

Józefów, dnia 9 grudnia 2020 r.

Prof. Bronisław Sitek

Dr hab. Magdalena Sitek

Mgr Albert Pielak

**Opinia prawna w przedmiocie dopuszczalności stosowania produktu leczniczego
Alteplaza w przypadku zakrzepicy tętnic i żył obwodowych**

1. Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii prawnej jest możliwość dopuszczalności stosowania produktu leczniczego o nazwie Alteplaza w celu leczenia trombolitycznego w przypadku niedokrwienia kończyn dolnych. W temacie możliwości stosowania ww. produktu leczniczego zostało opracowane stanowisko Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej. Autorami tego stanowiska są prof. T. Jakimowicz, prof. Z. Kasiński, prof. M. Niewada, dr n. med. W. Hendiger, prof. A. Jawień, prof. T. Zubilewicz, którzy niewątpliwie są wybitnymi specjalistami z zakresu chirurgii naczyniowej i farmakologii klinicznej. W przygotowanym stanowisku specjaliści wskazali na sposób działania tego leku i ewentualne zagrożenia w przypadku niedokrwienia kończyn dolnych. W konkluzji stanowiska czytamy: *Alteplaza jest nowoczesnym, skutecznym lekiem trombolitycznym i może być stosowana w leczeniu miejscowym zakrzepicy żyłnej i tętniczej.*

Produkt leczniczy o nazwie Alteplaza jest w Polsce zarejestrowany, a tym samym dopuszczony do obrotu. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (dalej: ChPL) produktu leczniczego o nazwie Alteplaza jest lekiem powszechnie dostępnym służącym do leczenia niedokrwienia mózgu, serca, i zatoru tętnicy płucnej. W dokumencie tym nie ma wskazania do stosowania go w przypadku zatoru i zakrzepu naczyń obwodowych kończyn dolnych. W tym zakresie jego stosowania może być on uznany jako produkt leczniczy zaliczany do kategorii *off-label*.

2. Rejestracja produktów leczniczych a stosowanie produktów leczniczych off-label

Co do zasady produkty lecznicze są dopuszczone do obrotu wówczas, gdy została wydana decyzja o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Taka decyzja

jest poprzedzona procedurą rejestracyjną, w trakcie której weryfikuje się produkt leczniczy pod kątem jego jakości, bezpieczeństwo i skuteczności. Tylko leki zarejestrowane są dopuszczone do obrotu na terenie danego państwa lub obszaru gospodarczego. W przedsiębiorstwach farmaceutycznych za rozpoczęcie procedury rejestracyjnej odpowiadała dział *Regulatory Affairs*. W Polsce rejestracją produktów leczniczych zajmują się Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Organizacja i działanie tego urzędu opiera się na przepisach ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 994) (dalej p.f.) oraz dyrektywę 2001/03/WE, mającą na celu ujednolicenie procedur rejestracyjnych w obszarze Unii Europejskiej¹. Zgodnie z przepisami prawa polskiego, proces dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu nie powinien przekraczać 210 dni. Jednak w przypadku leków innowacyjnych rejestracja może zająć od 2 do 5 lat.

Po przeprowadzeniu procedury rejestracyjnej w stosunku do konkretnego produktu leczniczego, w konsekwencji jego stosowania i prowadzenia dalszych nad nim badań klinicznych często odkrywane są nowe jego zastosowania czy przeciwwskazania, nieuwjęte w ChPL². Tak jest w przypadku produktu leczniczego Alteplaza. Nie można zatem przypisać zarejestrowanym produktom leczniczym i ich właściwościom określonym w ChPL absolutnej pewności i ostateczności co do zakresu jego stosowania. Nie można też z faktu rejestracji leku wyprowadzać też twierdzenia o 100% bezpieczeństwie pacjenta. Uwaga ta jednak nie podważa wartości procedury rejestracyjnej produktów leczniczych, lecz otwiera dyskusję nad możliwością i zasadami dalszego stosowania leków rejestrowanych w nowych przypadkach nieuwjętych w ChPL oraz nad możliwością stosowania produktów leczniczych niezarejestrowanych – *off-label*.

Zresztą współcześnie w procedurach leczniczych daje się zaważyć coraz częstsze stosowanie produktów leczniczych zarejestrowanych w nowych przypadkach nieuwjętych w ChPL oraz produktów leczniczych niezarejestrowanych - *off-label*. Praktyka ta jest związana z dynamicznym rozwojem badań medycznych i farmaceutycznych nad dotychczas znanymi i stosowanymi powszechnie oraz nowymi produktami leczniczymi i metodami leczenia. W konsekwencji powstają coraz to nowsze, lepsze i skuteczniejsze produkty lecznicze od tych, które zostały uwjęte w rejestrze produktów leczniczych.

¹ M. Krekora, M. Świerczyński, E. Traple. *Prawo farmaceutyczne*, Warszawa 2012, s. 59 n.

² J.M. Ceck, E.D. Azari, *FDA, off-label use and informed consent: debunking myths and miss conceptions*, *Forrd and Drug Law Journal*, nr 53/1998, s. 72; M.Z. Johns, *Informed consent: requiring doctors to disclose off-label prescriptions and conflicts of interest*, *Hasting Law Journal* nr 58/2006-2 E007, s. 976.

W Stanach Zjednoczonych od dawna w literaturze medycznej odnotowuje się aplikowanie produktów leczniczych *off-label* na poziomie około 21% wszystkich przypadków stosowania leków³. Zjawisko to obejmuje również stosowanie produktów leczniczych zarejestrowanych do nowych przypadków klinicznie zbadanych. Ponadto, w wielu przypadkach dochodzi do używania produktów leczniczych spoza rejestru w sytuacji, gdy na dane schorzenie nie został zarejestrowany żaden produkt leczniczy (dotyczy to zwłaszcza chorób rzadko występujących, czyli tzw. chorób sierocych). Według I. Vrancken’a “*off-label prescription is a widely accepted practice*”⁴.

To coraz powszechniejsze zjawisko zauważa w pewnym stopniu polski ustawodawca. W art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 357) polski ustawodawca zezwolił na objęcie refundacją leku poza wskazaniami. Decyzję taką może podjąć minister właściwy do spraw zdrowia, po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości oraz konsultanta krajowego w odpowiedniej dziedzinie medycyny. Z kolei w art. 12 tejże ustawy ustawodawca postanowił, że Minister właściwy do spraw zdrowia, podejmuje tę decyzję mając na uwadze uzyskanie jak największych efektów zdrowotnych.

3. Stosowanie produktów leczniczych z perspektywy zasad konstytucyjnych i ustawowych

Stosowanie rejestrowanych produktów leczniczych do nowych przypadków, nieujętych w ChPL oraz produktów leczniczych *off-label* zawsze wymaga pogłębionej analizy zasad konstytucyjnych i przepisów prawa polskiego pod kątem praw podstawowych. do których należy zaliczyć prawo pacjenta do zdrowia i życia. Z tymi prawami koresponduje obowiązek państwa do zapewnienia każdemu obywatelowi prawa do ochrony zdrowia i życia na jak najwyższym poziomie. W praktyce realizacja tego obowiązku państwa została przełożona na system ochrony zdrowia⁵.

³ Na podstawie badań przeprowadzonych w 2006 na terytorium Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej. Zob. R. Dresser, J. Frader, *Off-Label prescribing: a call for heightened professional and government oversight*, Journal of Law, Medicine and Ethics, nr 37/2009, s. 476; M. Kane, *Off-label use: pros and cons*, Albany Law Journal of Science and Technology, nr 19/2009, s. 581-582; I. Vrancken, *Off-label Prescription of Medication*, European Journal of Health Law nr 22/2015, s. 168. W przypadku niektórych dziedzin medycyny współczynnik ten jest znacznie wyższy Zob. S.M. Stahl, *Off-label prescribing – best practice or malpractice?*, CNS Spectrum 18/2013, s. 1.

⁴ I. Vrancken, *Off-label Prescription of Medication*, European Journal of Health Law nr 22/2015, s. 168.

⁵ Postawę organizacji działalności leczniczej w Polsce stanowi ustawa z 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 295).

Na uwagę zasługuje fakt skonstruowania przez ustrojodawcę prawa do ochrony zdrowia, prawa do życia oraz ochrony godności człowieka (o źródłowym charakterze). Konstrukcje te są ściśle ze sobą powiązane. Jak stwierdzono w wyroku Trybunału Konstytucyjnego z dnia 7 stycznia 2004 r. (K 14/03, OTK-A 2004, Nr 1, poz. 1): "Nie ulega wątpliwości, że z art. 30 i 38 Konstytucji wyjątkowo mocno, wręcz nierozzerwalnie związany jest art. 68 Konstytucji. Ochrona zdrowia jest ściśle związana z ochroną życia, a prawo do życia z godnością człowieka. Prawo do ochrony zdrowia, to przede wszystkim prawo do zachowania życia i jego obrony, gdy jest zagrożone".

Prawidłowa wykładnia art. 68 ust. 1 Konstytucji RP zasadza się na dostępności, w najszerszym możliwym zakresie, do świadczeń zdrowotnych zgodnych z aktualną wiedzą medyczną. Nie ulega wątpliwości, że zakres przedmiotowy tego prawa jest uwarunkowany ekonomicznymi możliwościami państwa. Stąd ustrojodawca w art. 68 ust. 2 zd. 2 Konstytucji RP stwierdza, że *warunki i zakres udzielania świadczeń określa ustawa*. Takie rozwiązanie w Konstytucji RP jest odzwierciedleniem uregulowań międzynarodowych⁶. Ważne jest tutaj sformułowanie użyte w art. 12 Międzynarodowego Paktu Praw Gospodarczych, Społecznych i Kulturalnych, w którym stwierdzono, że *państwa-strony uznają prawo "każdego" do korzystania z najwyższego osiągalnego poziomu ochrony zdrowia fizycznego i psychicznego*. Prawo do zdrowia nie może być zatem utożsamiane z prawem jednostki do przetrwania czy egzystowania, lecz musi to być dążenie państwa, systemu zdrowia i lekarzy do zapewnienia jednostce maksymalnego poziomu ochrony zdrowia w danych warunkach ekonomicznych i naukowych⁷.

Wprost kwestię tę reguluje ustawa o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta oraz ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty. Według art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o Prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 849) *Pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej*. Z kolei w art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 514) (dalej: uzl.) ustawodawca stwierdził, 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 należytą starannością*. Z przytoczonych przepisów

⁶ Np. art. 25 Powszechnej Deklaracji Praw Człowieka czy art. 12 Międzynarodowego Paktu Praw Gospodarczych, Społecznych i Kulturalnych.

⁷ M. Piechota, *Konstytucyjne prawo do ochrony zdrowia jako prawo socjalne i prawo podstawowe*, Roczniki Administracji i Prawa 12 (2012), s. 93-104.

Konstytucji RP oraz przepisów ustawowych wynika obowiązek państwa do zapewnienia opieki zdrowotnej każdemu obywatelowi, zaś na lekarza został nałożony obowiązek leczenia pacjentów ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej.

Nie ulega wątpliwości, że prawo do ochrony zdrowia wynikające z art. 68 Konstytucji RP oraz innych powyżej zanalizowanych ustaw może być ograniczane na podstawie art. 31 ust. 3 Konstytucji. Przepisy tego artykułu należy widzieć przez pryzmat wolności prowadzenia badań i stosowania środków leczniczych. Instrumentem ograniczającym tę wolność jest rejestr produktów leczniczych. Zapewnia on jeszcze bezpieczeństwo pacjentom w zakresie stosowanych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu. Z tej perspektywy dochodzi zatem do zderzenia kilku wartości, tj. bezpieczeństwa pacjenta, prawa do zdrowia i życia pacjenta, a z tym prawem związany jest obowiązek lekarza do leczenia pacjentów ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej. Ważenie poszczególnych praw jest zawsze zdaniem trudnym. Borykają się z tym sądy krajowe i Europejski Trybunał Praw Człowieka, a przede wszystkim doktryna.

Niewątpliwie bezpieczeństwo pacjenta jest zawsze powiązane ze stosowaniem sprawdzonych procedur i produktów leczniczych. Jednocześnie, jak zostało to już powyżej wskazane, postęp w naukach medycznych i farmaceutycznych niesie ze sobą coraz to nowsze i skuteczniejsze produkty lecznicze, gwarantujące lepszą jakość leczenia i zdrowia. Naszym zdaniem tego konfliktu wartości nie można jednoznacznie rozstrzygnąć na etapie jednej opinii prawnej. Należy jednak przyjąć, że spośród wszystkich tych praw człowieka na pierwsze miejsce wysuwa się zdrowie i życie pacjenta.

W kontekście opinii Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej można stwierdzić, że stosowania leku Altaplaza poza wskazaniami zawartymi w ChPL, jest zgodne z aktualną wiedzą medyczną.

Konieczne jednak jest wyjaśnienie jeszcze jednej kwestii stosowania leku poza wskazaniami zawartymi w ChPL, czy praktyka stosowania produktu leczniczego *of-label*, nie wpada w reżim eksperymentu leczniczego lub badawczego? Rozwiązanie tej kwestii nie jest jednoznaczne i oczywiste. Trudno jest przeprowadzić rozgraniczenie pomiędzy tym, kiedy stosowanie produktów leczniczych poza wskazaniami ChPL czy leków *off-label* jest leczeniem, a kiedy eksperymentem klinicznym. Wydaje się, że rozstrzygnięcie tego problemu należy szukać w motywacji lekarza (czytaj: w jego wiedzy medycznej) decydującego się na stosowanie produktu leczniczego poza wskazaniami leczniczymi, czyli stosowanie leków *off-label*. Na korzyść takiego stanowiska zawsze przemawiają badania kliniczne i opracowania

naukowe wybitnych specjalistów z danej materii. W przypadku produktu leczniczego Alteplaza za taką podstawę należy uznać stanowisko Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej.

W konsekwencji powyższej analizy powstaje pytanie czy prawo pacjenta do zdrowia i życia może być ograniczone poprzez stosowanie tylko produktów leczniczych rejestrowanych? Czy też taka praktyka nie byłaby ograniczeniem wolności badań naukowych? A w końcu, czy taka praktyka nie uniemożliwiłaby lekarzom leczenie pacjentów zgodnie z aktualną wiedzą medyczną oraz na jak najwyższym poziomie? Jako kryterium materialne odpowiedzi na postawione pytania można by hipotetycznie wskazać na zdrowie publiczne, wyrażające się w bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego - zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Jednakże trudno byłoby wartość bezpieczeństwa pacjenta nie zrównoważyć niespotykanym dotąd w historii ludzkości postępem, który dokonuje się w naukach medycznych i farmakologicznych. Zawsze pozostaje pytanie o proporcjonalność i oględność takich rozwiązań. W tej perspektywie generalna norma zakazująca w każdym przypadku stosowania rejestrowanego produktu leczniczego poza wskazaniami w ChPL nie przeszłaby testu proporcjonalności. Proporcjonalność jest metazasadą prawa konstytucyjnego, która pozwala rozstrzygnąć konflikty między konkurującymi wartościami. Pozwala ona unikać rozwiązań skrajnych. Umożliwia ona na ograniczanie władczych ograniczeń co do praw i wolności jednostki⁸. Ta metazasada pozwala zatem lekarzowi na stosowanie takich metod i środków medycznych, które zgodnie z jego przekonaniem i wiedzą medyczną mogą być skuteczne dla procesu leczenia pacjenta, czyli ratowania jego zdrowia i życia.

Ponadto, należy wskazać, że odnośnie do kryterium formalnego, nie istnieje w polskim systemie prawnym ogólny przepis, który zakazywałby stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami ChPL czy produktów leczniczych *off-label*.

4. Rola Charakterystyki Produktu Leczniczego

Z technicznego punktu widzenia Charakterystyka Produktu Leczniczego jest załącznikiem *sui generis* do zezwolenia dopuszczającego produkt leczniczy do obrotu. ChPL jest dokumentem będącym jednym ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej. Na jego podstawie lekarz może podjąć decyzję o przepisywaniu leku pacjentowi. Ponadto ChPL stanowi podstawę do refundacji leków dla pacjenta.

⁸ A. Śledzińska-Simon, *Analiza proporcjonalności ograniczeń konstytucyjnych praw i wolności. Teoria i praktyka*, Wrocław 2019, s. 23-24.

Podstawę prawną dla zbudowania ChPL stanowi art. 11 p.f. oraz art. 11 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 roku w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Co do zasady do obrotu dopuszczone są produkty lecznicze, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Zgodnie z art. 18a ust. 4 p.f. pozwolenie dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wydaje Prezes Urzędu Rejestracji zgodnie z zatwierdzonymi w trybie procedury zdecentralizowanej raportem oceniającym, Charakterystyką Produktu Leczniczego, oznakowaniem opakowań oraz ulotką w terminie 30 dni od dnia ich zatwierdzenia.

Projekt Charakterystyki Produktu Leczniczego przygotowuje wnioskodawca (art. 10 ust. 2 pkt. 11 p.f.). Zawiera on szereg danych, przede wszystkim: nazwę produktu, moc produktu, skład jakościowy i ilościowy, postać farmaceutyczną, dane kliniczne (w tym w szczególności wskazania do stosowania, dawkowanie, przeciwwskazania, interakcje z innymi produktami leczniczymi, działania niepożądane itd.), właściwości farmakologiczne, dane farmaceutyczne, dane podmiotu odpowiedzialnego (art. 11 ust. 1 p.f.).

To co jest jednak ważne z punktu widzenia niniejszej opinii prawnej to to, że ChPL nie ma charakteru normatywnego, czyli nie jest aktem prawnym ani aktem administracyjnym. Dokument ten stwierdza tylko stan wiedzy o określonym produkcie leczniczym w momencie jego sporządzenia i to tylko w takim zakresie, w jakim wymaga tego ustawodawca w art. 11 ust. 1 p.f. oraz chce podmiot składający wniosek o pozwolenie na wprowadzenie produktu leczniczego do obrotu.

Można zatem stwierdzić, że Charakterystyka Produktu Leczniczego zawiera dane aktualne na dzień składania wniosku o rejestrację produktu leczniczego. Praktyka kliniczna wykazuje, że aktualna wiedza medyczna niejednokrotnie nie pokrywa się z danymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Stąd w doktrynie można spotkać się z poglądem, według którego ChPL nie przystaje do aktualnej wiedzy medycznej oraz wytycznych organizacji lekarskich wydanych *ex post*⁹. W konsekwencji, rozdzźwięk między aktualną wiedzą medyczną a danymi zawartymi w ChPL musi rzutować na decyzje i czynności lekarza, który jest zobowiązany do permanentnego podnoszenia wiedzy medycznej i w rezultacie tego do stosowania najlepszych metod leczenia pacjenta.

Powyższy tok myślenia znajduje swoje odzwierciedlenie w wyroku Sąd Apelacyjny w Warszawie, zwłaszcza w uzasadnieniu do wyroku z dnia 14 lutego 2014 r., sygn. akt VI ACa

⁹ P. Kwinta, Stosowanie leków poza rejestracją u dzieci, Przegląd Lekarski nr 68/2011, s. 2-3.

1000/13: „Z uwagi na nieustanny postęp wiedzy medycznej lekarz musi dysponować odpowiednią swobodą umożliwiającą mu stosowanie leków w sposób dostosowany do aktualnych osiągnięć medycyny i potrzeb konkretnego pacjenta”. Jeszcze dobitniej wyraził podobny pogląd Sąd Najwyższy w uzasadnieniu do wyroku z dnia 24 listopada 2011 r., sygn. akt. I CSK 69/11, zgodnie z którym lekarz „(..) w żadnym razie nie może być związany sposobem dawkowania leku określonym w charakterystyce produktu leczniczego”¹⁰. W podobnym kierunku podąża Sąd Najwyższy w uchwale z dnia 26 października 2011 r., sygn. akt: III CZP 58/11, OSNC 2012, Nr 5, poz. 59. Można zatem przyjąć, że wykształciła się klarowna i jednolita linia orzecznicza umożliwiająca lekarzowi stosowanie produktów leczniczych również bez zarejestrowanych wskazań w ChPL czy produktów leczniczych – *off-label*, jeśli badania naukowe nie budzą wątpliwości co do negatywnych skutków takiego produktu.

W świetle powyższych zapatrywań ChPL nie ma bezwzględnej mocy wiążącej i nie petryfikuje sposobu stosowania danego leku. Jest to tylko i wyłącznie element wniosku o rejestrację produktu leczniczego. Jednocześnie nie można odmówić wiążącego charakteru dla stosowania aktualnej wiedzy medycznej, która jest jednym z kryteriów oceny prawidłowego wykonywania zawodu przez lekarza. Status opinii naukowej mogą mieć m.in. wytyczne opublikowane przez Towarzystwa Naukowe, składające się z najwybitniejszych znawców danego tematu. Stąd w art. 56 Kodeksu Etyki Lekarskiej postanowiono, że: *Powinnością każdego lekarza jest stałe uzupełnianie i doskonalenie swej wiedzy i umiejętności zawodowych.*

5. Prawna klasyfikacja działania lekarza stosującego produkty lecznicze *off-label*

Istotne zagadnienie refleksowe stanowi problem klasyfikacji ordynowania produktów leczniczych w innych celach niż te wymienione w ChPL. W ogólnym zarysie można wyróżnić w tym zakresie trzy stanowiska doktryny prawa medycznego.

Według pierwszego stanowiska stosowanie produktów medycznych *off-label* należy traktować jako eksperyment medyczny¹¹, co niesie za sobą restrykcyjne obwarowania prawne związane z dopuszczalnością i przebiegiem eksperymentu. Zgodnie z art. 29 uzl. na

¹⁰ W tym miejscu należy zauważyć, że można rozróżnić wąskie i szerokie rozumienie pojęcia stosowania produktu leczniczego *off-label*. Pierwsze z nich odnosi się do odstępiania od określonego w ChPL dawkowania. Drugie natomiast zasadza się na rozminięciu się ze wskazaniami do stosowania.

¹¹ S.R. Salbu, *Off label use, prescription, and marketing of FDA-approved drugs: an assessment of legislative and regulatory policy*, Florida Law Review nr 51/1999, s. 204; J. Zajdel, *Stosowanie produktów leczniczych „off-label” – eksperyment medyczny czy działanie zgodne prawem?* Gazeta Lekarska 2010, nr 12, s. 24.

przeprowadzenie eksperymentu medycznego wymagana jest m.in. zgoda niezależnej komisji bioetycznej.

Drugi pogląd sprowadza się do twierdzenia, że stosowanie produktów leczniczych poza wskazaniami w ChPL oraz produktów leczniczych *off-label* stanowi zwykłe świadczenie usług medycznych o charakterze terapeutycznym¹², z czym związane jest stosowanie ogólnego reżimu prawa medycznego.

W literaturze światowej spotyka się jeszcze trzeci pogląd, o wyższym stopniu skomplikowania i trudny *de lege lata* do zaakceptowania na gruncie prawa polskiego. Według tego stanowiska przedmiotowe działanie traktowane jest jako innowacyjna terapia (*innovative therapy*)¹³, która nie kwalifikowana jako eksperyment medyczny, ale też nie jest jednocześnie „zwykłym” świadczeniem zdrowotnym. Ostatnie rozwiązanie musi zostać pominięte w dalszych rozważaniach ze względu na brak pośredniego reżimu między standardowym świadczeniem zdrowotnym a szczególnym świadczeniem zdrowotnym (eksperymentem badawczym lub leczniczym) w prawie polskim.

Należy stwierdzić, że nie jest uprawnione aprioryczne traktowanie stosowania produktu leczniczego poza wskazaniami ChPL czy produktów leczniczych *off-label* jako eksperymentu leczniczego, co zostało już wcześniej omówione¹⁴. Odmienna konstatacja była by sprzeczna z brzmieniem art. 21 ust. 2 zd. 1 uzł, który stanowi, że eksperymentem leczniczym jest wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby leczonej.

W przypadku istnienia odpowiednio udokumentowanych badań, leczenie poza wskazaniami nie jest wprowadzaniem nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod w rozumieniu przytoczonego przepisu. Działanie produktu leczniczego w takiej sytuacji powinno zostać potraktowane jako część aktualnej wiedzy medycznej, co wyklucza traktowanie jej jako eksperymentu badawczego czy leczniczego.

Podczas szerokiego użycia klinicznego leku Alteplaza ujawniono pożądane efekty jego działania również w przypadku leczenia zakrzepicy tętnic i żył obwodowych. Dowodem tego jest stanowisko Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej. W związku z tym nie można

¹² R. Dresser, J. Frader, *Off-Label prescribing: a call for heightened professional and government oversight*, *Journal of Law, Medicine and Ethics*, nr 37/2009, s. 479; A. Siwiec, *Off-label use of medicinal products*, *IUS NOVUM* nr 1/2018, s. 7-17; O. Luty, *Zaniechanie zlecenia produktu leczniczego poza zarejestrowanymi wskazaniami a odpowiedzialność cywilnoprawna lekarza* cz. II, *Prawo i Medycyna* nr 2/2014, s. 132-150.

¹³ I. Vrancken, *Off-label Prescription of Medication*, *European Journal of Health Law* nr 22/2015, s. 171-186.

¹⁴ L. Bosek, E. Gałązka, w: *System Prawa Medycznego. Szczególne świadczenia zdrowotne*, t. 2, L. Bosek (red.), Warszawa 2018, s. 61.

zaklasyfikować stosowania przedmiotowego produktu leczniczego poza wskazaniami jako eksperymentu medycznego.

De lege lata powinno się klasyfikować aplikowanie produktu leczniczego poza wskazaniami ChPL jako udzielenie „zwykłego” świadczenia zdrowotnego, jeżeli jego skuteczność wynika z aktualnej wiedzy medycznej. Tym bardziej, że w innych obszarach stosowania dopuszczonego w ChPL jego działanie jest bardzo podobne, a co wynika ze wcześniej przytoczonego stanowiska Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej.

Oczywiście powstaje problem kwalifikacji czy dana terapia należy już do aktualnej wiedzy medycznej czy też nie. W razie sporu sądowego kwestia ta powinna być rozstrzygana przez biegłych sądowych. Ciekawe, aczkolwiek nieznane polskiemu systemowi rozwiązanie w tym zakresie przyjęto w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej w stanie Kalifornia w odniesieniu do opieki psychiatrycznej, gdzie dla stosowania leków poza wskazaniami w ChPL oraz leków *off-label* wymaga się potwierdzenia takiej możliwości w co najmniej dwóch recenzowanych artykułach naukowych w uznanym piśmiennictwie medycznym (*should be supported by two articles from major peer-reviewed medical journals*)¹⁵.

Dodatkowo, z ordynowaniem produktu leczniczego poza zarejestrowanymi wskazaniami wiąże się konieczność odebrania zgody pacjenta na udzielenie świadczenia. Forma wyrażenia zgody uzależniona jest od stopnia ryzyka, które niesie za sobą udzielenie świadczenia zdrowotnego dla pacjenta. W przypadku stosowania leku Alteplaza należy zaznaczyć, że co do zasady, będzie to świadczenie w reżimie art. 34 uzl (stwarzające podwyższone ryzyko dla pacjenta). Konieczne będzie więc, dla celów dowodowych (*ad probationem*), wyrażenie pisemnej zgody przez pacjenta. Zgoda powinna być poprzedzona udzieleniem pacjentowi pełnej informacji o jego stanie zdrowia, rozpoznaniu, proponowanych oraz możliwych metodach diagnostycznych, leczniczych, dających się przewidzieć następstwach ich zastosowania albo zaniechania, wynikach leczenia oraz rokowaniu.

Należy opowiedzieć się za wzmocnieniem obowiązku informacyjnego lekarza w przypadku ordynowania produktów leczniczych poza wskazaniami określonymi w ChPL. Warto zauważyć, że jeśli pacjent leczony jest lekiem zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, to swoje informacje może uzupełnić zapoznając się z ulotką załączoną do produktu leczniczego. Pacjent, któremu ordynuje się produkt leczniczy poza wskazaniami zawartymi w ChPL czy produkt leczniczymi *off-label* nie ma takiej możliwości. Lekarz powinien możliwie szeroko

¹⁵ D.A. Willick, *Cautionary tale about off label prescribing*, *California Psychiatrist: The Newsletter of the California Psychiatric Association*, nr 27/2012, s. 3-4.

wypełnić swój obowiązek informacyjny w przypadku stosowania produktu leczniczego poza wskazaniami czy produktu leczniczego *off-label*.

6. *Należyta staranność lekarska*

Zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem 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 starannością¹⁶.

Obowiązkowi lekarskiemu odpowiada prawo pacjenta do świadczeń zdrowotnych udzielanych z należyłą starannością przez podmioty udzielające świadczeń zdrowotnych w warunkach odpowiadających określonym w odrębnych przepisach wymaganiom fachowym i sanitarnym¹⁷.

Ze względu na fakt, że ustawy prawnomedyczne nie zawierają definicji należytej staranności, w kontekście stosunków tego typu wiążący dla określenia należytej staranności lekarza jest art. 355 kodeksu cywilnego¹⁸, który stanowi, że dłużnik obowiązany jest do staranności ogólnie wymaganej w stosunkach danego rodzaju (należyta staranność). Należyta staranność w przypadku prowadzonej przez dłużnika działalności gospodarczej (czyli podmiotu leczniczego w rozumieniu art. 4 ust. 1 ustawy o działalności leczniczej¹⁹) należy określać przy uwzględnieniu zawodowego charakteru działalności. Ze względu na usytuowanie przepisu kodeksu cywilnego standard należytej staranności ma znaczenie dla pociągnięcia podmiotu do odpowiedzialności cywilnej wynikającej z tytułu zawartej już umowy o świadczenie usług medycznych (odpowiedzialności kontraktowej), jak i odpowiedzialności z tytułu czynu niedozwolonego (odpowiedzialności deliktowej)²⁰.

Przypisanie winy podmiotowi leczniczemu wiąże się z naruszeniem określonego wzorca staranności, który wyznacza prawidłowy model postępowania w konkretnej sytuacji.

¹⁶ Art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 1997, nr 28, poz. 152 ze zm.).

¹⁷ Art. 8 zd. 1 ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz. U. 2009, nr 52, poz. 417 ze zm.).

¹⁸ Ustawa z dnia 23 kwietnia 1964 r. kodeks cywilny (Dz. U. 1964, nr 16, poz. 93 ze zm.). Odmienne i nietrafnie: G. Głanowski, *Umowa o świadczenie zdrowotne*, Warszawa 2019, s. 346-347.

¹⁹ Ustawa z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej (Dz. U. 2011, nr 112, poz. 654).

²⁰ M. Sośniak, *Należyta staranność*, Katowice 1980, s. 169; B. Lewaszkiewicz-Petrykowska, *Wina lekarza i zakładu opieki zdrowotnej jako przesłanka odpowiedzialności cywilnej za szkody wyrządzone przy leczeniu*, *Prawo i Medycyna* 1/1999, s. 127; M. Kaliński, w: A. Brzozowski, J. Jastrzębski, M. Kaliński, E. Skowrońska-Bocian, *Zobowiązania. Część ogólna*, Warszawa 2019, s. 80.

Dopiero ustalenie, że zachowanie podmiotu odbiegało od powszechnie aprobowanego modelu postępowania, oznacza, że nie dołożył on należytej staranności²¹.

Jak podkreśla się w literaturze: "musi to być jednak staranność wysokiego stopnia, oznaczająca, że powstanie wypadku czy innego ujemnego dla pacjenta zdarzenia wyrządzającego mu szkodę było nie do uniknięcia nawet przez najbardziej przezornego, starannego i kwalifikowanego lekarza"²²

Istotne znaczenie dla oceny zachowania lekarza w kontekście jego odpowiedzialności ma wspomniane już kryterium udzielania świadczenia zdrowotnego zgodnie z aktualną wiedzą medyczną. Ta zaś nie zawsze jest tożsama ze wskazaniami opisanymi w ChPL. Co więcej, w skrajnych przypadkach można sobie wyobrazić sytuację, w której stosowanie produktu leczniczego zgodnie ze wskazaniami (*on-label*) może być z punktu widzenia aktualnej wiedzy medycznej skutecznie kwestionowane.

Ponadto, w odniesieniu do przesłanki bezprawności, przepisy prawa polskiego zasadniczo nie tworzą względem lekarza obowiązku używania ściśle określonych leków (substancji czynnych lub ich mieszaniny)²³. Nie istnieje jakiekolwiek rozporządzenie ani akt wyższego rzędu, który nakładałby na chirurga naczyniowego powinność stosowania konkretnych preparatów w stypizowanych sytuacjach klinicznych.

Odpowiedzialność lekarza za stosowanie produktów leczniczych poza wskazaniami ChPL czy produktów leczniczych *off-label* jest osłabiona również poprzez wypełnienie obowiązku informacyjnego względem pacjenta i uzyskanie jego świadomej zgody (*informed consent*) na stosowanie nietypowego sposobu leczenia.

Wiedza medyczna lekarza poparta m.in. opiniami towarzystw medycznych oraz zgoda pacjenta na zastosowanie nowego produktu leczniczego w procesie leczenia w dużej mierze przyczyniają się do próby rekonstrukcji wzorca należytej staranności lekarskiej przy ordynowaniu produktów leczniczych poza wskazaniami w ChPL czy produktów leczniczych *off-label* czyli poza zatwierdzoną autoryzacją handlową²⁴, wskazaną w charakterystyce produktu leczniczego²⁵.

²¹ wyrok Sądu Najwyższego z 10.2.2010 r., V CSK 287/09.

²² M. Nesterowicz, Prawo medyczne. Komentarze i glosy do orzeczeń sądowych, Warszawa 2012, s. 42

²³ O. Luty, Zaniechanie zlecenia produktu leczniczego poza zarejestrowanymi wskazaniami a odpowiedzialność cywilnoprawna lekarza. Cz. II. Obowiązek zlecenia leku *off-label* i konsekwencje jego niewykonania, Prawo i Medycyna 2/2014, s. 133-134.

²⁴ Zgodnie z definicją zaproponowaną przez The European Medicines Agency (EMA) w dokumencie "Guideline on good pharmacovigilance practices" EMA/876333/2011 ze zm., Annex I Definitions, użycie produktu leczniczego *off-label* odnosi się do sytuacji, w której produkt leczniczy jest intencjonalnie użyty dla celów medycznych, które nie zostały ujęte w warunkach autoryzacji handlowej („Situations where a medicinal product is intentionally used for a medical purpose not in accordance with the terms of the marketing authorisation.”)

²⁵ Ang. Summary of product characteristic (SmPC)

7. Wnioski końcowe

Rekapitułując, należy stwierdzić, że stosowanie leku Alteplaza w celu leczenia trombolitycznego może być uznane za zgodne z aktualną wiedzą medyczną. O przydatności stosowania tego produktu leczniczego w procesie leczenia niedokrwienia kończyn dolnych może świadczyć stanowisko Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej.

Stosowanie leku Alteplaza jest realizacją konstytucyjnej zasady prawa każdego pacjenta do zdrowia i życia oraz stosowania ustawowego czy prawno-międzynarodowego wymogu zapewnienia każdemu prawa *do korzystania z najwyższego osiągalnego poziomu ochrony zdrowia fizycznego i psychicznego*. Zjawisko stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami ChPL oraz produktów leczniczych *off-label* jest coraz częściej stosowane w wielu krajach. Polski ustawodawca dopuszcza nawet, w określonych ustawowo przypadkach, refundowanie produktów leczniczych *off-label*. Możliwość stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami czy produktów leczniczych *off-label* potwierdza orzecznictwo Sądu Najwyższego.

Nie można jednak wykluczyć całkowicie odpowiedzialności lekarza za stosowanie produktów leczniczych *off-label*. Jest ona jednak znacząca załagodzona poprzez wykazanie należytej staranności. Do jej wykazania konieczne jest spełnienie się przede wszystkim dwóch przesłanek, tj. poinformowanie pacjenta o stosowaniu przez lekarza produktu medycznego poza wskazaniami ChPL oraz permanentne podnoszenie wiedzy medycznej. Te dwie przesłanki połączone z przekonaniem lekarza o potrzebie ratowania zdrowia, a nawet życia pacjenta mogą być wystarczające do uwolnienia lekarza od odpowiedzialności za stosowanie produktu leczniczego poza wskazaniami ChPL czy produktu leczniczego *off-label*. W tym przypadku znajduje zastosowanie zatem koncepcja rozproszenia odpowiedzialności oparta na przepisach prawa cywilnego oraz na zasadzie proporcjonalności, która jest metazasadą prawa konstytucyjnego.

Stosowanie produktu leczniczego poza wskazaniami w ChPL oraz produktów leczniczych *off-label*, po spełnieniu się wyżej wymienionych przesłanek, nie musi pociągać za sobą odpowiedzialność prawnej (cywilnej lub karnej) podmiotu leczniczego czy lekarza.

Akty normatywne:

ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 1997, nr 28, poz. 152 ze zm.)

ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz. U. 2009, nr 52, poz. 417 ze zm.)

ustawa z dnia 23 kwietnia 1964 r. kodeks cywilny (Dz. U. 1964, nr 16, poz. 93 ze zm.)

ustawa z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej (Dz. U. 2011, nr 112, poz. 654 ze zm.)

ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 ze zm.).

ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 994) oraz dyrektywę 2001/03/WE, mającą na celu ujednolicenie procedur rejestracyjnych w obszarze Unii Europejskiej

Kodeks Etyki Lekarskiej

Orzeczenia sądowe:

wyrok Trybunału Konstytucyjnego z dnia 7 stycznia 2004 r. (K 14/03, OTK-A 2004, Nr 1, poz. 1)

uchwała Sądu Najwyższego z dnia 26 października 2011 r., sygn. akt: III CZP 58/11, OSNC 2012, Nr 5, poz. 59

Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 24 listopada 2011 r., sygn. akt. I CSK 69/11

Wyrok Sądu Apelacyjnego w Warszawie z dnia 14 lutego 2014 r., sygn. akt VI ACa 1000/13