

Stosowanie leków poza wskazaniami producenta

Cienka czerwona linia

Jarosław Woroń



Z zainteresowaniem przeczytałem felieton Michała Kamińskiego w czerwcowym numerze „Menedżera Zdrowia” pt. „Off label brzmi groźnie”. Nie zgadzam się z wieloma тезami tego artykułu. Moim zdaniem, określenie *off label* rzeczywiście brzmi bardzo groźnie, a jego użycie powinno budzić w każdym słuchaczu stan jeśli nie alertu, to przynajmniej wzmoczonej ostrożności.

Stosowanie leku poza wskazaniami oznacza podanie go poza zarejestrowanymi wskazaniami leczniczymi, wymienionymi w charakterystyce produktu leczniczego. Zasady etyczne zawarte w Deklaracji Helsińskiej z 1964 r. dopuszczają stosowanie leków poza wskazaniami jedynie wtedy, gdy jest to zgodne z zasadami, które funkcjonują w prawie medycznym.

Oparte na faktach

Stosowanie leków poza wskazaniami, co niejednokrotnie umożliwia skuteczną farmakoterapię schorzeń

mogących stanowić bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta, oparte jest na istnieniu dowodów skuteczności i bezpieczeństwa zgodnych z zasadami medycyny opartej na faktach, które niejednokrotnie wyprzedzają zmiany w charakterystyce produktu leczniczego. Nie wolno zapominać, że w wypadku stosowania leku *off label* zostaje całkowicie zniesiona odpowiedzialność jego producenta za ewentualne działania niepożądane, natomiast ponosi ją lekarz decydujący się na tę terapię. Dlatego przed podjęciem takiej decyzji powinien on bezwzględnie sprawdzić, czy istnieją inne sposoby postę-

„ Nie wolno zapominać, że w wypadku stosowania leku *off label* zostaje całkowicie zniesiona odpowiedzialność jego producenta za ewentualne działania niepożądane ”



„ W trakcie stosowania leków poza wskazaniami zaleca się monitorowanie stanu zdrowia pacjenta i zwracanie uwagi na działania niepożądane ”

powania terapeutycznego o udowodnionej skuteczności klinicznej w określonym wskazaniu. Powinien także uzyskać pisemną świadomą zgodę pacjenta na zastosowanie leku poza wskazaniami. Pacjent musi zaś być bezwzględnie poinformowany zarówno o korzyściach terapeutycznych, jak i o zagrożeniach związanych z możliwością wystąpienia polekowych działań niepożądanych.

Zaostrzony monitoring

W trakcie stosowania leków poza wskazaniami zaleca się również monitorowanie stanu zdrowia chorego i baczne zwracanie uwagi na ewentualne działania niepożądane, mogące mieć związek przyczynowo-skutkowy z leczeniem. Musimy pamiętać, że zastosowanie leku *off label* dotyczy zaordynowania konkretnego medykamentu przez konkretnego lekarza konkretnemu pacjentowi. Wyklucza to – co do zasady – stosowanie leków poza wskazaniami w grupach chorych. Oczywiście, są wyjątki. Na przykład każdy lekarz może łatwo wyobrazić sobie taką sytuację kliniczną, gdy dowód naukowy skuteczności leku wyprzedza zmiany w dokumentach rejestracyjnych. Trudno bowiem oczekiwać, że natychmiast po opublikowaniu badań klinicznych poszerzających zakres wskazań czy populacji, w których możemy bezpiecznie podać lek, informacja taka jest umieszczana w charakterystykach produktów leczniczych. Jeśli dysponując nowymi informacjami na temat leku, wykorzystuje się je w praktyce, takie *off label* nie budzi wątpliwości ani nie rodzi nadmiernego ryzyka.

Innym przykładem jest sytuacja, często spotykana przez polskich lekarzy, gdy leki zawierające tożsamą substancję czynną mają różną treść charakterystyk produktu leczniczego.

Działania niepożądane

Musimy pamiętać, że stosowanie leków poza wskazaniami jest zawsze związane z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Dopuszczenie preparatu medycznego do stosowania w konkretnym wskazaniu opiera się na ocenie stosunku korzyści wynikających z jego podania w danej jednostce chorobowej do ryzyka związanego z możliwością wystąpienia powikłań polekowych. Proporcja ta jest oceniana pod względem danych objawów czy jednostki chorobowej, a zatem jest nieznaną w wypadku innych objawów czy jednostki chorobowej, w których lek nie był badany. Każda jednostka chorobowa ma swoją charakterystykę i nie wiadomo, czy w innym wypadku, kiedy lek stosujemy poza wskazaniami, uzyskamy podobny efekt terapeutyczny czy może tylko spotęgujemy ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Grupą szczególnie narażoną na prawdopodobieństwo pojawienia się działań niepożądanych w trakcie terapii lekami poza wskazaniami są dzieci. I w tym wypadku należy być bardzo ostrożnym. Przyczyną jest to, że większość leków stosowanych w farmakoterapii pediatrycznej nigdy nie była oceniana w badaniach z udziałem dzieci. W związku z tym, o ile dla przenoszenia wniosków dotyczących skuteczności leków u dorosłych można szukać racjonalnego wytłumaczenia, modyfikując dawkowanie w zależności od masy ciała dziecka, o tyle niedozwolone jest przenoszenie danych o bezpieczeństwie stosowania leku z populacji dorosłej na dzieci. Wynika z tego, że wyzna-

czenie stosunku korzyści do ryzyka jest niemożliwe, co niejednokrotnie nie jest uwzględniane przed podjęciem decyzji o stosowaniu leku poza wskazaniami w pediatrii. Problem ten dotyczy także szczególnych okresów życia kobiety, jak ciąża czy karmienie piersią.

Szanse

W niektórych specjalnościach medycznych, np. onkologii, transplantologii czy immunologii klinicznej, stosowanie leków poza wskazaniami stanowi niejednokrotnie jedyną szansę dla ciężko chorych. Na podjęcie decyzji w tych wypadkach wpływ ma ciężki i nieodwracalny przebieg choroby oraz ciągle niewystarczająca liczba farmaceutyków onkologicznych i immunosupresyjnych dostępnych na rynku.

W felietonie Michał Kamiński przytacza niezbyt fortunny – w moim odczuciu – argument dotyczący leków z grupy inhibitorów naczyniowych czynników wzrostu. Jest to typowy przykład zakładania dawno obalonego efektu klasy i rozciągania wskazań, potwierdzonych dla konkretnego leku, na całą grupę terapeutyczną. Niestety, często leki w określonej grupie terapeutycznej różnią się farmakokinetyką i profilem bezpieczeństwa, co może powodować, że wskaźnik korzyść/ryzyko w wypadku poszczególnych preparatów jest odmienny.

W moim odczuciu, to dobrze, że pacjent z AMD czy cukrzycowym obrzękiem płamki musi podpisać zgodę, gdy zamiast zarejestrowanego w okulistyce ranibizumabu (Lucentis) otrzymuje zarejestrowany w onkologii be-wacyzumab (Avastin). Oba leki mają co prawda identyczny farmakodynamiczny mechanizm działania, jednak trudno pozostać głuchym na ostrzeżenia agencji zajmujących się bezpieczeństwem farmakoterapii, że stosowanie w okulistyce Avastinu było przyczyną ciężkich zapaleń gałki ocznej, jałowego zapalenia wnętrza gałki ocznej, a także wzrostu ryzyka zgonów z powodu udarów i zawałów.

Praktyka kliniczna

Należy zatem zachęcać do stosowania leków we wskazaniach, które są oparte na wieloletniej i ugruntowanej praktyce klinicznej, opisanej w podręcznikach medycyny klinicznej lub farmakologii. Im dłużej stosowany jest lek, tym więcej wiemy o jego profilu bezpieczeństwa.

Ordynowanie leków poza wskazaniami należy opierać na wiarygodnych dowodach naukowych, opublikowanych w uznanych periodykach medycznych, które potwierdzają skuteczność i zasadność takiego postępowania.

Wydaje się, że promowanie stosowania leków *off label* bez refleksji merytorycznej można porównać do podcinania gałęzi, na której ulokowaliśmy nasze bezpieczeństwo jako potencjalnych pacjentów.

Doktor Jarosław Woroń jest farmakologiem klinicznym, adiunktem w Zakładzie Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii UJ CM w Krakowie oraz w Uniwersyteckim Ośrodku Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków.

„ W niektórych specjalnościach medycznych, np. onkologii, transplantologii czy immunologii klinicznej, stosowanie leków poza wskazaniami stanowi czasami jedyną szansę dla ciężko chorych ”



„ Należy zachęcać do stosowania leków we wskazaniach, które są oparte na wieloletniej i ugruntowanej praktyce klinicznej ”

foto: iStockphoto