosowanie off-label nowych leków może być szczególnie ryzykowne, ponieważ istnieją niedostateczne dane o tolerancji nowego leku lub tylko częściowo znanego mechanizmu działania leku;
- Wśród czynników, wpływających na bezpieczeństwo leku, w porównaniu do zarejestrowanych wskazań, są m.in. wiek pacjentów, choroby współistniejące, równoczesne stosowanie leków, interakcje między lekami, a także różnice w farmakokinetyce i farmakodynamice.



Nowa definicja Działań niepożądanych leków

- 31.12.2010 „Official Journals” :”Advers Drug Reaction: a response to a medicinal product which is noxious and unintended”
tym samym pod pojęciem działania niepożądanego jako reakcji na produkt leczniczy , która jest szkodliwa i niezamierzona należy rozumieć również te reakcje , które wynikają z błędnego stosowania we wskazaniach , które nie zostały zarejestrowane (OFF-LABELL)
reakcje będące konsekwencją stosowanego leku niezgodnie z przeznaczeniem

to dosyć oczywiste , ale publicznie ogłoszone !!!!

31.12.2010-Official Journals opublikował nową definicję Działań niepożądanych leków



- Stosowanie leku poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label)
Oznacza jego zastosowanie , które nie zostało zarejestrowane przez odpowiednią agencję.

Jego zastosowanie off-label traktuję się również ordynację leku w zaaprobowanym wskazaniu , ale w populacji ,dla której nie jest przeznaczony dany lek , np. stosowanie leku u dzieci , a lek jest zarejestrowany dla dorosłych ,stosowanie w mniej zaawansowanym stadium choroby , a lek zarejestrowany tylko dla ciężkich stanów

Onkologia



- Szacuje się, że stosowanie leków off-label wynosi 30–50% u pacjentów onkologicznych
- Badania przeprowadzone w oddziałach onkologicznych dla dorosłych:
 - **Australia**- w ciągu jednego dnia odnotowano, że 22% wszystkich zleceń było niezgodnych z rejestracją leku, w tym: 9 % dotyczyło wskazania, 10 % dawki leku, a 3 % drogi podania. Aż 110 na 130 (85 %) pacjentów otrzymało co najmniej jeden lek w sposób niezgodny z licencją;
 - **USA**- 33,2 % off-label use w odniesieniu do leków onkologicznych;
 - **Francja** - leki poza wskazaniem rejestracyjnym zastosowano u 415 z 1206 chorych (34 %).

Onkologia



- Z uwagi na kosztowność leków innowacyjnych, badania nad ich zużyciem często koncentrują się na indywidualnych pozycjach.
- I tak w okresie od grudnia 2001 r. do marca 2005 r., 321 (**22%**) kobiet w Australii, z zaawansowanym przerzutowym rakiem piersi **otrzymało w drodze off-label transtuzumab** .
- W podobnym badaniu w USA oceniano użycie leku rituximab u 101 pacjentów. W okresie od września 1998 r. do czerwca 2001 r., 320 **(75%) podań klasyfikowało się jako off- label**. W 94% dotyczyło to rodzaju nowotworu.

Medicare USA



- Finansowanie zastosowania leków off-label w onkologii jest uregulowane ustawowo.
- Medicare (ubezpieczenie „państwowe” dla osób starszych i niepełnosprawnych) ma obowiązek finansowania leków off-label w onkologii.
- Leki oraz wskazania poza rejestracyjne, w których użycie jest dozwolone, publikowane są w kompendiach– the American Hospital Formulary Service-Drug Information lub the US Pharmacopoeia-Drug Information.
- W przypadku braku leku/wskazania w bazach – wymagane jest przesłanie wniosku wraz z załączoną literaturą medyczną wskazującą na udokumentowane działanie leku (Medicare off-Label Approval Checklist).



The National Comprehensive Cancer Network

- Szacuje, że w USA od 50 do 75% leków onkologicznych stosowanych jest off-label;
- Nie odnaleziono oficjalnych wytycznych The National Cancer Institute (NCI);
- na stronie internetowej instytutu można znaleźć informację, iż „często standard opieki dla poszczególnych rodzajów lub stopni nowotworów związany jest z wykorzystaniem off-label jednego lub więcej leków. Ponieważ **leki stosowane off-label są często standardem** w opiece nad chorym z konkretnym rodzajem nowotworu, **odmowa refundacji przez ubezpieczyciela oznaczałaby, że pacjenci nie mogą otrzymać tego, co ich lekarze uważają za najlepszą dostępną opcję leczenia w ich chorobie**”.

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN),



- NCCN opracowuje i publikuje wytyczne postępowania dla onkologów
- **Zalecenia NCCN bardzo często nie są zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi FDA**

Wyniki z analizy off-label use w USA:

- Informacje na podstawie danych z Varian Oncology Electronic Medical Record, EMR) - system zawiera dane dot. leczenia ok. 200 tys. pacjentów (18 szpitali onkologicznych, 15 stanów). Podczas każdej wizyty do systemu wpisywane są informacje takie jak: data, recepta, dawka leku. W analizie wykorzystano dane za okres od 2 stycznia 2003 r. do 31 grudnia 2008 r..
- Zgodnie z analizą – żaden z pacjentów z rakiem pęcherza moczowego nie dostał leku zarejestrowanego przez FDA – 97% dostało leki zgodnie z wytycznymi NCCN. W przypadku raka żołądka – 5% otrzymało leki zgodnie z rejestracją, a 95% zgodnie z wytycznymi NCCN.

UWAGA w USA



- ZAKAZ REKLAMY LEKÓW POZA STOSOWANIEM ZAREJESROWANYM !

- Pomimo dopuszczalnej reklamy leków dostępnych na receptę

USA - Najczęściej stosowane leki onkologiczne off-label



Table 1. Most Frequently Used Off-label Medications by Cancer Area

Drug	Percentage of All Patients
Breast	
Rituximab	0.2%
Hydroxyurea	0.2%
Irinotecan	0.1%
Cetuximab	0.1%
Temozolomide	0.1%
Lung	
Fluorouracil	0.3%
Temozolomide	0.2%
Capecitabine	0.1%
Oxaliplatin	0.1%
Rituximab	0.1%
Gastric	
Carboplatin	15.4%
Bevacizumab	3.5%
Etoposide	3.5%
Gemcitabine	1.5%
Cetuximab	1.2%
Bladder	
Etoposide	25.0%
Ifosfamide	5.0%
Bevacizumab	3.0%
Capecitabine	3.0%
Irinotecan	3.0%

Wytyczne The European Society of Medical Oncology (ESMO), 2007



- W odniesieniu do zastosowań leków off-label ESMO zaznacza w swoim stanowisku, iż:
- Problem zastosowania leków off-label powinien zostać niezwłocznie rozwiązany, w tym pozytywnie w odniesieniu do terapii, gdzie ich stosowanie oparte jest na dowodach naukowych i sprowadza się do standardowej praktyki klinicznej;
- Sugeruje się opracowanie (organy rejestracyjne) wykazów leków z akceptowalnymi wskazaniami, w celu usunięcia ich z grup off-label;
- Docelowo- scentralizowana procedura w UE (EMA), dzięki której rozszerzenie wskazań byłoby możliwe bez udziału firm produkujących leki.

New South Wales Department of Health Australia, 2003



- Dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa powinny być adekwatne do zaawansowania choroby, zgodnie z ogólną zasadą, że **„im mniej poważna potrzeba kliniczna, tym wyższy poziom wiarygodności dowodów jest potrzebny”**;
- Indywidualne potrzeby pacjenta i preferencje również powinny być wzięte pod uwagę;
- Jeśli nie ma wysokiej jakości dowodów odnoszących się do stosowania danego leku wymagane jest uzyskanie pisemnej zgody pacjenta, który musi być świadomy zagrożeń, mogących wiązać się z podaniem leku poza wskazaniami.

French National Cancer Institute (FNCI)



- Wytyczne wydawane przez FNCI obejmują stosowanie leków off-label, pod warunkiem istnienia dowodów na skuteczność terapii.

Nowelizacja ustawy



- **W obowiązującym stanie prawnym, przepisy ustawy o refundacji, uprawniają Ministra Zdrowia do wydania z urzędu decyzji administracyjnej o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w CHPL (art. 40 ustawy o refundacji) dla każdego leku.**

PRZEŁOM w Polskim PRAWIE-ZIELONE ŚWIATŁO DLA LEKÓW OFF_LABEL



- 15.02 2012 Rada Przejrzystości AOTM podjęła uchwałę umożliwiającą Ministrowi Zdrowia objęcie refundacją leków we wskazaniach odmiennych niż w CHPL.
- MINISTER może podejmować decyzje z urzędu , pod warunkiem ,ze leki będą stosowane w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych medycznych organizacji i towarzystw naukowych .

Stanowiska ekspertów



Ekspert	Opinia
Pan Prof. Kowalczyk KK w d. onkologii i hematologii dziecięcej	„Uważam za bezwzględnie konieczne umożliwienie stosowania leków w onkologii dziecięcej zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami leczenia poszczególnych typów nowotworów. Leki te powinny być objęte refundacją mimo, że stosowane są we wskazaniach lub w dawkowaniu lub sposobie podawania odmiennie, niż w charakterystyce produktu leczniczego. (...) Leki onkologiczne powinny być w pełni objęte refundacją leku, jeżeli są stosowane zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami terapeutycznymi.”

Stanowiska ekspertów



Ekspert	Opinia
Pan Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy ds. onkologii klinicznej	„W przypadku leków stosowanych u chorych na złośliwe nowotwory- zarówno o działaniu przeciwnowotworowym, jak również wykorzystywanych w ramach wspomagającego leczenia- występują sytuacje, które nie są objęte zarejestrowanymi wskazaniami. W wymienionych sytuacjach klinicznych stosowanie leku poza wskazaniami rejestracyjnymi powinno być bezwzględnie uzasadnione stanem wiedzy (w tym- wyniki prospektywnych badań klinicznych) oraz powinno być zgodne z zasadami medycyny opartej na naukowo potwierdzonych faktach oraz powszechnie przyjętych zleceniach towarzystw naukowych”.
Pan Prof. Wiesław W. Jędrzejczak, Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii	„(...) stosowanie antybiotyków, sulfonamidów, środków przeciwgrzybiczych w celu zapobiegania infekcjom u rekonwalescentów po przeszczepieniu szpiku jest koniecznym postępowaniem dla zapobieżenia przedwczesnej śmierci. W takim zapobieganiu wykorzystuje się leki, które nie wchodzą do protokołów leczenia zakażeń wtedy, kiedy one wystąpią”.

Przykład



REVLIMID (w ramach chemioterapii niestandardowej W MDS)

Rekomendacja Prezesa AOTM z dn.16.04.2012

„Prezes rekomenduje finansowanie ww. świadczenia w odniesieniu do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del (5)q i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi

Wnioski



- Praktyka leczenia off-label jest dopuszczona i szeroko rozpowszechniona, szczególnie w pediatrii i onkologii;
- W zależności od dostępnych publikacji szacuje się, że stosowanie leków off-label wynosi: 30–50% u pacjentów onkologicznych oraz nawet 90% w przypadku neonatologii i onkologii pediatrycznej;
- W większości krajów stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi jest możliwe, choć uzależnione od spełnienia wskazanych wymagań prawnych, bądź administracyjnych;
- Odnalezione rekomendacje i wytyczne międzynarodowych instytucji i stowarzyszeń wskazują, iż **leki stosowane off-label są częścią współczesnej medycyny i często standardem w leczeniu chorego.**

Wnioski



- Wielu pacjentom, szczególnie z chorobami z zakresu onkologii, pediatrii i innych obszarów medycyny, możliwość zastosowania terapii off-label zapewnia najlepszą dostępną interwencję medyczną;
- Najczęściej wymieniane przesłanki stosowania off-label to: konieczność ratowania życia lub zdrowia, nieskuteczność wcześniej stosowanych terapii, wymóg uzyskania zgody pacjenta na podanie leku;
- Podjęcie decyzji o użyciu leku poza jego wskazaniem, wymaga również rozważenia aspektów bezpieczeństwa i kwestii etycznych związanych z podaniem leku w trybie off-label;
- **W obowiązującym stanie prawnym w Polsce** Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w **zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w CHPL (art. 40 ustawy o refundacji), po uzyskaniu opinii Rady Przejrzystości.**



Taka myśl

- POZA WSKAZANIAMI

Ale

NIE POZA PRAWEM

Ale tylko zgodnie z EBM czyli :

EVIDENCE (ale nie EMINENCE !!!)

BASE

MEDICINE

Inne przemyślenie



WOLNA MYŚL TO RZECZ WIELKA -

WAŻNIEJSZA JEST JEDNAK MYŚL SŁUSZNA