

Prof. dr. sc. Hajrija Mujović Zornić
naučni savetnik Instituta društvenih nauka

ASPEKT MEDICINSKOG PRAVA U POGLEDU DOPUŠTENOSTI I PRISTANKA NA "OFF-LABEL" PRIMENU LEKOVA

UDK: 61 : 349

614.25 : 616 - 08

Primljeno: 19. listopada 2015.

Pregledni znanstveni rad

Ovaj rad polazi od činjenice da je u medicini, posebno u današnje vreme, primena terapije lekom postala raširena i redovna praksa lečenja pacijenata. Razlikuje se odobrena i neodobrena terapijska primena lekova. Cilj rada je usmeren na to da rasvetli pravni osnov odstupanja od odobrene primene lekova, koja time ulazi u sferu neodobrene *off-label* primene leka i koja se kao takva dešava u savremenoj medicinskoj praksi. Kakav je praktični i pravni značaj tih odstupanja, da li se za njih odgovara? Predmet rada se kreće u okvirima terapijske slobode lekara, neodobrene primene leka, kao i primene načela pristanka pacijenta u vezi sa tim (*informed consent*). Ovaj rad se koristi istorijskim i uporedno-pravnim pristupom, kao i metodom tumačenja pozitivnih propisa i različitih stručno-medicinskih akata. Iz obrađene teme saznaje se o razvoju prakse, te koristima i rizicima neodobrene primene lekova, koja često poprima krajnje personalizovanu formu i vezana je za posebna zdravstvena stanja. Obuhvataju se brojni modaliteti takve primene. Zaključuje se da je praksa koja odstupa od onoga što je standardno i uobičajeno u korišćenju lekova izraz terapijskih sloboda lekara koje ne treba umanjivati ukoliko se kreću u granicama poštovanja osnovnih prava pacijenta i važećih profesionalnih stavova i vodiča za takvu njihovu upotrebu. Pojedine države, u koje se ubraja i Srbija, još nisu usvojile medicinske vodiče za *off-label* primenu lekova. Bez obzira na to pravna analiza osobenih slučajeva terapijskih postupanja i ishoda zavređuje svaku pažnju.

Ključne reči: *zdravstvena zaštita, lekovi, neodobrena primena, sloboda terapije, načelo pristanka informisanog*

UVOD

Masovna proizvodnja i upotreba lekova uzrokovana je brzim razvojem farmaceutske industrije i danas sve više uzima maha. Moderni lekovi postali su ne samo delotvorni već i specifični po modalitetima svog delovanja. Svaka terapija lekom pretpostavlja saradnju koja uključuje pacijenta, lekara, farmaceuta i druge davaoce medicinskih usluga. Postoje takođe novine u farmaceutskoj praksi, kao što su metode lične prodaje lekarima i zdravstvenim organizacijama, i metodi kompjuterski asistiranog prepisivanja lekova.¹ Na drugoj strani, brojne

¹ Guidelines for Pharmacy services on line (oktobar 2001), Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU www.pgeu.org); SIAMED 2000; Statements concerning Electronic Prescribing, World Congress of International Pharmaceutical Federation, Singapore (2001).

promene u terapijskim postupanjima otvaraju i određena pravna pitanja. Postoje različita medicinska stanja kad se u toku ili nakon preduzete dijagnostike aplikuje potreban lek i to je najčešći ishod procesa lečenja. Pacijent u toku lečenja može uzimati različite lekove ili lekovita sredstva. On takođe postaje aktivni učesnik u slučajevima izdavanja ili prodaje lekova na slobodnom tržištu, a uzima lekove i kada je subjekt kliničkog ispitivanja lekova. Radnje aplikovanja lekova vrši se lično kad ih uzima konzument lekova (*per os*), ili se u indikovanim slučajevima lekovi uvode pacijentu od strane trećih lica (infuzije, injekcije i sl.).² Sve opisane radnje za pravo su relevantne, kako sa stanovišta elemenata javnog, upravnog tako i građanskog prava. To pokazuje da stanje i zaštita svih pacijentovih prava, pa i njegovih korisničkih prava predstavljaju važan i neodvojiv segment u zaštiti ljudskih prava u vezi sa zdravljem. Medicinskopravni aspekt ne daje još uvek odgovore na sva otvorena pitanja u vezi sa uzimanjem lekova. Reč je o pristupu sa aspekta pacijentovih prava, što nameće razmatranje kategorije lekova kao izvora zdravlja, a u manjoj meri kao farmaceutske robe na tržištu.³ Tretman pacijenata i profesionalni aspekti lekarskog i farmaceutske rada shvataju se u terapijskom smislu i korektno izbalansirani u interesu svakog pacijenta.

Na nacionalnom nivou države imaju važeći sistem uređenja oblasti lekova koji je zasnovan na donošenju odgovarajućih zakona i drugih podzakonskih propisa. Definišu se prava i obaveze, posebno u pogledu kvaliteta, efikasnosti i sigurnosti lekova.⁴ Usvajaju se i nacionalni standardi u farmaciji, koji proizilaze iz drugih akata usvojenih ili donetih od službenih tela komora, kao i vodiča, preporuka ili drugih objava strukovnih organizacija u medicini i farmaciji. Principi zdravstvene zaštite takođe su objedinjeni u konceptu dobre farmaceutske prakse.⁵ Generalno, razvoj zakonodavstva koje se tiče lekova u prošlosti je često bio iniciran upravo zbog štetnih posledica uzrokovanih uzimanjem lekova. Novi zakoni su se donosili u cilju obezbeđenja veće sigurnosti lekova za ljude i životinje. Licenca za lek podrazumeva dokazanu efikasnost, bezbednost i kvalitet leka. Propisivanje leka van propisanog uputstva za lek može imati nepredvidive posledice. Proces licenciranja lekova upravo je i uveden 60-tih godina prošlog veka kao mera koja bi trebala da spreči tragedije izazvane lekovima kao što je bila npr. talidomidska katastrofa. Lekovi su trebali da zadovolje visoke zahteve za bezbednošću u

² T. Kažić, Klinička farmakologija, Medicinska knjiga, Beograd/Zagreb, 1980, str.92.

³ H.Mujović Zornić, *Farmaceutsko pravo*, Beograd, 2008, str.12.

⁴ Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima (ZLMS), "Sl. glasnik RS" br. 30/2010 i 107/2012; Videti više: Arzneimittelgesetz (AMG, BGBl. I Nr. 73 vom 15.12.2005, 02.09.2015 S), Code de la santé public (1979), Medicines Act (1968).

⁵ Guidelines for Good Pharmacy Practice, International Pharmaceutical Federation (FIP) u Tokyo- u (1993); WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (2014) www.who.int/medicines/areas/quality.../expert_committee/TRS981.pdf

prometu kao što su kvalitet, delotvornost i bezopasnost. Pored zahteva za dozvolom i deklaracijom leka ustanovljavaju se takođe centralno praćenje rizika leka, procena i koordinacija prema važećim međunarodnim i nacionalnim standardima. Obavljanje ovih poslova, po pravilu, vrše kompleksne strukture, u kojima nadležnost za sprovođenje propisa nemaju samo zvanična tela u toj oblasti, već i ostali državni organi. Određene ingerencije ima i ministarstvo zdravlja, i to u odnosu na data ovlašćenja i odgovorne institucije.⁶ Praćenje rizika tiče se svih lekova koji se nađu u prometu i ne ograničava se samo na registrovane ili samo na gotove lekove. Ovlašćenja otuda treba da obuhvate sve momente u kretanju nekog leka. Regulatorna agencija za lekove može na osnovu stvarne nadležnosti ispitati štetnost leka putem veštačenja, kada u zavisnosti od rezultata dolazi do puštanja leka u promet ili do njegovog povlačenja iz prometa.

GOTIVI LEKOVI I ODOBRENA PRIMENA LEKA

Gotovi lekovi jesu mono-preparati ili kombinovani preparati koje izrađuje farmaceutska proizvodnja. Gotovi lekovi su prethodno industrijski pripremljeni, a potom stavljeni na tržište u pakovanjima spremnim za distribuciju neposrednim korisnicima. Oni podležu strogim postupcima dozvole i registracije kod nadležne državne agencije za lekove.⁷ Sa širenjem industrijske proizvodnje gotovi lekovi preovlađuju na tržištu lekova. Za razliku od ovih lekova, postoje takođe lekovi koji se spravljaju po recepturi, odnosno koji se pojedinačno pripremaju i po potrebi odmah izrađuju od strane apotekara ili ovlašćene laboratorije (tzv. galenski i magistralni lekovi).⁸ Svaki lek koji je na tržištu nosi svoju individualnu i od nadležnog tela odobrenu primenu. Takvu primenu prati uputstvo sa detaljnim objašnjenjem u pogledu korišćenja i doza zasnovanim na rezultatima kliničkih studija koje je proizvođač leka podneo u zahtevu za dozvolu leka.⁹

Proizvođač ima dužnost da obaveštava obe strane, i davaoce zdravstvenih usluga i pacijente. Precizno definisano uputstvo, uključujući i indikacije za lek, rezultat su adekvatnih dugogodišnjih pretkliničkih i kliničkih ispitivanja. Bitne informacije o gotovim lekovima jesu: upozorenja i instrukcije kako za potrošače

⁶ Čl.135 ZLMS (Ministarstvo zdravlja na predlog Agencije za lekove Srbije, ALIMS), *op.cit.*; Videti više: U.Güdden, »Bedenkliche Recepturarzneien – Zugleich ein Beitrag zur Abgrenzung der Verantwortlichkeiten zwischen Arzt und Apotheker«, *Medizinrecht*, 3/1991, str. 126.

⁷ Videti više: izdavanje dozvole za lek po ubrzanom postupku, uslovna dozvola za lek i dozvola pod posebnim okolnostima (čl. 34-36), ZLMS, *op.cit.*

⁸ A.Laufs./W.Uhlenbruck, *Handbuch des Arztrechts*, Verlag C.H.Beck, München, 1999, str.1092-1093; M.Vogeler, *Das Verhältnis von Arzthaftung und Arzneimittelhaftung*, Göttingen, 1983, str.136.

⁹ J.Radišić, *Profesionalna odgovornost medicinskih poslenika*, Beograd, 1987, str.241.

tako i za eksperte saglasno važećem nivou naučnog saznanja. Na primer, gotov lek u slučaju lekova koji mogu biti izdati samo na recept imaju oznaku "recept-samo", a u slučaju drugih lekova koji mogu biti prodati potrošaču u apoteci, oznaku "apoteka-samo". Gotovi lekovi mogu da se izdaju, odnosno prodaju uz ispunjenje uslova da su propisno upakovani, snabdeveni nazivom i da sadrže neophodne informacije u uputstvu za upotrebu. U pogledu informacija zahteva se naročito označavanje imena leka, medicinski aktivnih sastojaka, farmakološkog oblika, imena proizvođača, polja primene, kontra-indikacija, sigurnosne zaštite za upotrebu, interakciju sa drugim proizvodima u onoj meri u kojoj mogu uticati na delotvornost leka, uputstva za doziranje uključujući i metod uvođenja leka, trajanje davanja, obaveznog postupanja za slučaj predoziranja, i pratećih dejstava.¹⁰

Lekar je u obavezi da propisuje lekove koji su registrovani u Srbiji. Ovi lekovi su prošli proceduru registracije u Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije koja garantuje efikasnost, bezbednost i kvalitet. Ako određeni lek nije u režimu recepta već u slobodnoj prodaji, to je razlog da lekar njegova svojstva pažljivo proveri u stručnoj literaturi. Kada deklaracija leka nije ispravna ili nedostaje potrebno upozorenje o kontraindikacijama i neželjenim pratećim efektima, lekar ima dužnost da to prijavi i da se informiše na drugi način. Budući da treba da bude upoznat sa osnovnim i sporednim dejstvima konkretnog leka, lekar ne sme da prihvati uputstvo proizvođača koje očigledno ima nedostatak i ako ga ne povuče iz upotrebe ne može izbeći sopstvenu odgovornost. Otkrivena greška u instrukciji leka upravo treba da učini lekara mnogo pažljivijim, odnosno da reaguje i službeno proveri podatke o leku.¹¹

SLOBODA TERAPIJE OD STRANE LEKARA

Prava lekara da odlučuje o osetljivim pitanjima koja se odnose na zdravlje i život čoveka podrazumevaju posebnu ličnu odgovornost i dužnost lekara da pruža odgovarajuće zdravstvene usluge kako je to sadržano u etičkim načelima obavljanja profesionalnih dužnosti o etičkom ponašanju i čuvanju plemenite tradicije lekarskog poziva.¹²

Lekar je načelno slobodan da izabere način terapije lekom za svog pacijenta. Ova sloboda zasnovana je na ustavnom pravu i strukovnim pravilima vezanim za

¹⁰ E.Deutsch, *Medizinrecht*, 3 Auflage, Berlin/New York, 1997, str.538-540; Council Regulation (EEC) No. 2309/93, Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (OJ EC No.L 214).

¹¹ Radišić, Profesionalna odgovornost. *op.cit.*, str. 251.

¹² član 5 Kodeksa profesionalne etike Lekarske komore Srbije, "Sl.glasnik RS", 121/2007.

slobodu profesionalnog izbora, ali se ne radi o neograničenom pravu. Ono je pre svega ograničeno kroz zakon, precizirajući da članovi medicinske profesije imaju dužnost da primenjuju već testirane i naučno proverene lekove saglasno važećem medicinskom standardu, takvom kakvo je primereno savremenim dostignućima medicinske nauke i struke.¹³ Sloboda lekara u pogledu terapije znači da lekar može da izabere između raspoloživih medicinskih postupaka, da donese odluku, i tu leži osnov slobodne procene postupanja.¹⁴ Lekar je dužan da svojim iskustvom i profesionalnom etikom donese odluku koji metod ili koji lek će se u konkretnom slučaju primeniti, što je važno za saglasnost informisanog pacijenta,. Osnov dužnosti savetovanja i ovlašćenja ne znači još i preduzimanje lečenja. Pravna rešenja ne uspostavljaju prvenstvo lekarskoj delatnosti, već štite slobodu terapije. Ipak, obaveza savetovanja i sloboda terapije počivaju na različitim pravnim osnovama. Dužnost savetovanja predstavlja pitanje sigurnosti leka, dok se sloboda izbora terapije bazira na samoodređenju pacijenta i obavljanju službenih dužnosti od strane lekara. Polazi se od toga da se stav lekara i pacijenta o terapiji odnosi na predstavu o ispravnom terapijskom putu koji treba preduzeti. Pravo načelno ne treba da ulazi preko suda u raspravu o metodama u medicini, jer bi to bilo nedozvoljeno ograničavanje metoda lečenja. Zakonodavac može da propisima redukuje ponudu terapijskih lekova onda kad postoji sumnja u njihovu opasnost štete po čoveka, tako što se propisuje zahtevna procedura registracije leka. Ukoliko bi bio u pitanju opasan lek, njegova primena se odbija ili se on povlači iz prometa, a pravo odlučivanja o njegovoj primeni se praktično oduzima i lekaru i pacijentu, jer ni tada ne postoji neograničena sloboda terapije.¹⁵ Zakonodavac usvajanjem takvih rešenja ukazuje na sferu rastućih rizika, a to proizilazi iz označenog cilja da se unapred uspostavi što je moguće veća sigurnost leka. Zakonodavac treba da sa donošenjem zakona iz svoje kompetencije učini ograničenje terapijskom sredstvu, kao što je lek. Zakon propisuje da je zabranjeno stavljati u promet opasne lekove. Opasan je lek kod koga se po preovlađujućim naučnim stavovima osnovano smatra da on kod određene upotrebe ima štetna dejstva.¹⁶ Merilo za procenu da je neki lek opasan jeste uvek stanje naučnog saznanja. Ono se od strane nadležnih tela na nacionalnom nivou objavljuje u formi informatora i upozorenja o lekovima. Svaki lekar je dužan pre prepisivanja leka da se upozna sa njegovim sporednim dejstvima i drugim relevantnim informacijama. Ako je lek stepenovan kao opasan, nije dovoljno samo naslućivanje škodljivosti, već pored toga sumnja

¹³ D.Malicier et al, *La responsabilité médicale*, Lyon, 1992, str.36.

¹⁴ Gūdden, *op.cit.*, str. 127.

¹⁵ H.Möller, A-F.Aly, Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS), *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin, Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ)*, 106/2012, str.709—711.

¹⁶ Laufs/Uhlenbruck, *Handbuch, op.cit.*, str. 1091.

mora biti zasnovana na naučnom saznanju ili iskustvu. Kao što sadrži zabranu prometa opasnih tj. nesigurnih lekova, zakon štiti i neobaveštenog potrošača od obmane. Smatra se da se potrošač čuva ne samo od oštećenja zdravlja već i od preteranih očekivanja.¹⁷

Za izdavanje mnogih vrsta lekova zahteva se njihovo prepisivanje, što traži recept kao pismenu naredbu lekara farmaceutu u vezi sa pravljjenjem, izdavanjem ili korišćenjem leka.¹⁸ Sami lekovi se klasifikuju kao oni koji se daju na recept kada se od strane kompetentnih tela u farmaciji smatra da medicinski proizvod treba samo da bude korišćen na osnovu lekarske naredbe. To je slučaj i kad postoje potencijalni problemi združeni sa korišćenjem leka koji čine neophodnom medicinsku superviziju pacijenata podvrgnutim tretmanu tog leka. Kada se ovi kriterijumi ne primenjuju, medicinski proizvod je na raspolaganju za upotrebu bez lekarskog naloga.

Prepisani lekovi se smatraju »ličnim« lekovima, budući da su vezani za ličnost pacijenta i mogu biti korišćeni u mnogim varijantama bolesti i rangu doziranja. Indikacija, namenjena upotreba i doza izvedeni su u konkretnom slučaju, u odnosu na specifičnog pacijenta od strane ordinirajućeg lekara. Lekar koji prepisuje lek ima nekolike dužnosti koje se tiču načina i elemenata sprovođenja naredbe izdavanja i eventualno pripreme leka. Pre svega lekar treba da bude informisan o predviđenim svojstvima leka, i u isto vreme, on obaveštava pacijenta, posebno o rizicima upotrebe leka. Lekar može da dođe do takvih podataka na različite načine, putem stručne literature, ekspertskih publikacija, »crvene liste«, javnih objava raznih komisija, kroz samu deklaraciju leka, ili da traži direktnu informaciju od proizvođača. Kad prepisuje lek ordinirajući lekar treba da obezbedi njegovu sigurnu upotrebu i da izvrši kontrolu njegove primene.

ODSTUPANJE OD PRAVILA ZA PRIMENU GOTOVOG LEKA – NEODOBRENA PRIMENA LEKA

Eksperimentalna primena leka

Širi pogled na pitanja primene lekova odnosi se na medicinska istraživanja, kliničke studije i nove terapijske tretmane koji imaju karakter neispitanog medicinskog ogleđa lekom. Stoga ni pravni režimi pod koji oni potpadaju nisu isti i deo su jednog šireg konteksta koji treba razumeti. U prošlosti je eksperimentalni

¹⁷ Ärztebevorzugungsverbot für Apotheker und Apothekenpersonal, BGB § 138 Abs; ApoG §§ 11.12; MBO-Ä §34; OLG Hamm, Urt.v. 29.8.2006-19 U 39/06 (LG Dortmund).

¹⁸ Čl.52-54 ZLMS, *op.cit.*

tretman generalno malo bio vidljiv, bio je prihvatljiv samo incidentno kao jedini preostao pristup, jedini izlaz u lečenju. Tipičan je slučaj u kome lekar tretira pacijenta sa malignom bolešću sa alternativnim lekom *Laetrile R (amygdalin)*.¹⁹ Pravilo je da postoji jasna razlika između upotrebe poznatog oblika terapije za ustanovljenu svrhu, i slobodnog eksperimenta lekom na čoveku radi toga da se dođe do novog saznanja, odnosno ishoda lečenja. Ipak, postoji jedan središnji prostor koji bi mogao biti nazvan kao eksperimentalna terapija. To je u vezi sa pokušajima da se leče pacijenti sa stanjima gde terapija koja nije za to ustanovljena može dokazano biti efektivna. Pod tim uslovima lekar sme da brani pokušaj da primeni još nedokazan ali obećavajući način tretmana lekom koji je raspoloživ. Pristup je danas postao mnogo upadljiviji sa pritiskom od strane udruženja pacijenata, naročito obolelih od HiV-a da im se omogući pristup novim lekovima u eksperimentalnoj fazi koji još nisu prihvaćeni od regulatornih tela za lekove. Takav pritisak, iako razumljiv, pojavljuje se kao refleksija na verovanje da je regulacija lekova birokratski formalizovana i da kasni sa uvođenjem novih proizvoda. U nekim zemljama se kašnjenja dešavaju zbog činjenice da je većina novih lekovitih supstanci koje su testirane na čoveku ili krajnje neaktivne ili disproporcionalno opasne. Iz tih razloga se primene novih i eksperimentalnih lekova odbijaju. U današnje vreme formalno razlikovanje između ustanovljenog i neustanovljenog tretmana lekom izgleda kao poređenje sa lekom koji nije proveren i registrovan za prodaju kao siguran u nacionalnoj regulatornoj agenciji. To je nesumnjivo najsigurniji kriterijum koji bi sud najradije da vidi kada dođe do spora. Regulatorni status novog leka može ipak da se razlikuje od države do države, uopšteno i zbog varijacija u medicinskom pogledu. Posebno je u SAD bio organizovan pokret radi osude upotrebu registrovanih lekova za neproverene svrhe kao neodgovornog ili čak nezakonitog postupanje. Opšti pogled u SAD i Evropi je ipak bio da se lekaru to omogući i da se ima sluha za upotrebu leka za neuobičajene namene, posebno ako se citira objavljen dokaz u podršci tog metoda, i neće se smatrati da time lekar radi neodgovarajuće ili nezakonito. U jednom slučaju u Švedskoj disciplinsko veće pokazalo je razumevanje za činjenicu da je lekar pokušao da tretira neizlečivo psihijatrijsko stanje sa neuobičajeno velikom dozom *haloperidola* i *clonazepamama* uprkos sumnji da je terapija čudna.²⁰ Tamo gde lekar smatra, bilo na njegovu ličnu inicijativu ili pod pritiskom rodbine pacijenta da bi neoprobana terapija mogla biti odlučujući pokušaj njegova prva dužnost je nesumnjivo da ispita bilo šta od dokumentacije koja bi bila podobna da ukaže na koristi i rizike leka koji je u pitanju. Posle toga on treba da razmotri

¹⁹ G.Dukes/M.Mildred/ B.Swartz, *Responsibility for Drug-Induced Injury*, Amsterdam/Washington DC, 1999, str.188.

²⁰ *Ibid.*

te solucije pažljivo sa pacijentom ili njegovom rodbinom. Zabeležen je i sporni slučaj u kome je lekar pokušao da leči reumatizam na netradicionalan način sa injekcijama kombinovanih muških hormona testosterona i ženskih hormona progesterona. Posle nekoliko injekcija pacijent je iskusio oticanje članaka i gubitak kose, a simptomi su bili reverzibilni. Disciplinska komisija je istakla da metod nije naučno dokazan i da je lekar propustio da objasni pacijentu na bilo koji način prirodu lekova koju mu predlaže da uzme. Pored toga komisija je naglasila da je ustanovljen način tretmana reumatizma bio dostupan i važeći, kao i da je korišćenjem nedokazane terapije pacijent bio lišen efektivnog oblika tretmana. Lekar je bio osuđen. U ovom slučaju disciplinski postupak zasnivao se na kritičkom pogledu na medicinske i etičke osnove, a ne na tome da li je to dozvoljeno od strane regulatornog tela ili ne. Reakcija na pritisak da se dopuste nedokazani i eksperimentalni lekovi za primenu kod drugačijih, neizlečivih stanja učinila je kompleksnijom i pravnu situaciju. Određenu ulogu imaju i pitanja opravdanosti i pristanka na tretman. Tamo gde je došlo do eksperimentalne terapije traži se od lekara posebno savetovanje o neželjenim dejstvima, u pogledu neadekvatne dokumentacije i neodređenih reakcija. U jednom slučaju je pacijent sa multipnom sklerozom tražio eksperimentalnu upotrebu citostatičkog leka *azathioprin* koji je hematotoksičan.²¹ Lekar koji prepisuje lek konsultovao je starijeg lekara koji je ukazao na potrebu mesečne kontrole krvi, ali je ordinirajući lekar propustio da proverava kompjuterski date podatke za svaku nedelju. Došlo je do oštećenja krvi koje je tražilo intenzivni tretman. Svi sporni slučajevi pokazuju da nekada postoji samo fina linija razdvajanja između nepriznate ali *bona fide* terapije lekom i nedopuštenog činjenja.

Off-label primena leka

Po pravilu svaka primena leka vrši se u skladu sa dozvolom za promet koju je izdao regulatorni organ i ona predstavlja *on-label* primenu.²² Ipak, u praksi postoje izuzeci. Najkraće objašnjenje slučajeva *off-label* primene lekova bila bi odstupanje od pravila za primenu određenog leka, pri čemu se u literaturi koriste i drugi izrazi kojima se ukazuje na slučajeve koji predstavljaju takav vid primene lekova, što čini širi pristup lekovima.²³ Najčešći izraz je neodobrena (neoznačena) primena leka uz naglasak da sam lek može biti odobren tj. snabdeven dozvolom, ali da se njegova primena na drugačiji način smatra neodobrenom u odnosu na ono što je predviđeno i opisano u deklaraciji leka. Govori se i o neovlašćenoj upotrebi leka ili promeni upotrebe leka koja nije u skladu sa informacijom o

²¹ *Ibid.*

²² Pravilnik o sadržaju dozvole za stavljanje leka u promet, "Sl. glasnik RS", 30/2012.

²³ Izrazi: *compassionate use* (unlicensed, unregistered) i *off label use* (unlabelled, unapproved), *ibid.*

proizvodu.²⁴ Odstupanja od redovne primene leka mogu biti različita, kao što su: 1) primena leka van indikacije, 2) primena leka u neodgovarajućoj dozi (veća, manja), nepoštovanje intervala doziranja, 3) primena leka u uzrastu za koji nije odobren, 4) alternativni put davanja leka, 5) primena leka kad je kontraindikovano, 6) primena leka ili farmaceutskog oblika koji nema dozvolu za promet izdatu od nadležnog regulatornog tela.

U lekarskim krugovima vlada mišljenje o dopuštenosti *off-label* primene lekova koja podrazumeva primenu leka mimo odobrenih indikacija, za neodobrenu starosnu grupu, sa drugim režimom doziranja ili sa drugačijim načinom primene. Vremenom je sve veći broj lekara počeo da priznate lekove koristi u nepriznate svrhe, a došli su i do toga da mogu da dobiju zvaničnu dozvolu da uvezu neregistrovani lek radi lečenja individualnih pacijenata koji ne odgovaraju na drugu terapiju. To se tumače time što takva primena nije izričito zabranjena a deo je dobre prakse drugih država i često se dešava u pedijatriji, neonatologiji, gerijatriji, psihijatriji i onkologiji. Lekovi na recept se nekad propisuju za korisnike drugačije nego što je odobreno od strane agencija za lekove. Takva praksa prepisivanja postala je pravno dopuštena i poznata. U SAD istraživanja pokazuju da na svakih pet receptata dođe jedan slučaj terapije koja odstupa od redovne namene, bez obzira što kod nekih postoji neznanje o tome da lekar ima slobodu da prepíše lek za neku drugu indikaciju, mimo one koja je medicinski primerena. Primena koja odstupa od pravila postala je toliko česta da skoro svaki lek pod određenim okolnostima može biti tako korišćen. Na primer lek *nadolol*, beta-blokator, već duži niz godina se uzima da spreči migrenu, što nije njegova odobrena upotreba. Koristi od takve upotrebe leka mogu proizaći naročito za pacijente koji su iscrpeli sve druge isprobane opcije lečenja kao što mogu biti kod retkih bolesti i kancera. Prema Američkom udruženju za rak, tretman kancera često uključuje *off-label* upotrebu određene hemoterapije lekovima, zbog toga što oprobana hemoterapija lekom za jedan tip kancera može aktuelno da pogađa više različitih tumora. Promenjena upotreba leka ili kombinacija lekova često se smatra prihvatljivim standardom nege za takve pacijente.

Mnoge od država u ovoj oblasti, za razliku od Srbije, imaju registre *off-label* upotrebe lekova i vodiče za njihovo propisivanje i primenu.²⁵ U Srbiji se mogu pročitati objave koje u vezi sa tim daju proizvođači lekova na sajtu ALIMS-a u cilju objašnjenja ili upozorenja na osobenost *off-label* upotrebe određenog leka.²⁶ Razlozi zbog kojih se lekari odlučuju za *off-label* propisivanje lekova su

²⁴ Möller/Aly, *op.cit.*, str.710.

²⁵ www.registrarcorp.com/FDA-Registration

²⁶ <http://www.alims.gov.rs/latin/2014/10/06/pismo-zdravstvenim-radnicima-u-vezi-sa-neodobrenom-off-label-primenom-leka-simulect-baziliksimab-u-transplantaciji-srea/>

nedostatak lekova za određenu indikaciju ili za određenu starosnu grupu. U praksi, lekari prepisuju lekove na osnovu vlastitog ili iskustva drugih kolega. Nema jedinstvenog stava o neodobroj primeni lekova, ali je sve više udruženja lekara i regulatornih tela koji je odobravaju uz poštovanje određenih stručnih i zakonskih uslova. Primena tih lekova ima svoje mesto u praksi i široko je prihvaćena. Ona nije u suprotnosti sa važećim zdravstvenim standardima. Formiraju se registri za takvu primenu lekova. Sve primene koje nisu standardne i koje su okrenute individualnom pacijentu povezuju sa slobodom lečenja, izborom terapije i prepisivanja lekova koje stoje na strani lekara, kao i sa načelima ispunjenosti etičkih i pravnih standarda za primenu do tada na taj način neodobrene ili nestandardne terapije.²⁷

Smatra se da je *off-label* primena dopuštena i sa stanovišta Helsinške deklaracije, vodećeg dokumenta kada su u pitanju medicinska istraživanja. Njome se predviđa da u lečenju pacijenta, gde dokazane intervencije ne postoje ili nisu bile efikasne, lekar, nakon saveta stručnjaka, uz pristanak pacijenta ili pravno ovlašćenog zastupnika, može koristiti nedokazanu intervenciju u lečenju pacijenta, ako ona prema procenilekara nudi nadu za spašavanje života, ponovno uspostavljanje zdravlja ili ublažavanje patnje.²⁸ Od značaja je naglasiti takvu primenu ako se uzme u obzir da se mnogi pacijenti veoma često leče kroz kliničke studije i posebno odobrene protokole. *Off-label* primena lekova u Srbiji kod odraslih najčešće se dešava u terapiji karcinoma i AIDS-a. Ovakva upotreba je opravdana činjenicom da su mnogi lekovi u fazi istraživanja i da je veća korist od rizika ukoliko se oni primene. Odluku o primeni leka *off-label* donose stručnjaci na osnovu dokaza zasnovanih na naučnim činjenicama i uz pristanak pacijenta. Ako se problem neodobrene primene lekova u Srbiji tumači sa stanovišta važenja zakonske odredbe o primeni novih zdravstvenih unapređenja i eksperimentalnih metoda, onda se osnov takve primene vidi u tome da odredba Zakona o zdravstvenoj zaštiti obuhvata i bezbedne, kvalitetne i efikasne lekove, medicinska sredstva i procedure za pružanje zdravstvene zaštite.²⁹ Takva praksa dovodi se u vezu sa personalizovanim pristupom u lečenju pacijenata.

²⁷ S. Goločorbin Kon/ I.Iličković/ M.Mikov, "Razlozi i učestalost off-label primene lekova", *Medicinski Pregled*, 1-2/ 2015, LXVI, str. 35-40.

²⁸ Declaration of Helsinki (DoH), WMA's policy statement, 1964, amn.General Assembly in October 2013; <http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki/>

²⁹ U sprovođenju zdravstvene zaštite zdravstvena ustanova i privatna praksa dužne su da primenjuju naučno dokazane, proverene i bezbedne zdravstvene tehnologije u prevenciji, dijagnostici, lečenju i rehabilitaciji. Pod zdravstvenim tehnologijama podrazumevaju se sve zdravstvene metode i postupci koji se mogu koristiti u cilju unapređivanja zdravlja ljudi, u prevenciji, dijagnostici i lečenju bolesti, povreda i rehabilitaciji, koji obuhvataju bezbedne, kvalitetne i efikasne lekove i medicinska sredstva, medicinske procedure, kao i uslove za pružanje zdravstvene zaštite. Procenu ovih uslova vrši nadležna komisija kao stručno telo na osnovu analize medicinskih, etičkih, društvenih i ekonomskih posledica i efekata u pružanju zdravstvene zaštite (Član 67 Zakona o zdravstvenoj zaštiti, *op.cit*).

PRAVA I DUŽNOSTI PACIJENTA KAO KORISNIKA LEKA

Svaka primena leka znači ulaženje u ljudsko telo i zbog toga on pretpostavlja saglasnost informisanog pacijenta.³⁰ Forma pristanka je ovde odlučujuća kao i kod kliničkih ispitivanja budući da treba prepoznati da li je raspoloživa informacija nedovoljna ili pogrešno izvedena i da li je u nekim slučajevima pristanka verovatno da se on daje pod prinudom teške bolesti ili preteće smrti. Eksperimentalni tretman sa elementima neizvesnosti ne treba nikad da bude opisan kao pošten i bez rizika. Iako se sugerise da pisani pristanak nije potreban, bolje ga je uzeti naročito ako su pacijent i porodica oni koji traže tretman.

Ovde takođe nalazi primenu posebna zakonska odredba koja se tiče pacijentovog prava da od nadležnog zdravstvenog radnika blagovremeno dobije obaveštenje koje mu je potrebno kako bi doneo odluku da pristane ili ne pristane na predloženu terapijsku meru. Obaveštenje o tretmanu treba da obuhvati: dejstvo lekova i moguće sporedne posledice tog dejstva.³¹ Bez pristanka pacijenta ne sme se, po pravilu, nad njim preduzeti nikakva medicinska mera, pa ni davanje leka u cilju tretmana.

Kod redovne primene lekova takođe postoji dužnost upozoravanja na sporedna dejstva leka. Lekareva dužnost da upozorava o neželjenim pratećim dejstvima nije apsolutne prirode i ona je uslovljena stanjem pacijenta koga leči. Ona je determinisana postupanjem razumnog pacijenta, čija saglasnost u stvari zavisi od obaveštenja. Reč je o vrsti sporednih dejstava, koja su relativno rizična i koja bi mogla biti ostvarena u konkretnom slučaju, i njihovog odnosa sa rezultatom koji se realno očekuju. Drugim rečima, nije neophodno informisati pacijenta o pratećim efektima leka koji su retki i gde postoji mala verovatnoća za njihovo ostvarenje u slučaju specifičnog pacijenta. Ovde ne bi imala uticaj odluka razumnog čoveka na njegovom mestu. U ovom slučaju smatra se da postoji prećutna saglasnost, koja proizilazi iz pacijentovog samoodređenja da bude medicinski tretiran.³² Situacija može biti drugačija kad su u pitanju predvidljiva ili teža, ili bar trajnija prateća dejstva. Ako bi, objektivno gledano, rizik uzimanja leka predstavljao manje zlo nego što je netretiranje ozbiljne bolesti koja se njime namerava da leči, pacijent ima pravo da kod mogućih težih posledica odluči sam hoće li se pomiriti sa njima. U svakom slučaju neophodno je da mu lekar pruži obaveštenje prilagođeno realnim okolnostima. Ako u toku terapije lekar nađe kod pacijenta do tada nepoznata prateća dejstva i kontraindikacije, obavezan je da prekine korišćenje tog leka i da naznači štetna dejstva kompetentnoj instituciji, odnosno komisijama za kontrolu

³⁰ Radišić, Profesionalna odgovornost, *op.cit.*, str.252.

³¹ Čl. 15 u vezi sa čl.11 Zakona o pravima pacijenata, "Sl. glasnik RS", br. 45/2013.

³² H.J.Rieger, *Lexikon des Arztrechts*, Berlin/New York, 1984, str. 835.

upotrebe lekova i farmakovigilancu.³³ Pacijent se može upustiti u razgovor o leku i tražiti obaveštenje vezano za specifičnu terapiju, moguća prateća suprotna dejstva, i interakcije sa drugim lekovima. On ima takođe pravo da odluči o planu nege pre i u toku tretmana, kao i da odbije preporučeni tretman ili plan lečenja. Svi kontakti, veze i savetovanje pacijenta treba da budu vođeni tako da štite pacijentovu privatnost.

U praksi *off-label* primene lekova ne postupa se saobrazno opštim pravilima i to je predmet diskusije. Uprkos važnosti koju može imati slučaj odstupanja od redovne primene leka, iznosi se takođe podatak da je malo pacijenata svesno da na taj način prima lek. Međutim, po pravilu se od lekara ne traži da kaže pacijentu da se lek koristi uz određena odstupanja. Prava pacijenata i dužnosti zdravstvenih profesionalaca stoje u korelaciji i to je opšte mesto. S druge strane, standard dužnosti lekara kada su u pitanju lekovi tumači se tako da lekar treba da primenjuje lekove sa znanjem, primerenošću, stručnošću i imajući u vidu njihovu opasnost.³⁴ Lekar može biti odgovoran za neželjene reakcije na lek, ali njegova odgovornost zavisi od toga da li je ta reakcija mogla da bude izbegnuta sa jednom razumnom pažnjom. Pitanje je za sud kako bi se savestan lekar u istoj situaciji ponašao ukoliko bi došlo do iste štete po pacijenta.

OBLASTI PRAKSE NEODOBRENE PRIMENE LEKOVA

Oblast pedijatrije

Ograničen izbor medikamenata u pedijatriji, uzrokovan nedostatkom kliničkih studija koje uključuju decu, pa samim tim i podataka o efikasnosti i neželjenim dejstvima posledica je etičke i zakonske regulative. U zavisnosti od terapijske oblasti, procenjuje se da između 50% i 90% lekova nikada nije evaluirano za primenu kod dece i novorođenčadi ali se svakodnevno koriste u praksi kao *off-label* i nelicencirani lekovi. Ona u SAD dostiže procenat da čak 62 % ambulantnih pedijatrijskih poseta rezultirala *off-label* receptom.³⁵ Vremenom je postalo jasno da se dečji organizam ne može posmatrati kao organizam odraslih u malom, jer se fiziološke karakteristike organizma deteta razlikuju od organizma zdrave odrasle osobe. Osim toga, u periodu od rođenja pa do adolescencije deca prolaze kroz najmanje četiri specifična perioda razvoja, pri čemu svaki od njih zahteva karakterističnu farmakoterapiju, odnosno klinička ispitivanja koja će potvrditi

³³ Radišić, Profesionalna odgovornost, *op.cit.*, str. 253.

³⁴ Dukes/ Mildred/ Swartz, *op.cit.*, str.188.

³⁵ *Srbija on line*, 21. decembar 2011. prof.dr Milica Bajčetić u emisiji *Srbija on line*.

efikasnost bezbednost i kvalitet leka za propisane indikacije i doze. Imajući u vidu sve navedene činjenice stručna javnost pokrenula je inicijativu za sprovođenje evaluacije lekova za pedijatrijske pacijente koja je rezultirala donošenjem zakona koji obavezuju proizvođače da prilikom registracije leka podnesu i klinička ispitivanja na osnovu kojih će lek dobiti licencu za primenu kod pedijatrijskih pacijenata, uključujući indikacije i doziranje za pedijatrijske pacijente. Međutim, većina lekova koja je registrovana na našem tržištu nema usklađen sažetak sa lekovima registrovanim u EU u smislu da je izostala informacija o primeni kod dece što pedijatra ograničava da taj lek upotrebi u Srbiji. Za lekove koji nisu do sada evaluirani za decu, primena u *off-label* kategoriji je prihvaćena od strane stručnjaka i u zapadno-evropskim zemljama regulisana zakonom. Uspostavljaju se registri neodobrenih i nelicenciranih lekova koji se primenjuju u pedijatriji i neonatologiji. U adultnoj medicini situacija je drugačija, s obzirom da su lekovi za odrasle propisno evaluirani potrebno je pridržavati se indikacija, doziranja i ostalih licencom propisanih informacija o leku. U Srbiji je *off-label* primena lekova zakonski neregulisana te stoga ne postoji ni posebno telo koje se bavi primenom lekova u pedijatriji. U praksi se primena leka, van odobrene indikacije upotrebom dozvolom za lek u adultnoj medicini, uglavnom sprovodi na osnovu konzilijarne odluke stručnjaka i odluke etičkog komiteta ustanove u kojoj se lek primenjuje. To su uglavnom pojedinačni i veoma retki slučajevi. U Srbiji ne postoje protokoli za takvu upotrebu lekova, kako u pedijatriji tako ni u adultnoj medicini. Primena lekova *off-label* kod odraslih nije pravilo, kao što je to slučaj u pedijatriji, već izuzetak. Stroge etičke i zakonske regulative onemogućile su klinička ispitivanja lekova na deci i trudnicama, te se i danas lekovi propisuju kod ovih pacijenata uglavnom na osnovu stručnosti i iskustva. Dosadašnja iskustva su pokazala da *off-label* primena kod dece može biti korisna, bez efekta i štetna. Većina lekova koja nije propisno evaluirana koristi se u praksi dugi niz godina sa uspehom kao što je na primer, *indometacin*, nesteroidni antiinflamatorni lek koji se koristi u neonatologiji za indikaciju nehirurškog zatvaranja *ductusa arteriosus-a*. S druge strane, podaci iz literature jasno dovode u vezu primenu lekova sa pojavom neželjenih dejstava pa čak i fatalnih ishoda kod dece. Deca kao i odrasli treba da imaju ista prava na kvalitetnu bezbednu i efikasnu terapiju, a ona se može obezbediti samo primenom evaluiranih lekova. U praksi je lekar pre svega obavezan da pruži adekvatnu terapiju pacijentu pa se nekad dešava da je neophodno prepisati i lekove koji nisu registrovani. Po posebnoj proceduri reguliše se njihov uvoz i primena.³⁶ Na primer, većina lekova koja se koriste u terapiji tuberkuloze nije registrovana, ali se uz posebnu proceduru kod ALIMS

³⁶ M. Bajčetić/T. Vidonja Uzelac, "Raspoloživost, efikasnost i kvalitet lekova u pedijatriji", *Arh.farm.*, 62/2012, str. 279-287.

i RFZO-a uvoze i primenjuju u Srbiji. Svi ovi lekovi propisno su evaluirani i registrovani na drugim tržištima. Najčešći razlog što lek nije registrovan na nekom tržištu jeste nezainteresovanost farmaceutskih kuća ukoliko je tržište malo i za njih neprofitabilno. Ukoliko neki lek nije registrovan na tržištu Srbije to ne znači da lek nije propisno evaluiran tj. efikasan, kvalitetan i bezbedan što nije slučaj kada je reč o primeni lekova van upotrebne licence.

Oblast retkih bolesti

U praksi postoje izraženi problemi u lečenju retkih bolesti iz razloga što je farmaceutska industrija rezervisana u pogledu finansiranja posebnih vrsta lekova (*orphan drug*) iz više razloga: 1) bolest ili stanje je suviše retko i ne predstavlja profitabilno tržište; 2) bolesti i stanja preovlađuju u siromašnijim slojevima industrijalizovanih zemalja ili u zemljama u razvoju u kojima su ljudi suviše siromašni da bi platili cenu leka koja obezbeđuje da nov lek bude profitabilan za proizvođača.³⁷ Organizacije pacijenata u Srbiji ističu da je osnovni problem to što za nove lekove i lečenje nema dovoljno finansijskih sredstava, pa pacijenti ili uopšte ne primaju terapiju ili je primaju kroz donaciju u okviru humanitarnog programa farmaceutske kompanije.³⁸ U Srbiji je jedini način da pacijent dobije medicinski proizvod taj da šifra njegove dijagnoze bude uneta u spisak dijagnoza za koje se neophodni proizvod prepisuje. Širi pristup lekovima, kao ni upotreba leka mimo indikacije ili dozvole nisu ni na koji način prepoznati u sistemu zdravstvenog osiguranja. Kako bi oba ova načina izdavanja lekova bila uvedena, neophodno ih je omogućiti pravnom regulativom kroz pravilnike Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje i, po potrebi, izmenama zakona o zdravstvenom osiguranju.

Deo problema sa lekovima za retke bolesti rešio se tako što su uvršćeni u Listu D formiranu od RFZO-a. U ovu listu ulaze nabrojani lekovi koji nemaju dozvolu za stavljanje u promet u Srbiji, ali su neophodni u terapiji i dijagnostici i obezbeđuju se na teret sredstava zdravstvenog osiguranja.³⁹ Uglavnom je reč o lekovima male potrošnje koji se koriste u terapiji retkih oboljenja. Lekovi se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja. Navedeno je da to

³⁷ D.Krajnović/J.Arsić/D.Jocić/A.Milošević Georgiev/Lj.Tasić/V.Marinković, "Procena znanja i stavova farmaceuta o retkim bolestima i lekovima za retke bolesti", *Acta Medica Medianae*, 2/2013, str.25.

³⁸ G.Ilić, potpredsednik NORBS, *Vodič u saradnji sa Nacionalnom organizacijom za retke bolesti Srbije* (NORBS); U 2013. godini u te svrhe u okviru budžeta izdvojeno je 130 miliona dinara (oko 1,2 miliona eura), a da je za 2014. godinu planirano 280 miliona dinara (oko 2,6 miliona eura). Međutim, ova suma pokriva lečenje lekovima siročićima samo jednog malog broja obolelih (u 2013. se u Srbiji lečilo samo 10 maloletnih pacijenata).

³⁹ Pravilnik o listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja, "Sl. glasnik RS", br. 123/2014 i 136/2014.

mogu biti sledeći slučajevi: 1) lekovi koji nemaju dozvolu u Republici Srbiji, a neophodni su u dijagnostici i terapiji, 2) neregistrovani lekovi, 3) izuzetno i lekovi za koje je izdata dozvola za lek u Republici Srbiji i koji su istog INN kao lek koji se nalazi na Listi lekova, ali koji nisu dostupni na tržištu Republike Srbije u količinama koje su neophodne za ostvarivanje zdravstvene zaštite osiguranih lica, odnosno koji su povučeni iz prometa.⁴⁰ Ova lista je sačinjena matra 2006. godine, a spisak lekova na njoj postepeno se povećavao, da bi prema preseku iz 2009. godine brojao je 124 leka. Posebna lista nastala je većinom kao posledica prestanka proizvodnje pojedinih lekova ili uvoza lekova sa malom potrošnjom u Srbiji, kao i zbog nemogućnosti farmaceutske industrije da 1993. godine izvrši supstituciju lekova iz bivših republika SFRJ. Pre toga je Republika Srbija sopstvenom proizvodnjom mogla da pokrije 23% lekova sa današnje liste D, a cela SFRJ 49%. Posle tog perioda, umesto da se do tada postojeći lekovi nadoknade većom proizvodnjom ili uvozom, njihov broj je čak postepeno opadao, te danas nijedan od pomenutih nije među registrovanim lekovima. Takođe treba imati u vidu da lek ne prelazi na listu D istog trenutka kada se skine sa liste registrovanih lekova, što komplikuje nastavak terapije pacijenta. Lekovi liste D navedeni su pod svojim INN. Za svaki lek navodi se šifra koju dodeljuje RFZO, farmaceutski oblik leka i odgovarajuća jačina, a klasifikovani su po ATC grupama. Problem je što svake godine jedan deo lekova prestane da se proizvodi ili uvozi ili gubi dozvolu za stavljanje u promet u Republici Srbiji. Međutim, samo mali broj tih lekova prelazi na listu D i ostaje dostupan pacijentima. O neophodnosti lekova sa liste D svedoči velika podudarnost sa lekovima referentnih lista, kao što su aktuelni BNF i lista esencijalnih lekova Svjetske zdravstvene organizacije koja je obavezujuća za svaki zdravstveni sistem. Čak 73% lekova liste D preporučeno je od strane Velike Britanije, zemlje sa najrazvijenijom farmakoterapijom. Postupak dobijanja lekova sa liste D je sledeći : 1) lekar određuje terapiju, popunjava recept upisujući INN leka a ne zaštićeno ime, fo. I jačinu naznačenu na listi D, šifru leka, količinu leka izraženu prema f.o. leka; 2) apoteka podnosi zahtev za uvoz neregistrovanog leka, 3) ALIMS zahtev rešava po hitnom postupku, u roku od 24 h; 4) na zahtev apoteke, po dobijenom odobrenju, ovlašćene veledrogerije uvoze lek. Prema važećem pravilniku uvoznik podnosi zahtev za uvoz neregistrovanog leka Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije, između ostalog, i u slučaju kad je lek namenjen za lečenje retkih bolesti u humanoj medicini.⁴¹ U Srbiji radi 28 apoteka koje imaju dozvolu za promet ovih lekova, i to po jedna na teritoriji svake filijale RFZO. Farmaceut na receptu upisuje potrebne podatke: tačan zaštićeni naziv leka

⁴⁰ Član 3 Pravilnika o listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja, *Sl. glasnik RS*, br. 123/2014 i 136/2014.

⁴¹ Član 3 Pravilnika o dokumentaciji i načinu uvoza lekova koji nemaju dozvolu za lek, *op.cit.*

koji izdaje i broj tableta u pakovanju, broj izdatih tableta preračunato u skladu sa pakovanjem, nabavnu cenu jediničnog f.o. i participaciju koja je uvek 0,00. Sa aspekta racionalne farmakoterapije i dobre farmaceutske zaštite odluka RFZO da navedene lekove u okviru liste D obezbedi za pacijente besplatno predstavlja dobru odluku. Međutim komplikovana i vremenski zahtevna procedura nabavke ovih lekova i dalje dovodi u pitanje kontinuitet i kvalitet lečenja najčešće teško obolelih pacijenata. Deset lekova liste D u Srbiji nalazi se na evropskom spisku orfan lekova.⁴² U Pravilniku o uslovima za uvoz lekova i medicinskih sredstava koji nemaju dozvolu za stavljanje u promet iz 2014.godine postoji spisak lekova za 255 retkih bolesti u Republici Srbiji.⁴³

Oblast transplantacije

Proizvođač leka je kao nosilac dozvole za stavljanje u promet uputio je pismo zdravstvenim radnicima u vezi sa neodobrenom *off-label* primenom leka *Simulect*® (baziliksimumab) u transplantaciji srca. nosilac dozvole za stavljanje u promet leka *Simulect* (baziliksimumab, 20 mg/5 ml, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju), u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), uputilo je pismo zdravstvenim radnicima u cilju upozoravanja na rizike *off-label* primene leka *Simulect* u transplantaciji srca.⁴⁴ Lek *Simulect* indikovano je isključivo za profilaksu akutnog odbacivanja organa kod de novo alogenih transplantacija bubrega. Za druge transplantacijske indikacije, kao što je transplantacija srca, nije sprovedena adekvatna randomizovana studija koja bi mogla da uporedi primenu tog leka *Simulect* sa drugim indukcionim lekovima ili sa nesprovođenjem indukciono terapije. U studijama transplantacije srca koje su sprovedene nije se mogla utvrditi efikasnost, dok je učestalost ozbiljnih kardioloških neželjenih događaja bila veća za *Simulect* u poređenju sa drugim indukcionim terapijama. Pismo zdravstvenim radnicima može se pogledati šire kod proizvođača. Zdravstveni radnici su dužni da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na lek Nacionalnom centru za farmakovigilancu ALIMS. Obrazac i postupak prijavljivanja dostupni su na sajtu Agencije i može da se pronaći u funkcionalnoj oblasti.

⁴² Goločorbin Kon/Vojinović/Lalić Popović/Pavlović, M.Mikov, Lekovi "siročići"- Orphan drugs, *Medicinski Pregled*, 9-10/ 2013, LXVI, str. 373-378.

⁴³ Krajinović et al., *Acta Medica*, op.cit, str. 25; Prilog 3, Spisak retkih bolesti, Pravilnika o dokumentaciji i načinu uvoza lekova, op.cit.

⁴⁴ Novartis Pharma predstavništvo, Services Inc. Beograd, <http://www.alims.gov.rs/latin/2014/10/06/pismo-zdravstvenim-radnicima-u-vezi-sa-neodobrenom-off-label-primenom-leka-simulect-baziliksimumab-u-transplantaciji-srca/>

ZAKLJUČAK

Sloboda lekara da onda kad proceni prepíše ili koristi lek van propisanog uputstva ili bez dozvole, danas je prisutna u praksi lečenja i smatra se dopuštenom sa stanovišta etičkih i stručno-medicinskih vodiča. Vezuje se većinom sa prednostima i dobrobiti po pacijenta. Omogućava se inovativni pristup u kliničkoj praksi, posebno u slučajevima kada su odobrene terapijske opcije lečenja bile neuspešne. Sa stanovišta striktnog pravnog pristupa svaka neodobrena primena leka u režimu licenciranja bila bi suprotna zakonu. Ipak, medicinsko-pravni pristup pruža mogućnosti drugačijeg razumevanja kroz važnost kategorija slobode medicinskog postupanja, promenljivosti medicinskog standarda, kvaliteta lečenja i primene načela pristanka (*informed consent*). Postojeću praksu lekova u tom smislu treba potpuno sagledati i postaviti joj jasne okvire dopuštenosti, kako se to čini i u drugim specijalnostima medicinske prakse.

Uprkos tome što je neodobrena, *off-label* primena lekova omogućava ostvarenje novih terapijskih tretmana, njihovo beleženje i potvrdu praktičnih rezultata i terapijskih ishoda. Postoji debata o *off-label* primeni lekova. Lekari naglašavaju da takva primena lekova ima svoje mesto u medicinskoj praksi, ali takođe priznaju da korišćenje leka van odobrene upotrebe može da podigne rizik od neželjenih ili loših sporednih dejstava leka po pacijenta. Iako su neke od takvih terapija korisne, čak tako da spašavaju živote nekih pacijenata, u većini slučajeva postoji vrlo malo ili nimalo naučnih dokaza o tome. Nema niti adekvatnih podataka o bezbednosti promenjene primene leka i koja je delotvornost upotrebe leka van odobrene primene.

Sa stanovišta pacijenta kome se daje terapija važno je da on u potpunosti razume razliku između odobrene i neodobrene primene leka. Pacijent treba da bude informisan i da zna: da li se lek prepisuje kako je odobreno ili van toga, koji je razlog da se poseže za primenom leka na drugačiji, *off-label*, način i da li je lekar uveren da će takvom primenom postići terapijsku korist za pacijenta. Ne treba ni ovde zanemariti nedostatke *off-label* prakse koja uključuje neželjene reakcije povezane sa prepisivanjem i uzimanjem leka, veću odgovornost zdravstvenih profesionalaca u pogledu pacijentu prilagođenog pristupa i dobrobiti po njegovo zdravlje. Potrebno je usvajanje preciznijih pravila definisanja terapije lekom kroz propise i staleška pravila, kao i odgovornost svih koji učestvuju u takvom pristupu. Uspostavljanje i redovno ažuriranje registra *off-label* primene za svakodnevnu zdravstvenu praksu od vitalnog je značaja, a time se takođe zauzima proaktivan stav prema terapiji u procesu lečenja.

SUMMARY

MEDICAL RIGHTS APECT REGARDING ADMISSIBILITY AND CONSENT TO "OFF-LABEL " USE OF THE DRUGS

This paper starts from the fact that in medicine, especially in the present time, the use of medicine's therapy has become widespread and common practice. It differs approved and unapproved therapeutic use. The aim of this paper is to clarify the legal basis of deviations from approved prescribed administration of medicines (*off-label* use), which happens in health care. What is the practical and legal significance of these deviations, whether it suits for them ? The subject is moving from terms of physician's freedom of choice of therapy to unapproved administration of medicines, as well as the application of the principles of patient's informed consent in this regard. The methods are historical and comparative legal approaches and interpretation of the legal and professional codes. The topic is covered by development, benefits and risks of unapproved use of medicines, which often takes the form of an extremely personalized therapy, linked to special health conditions. It includes a number of modalities of such use. Finally, it concludes that unapproved practice is part of the therapeutic freedom of physician that should not be diminish except as to move not within in the limits of respect for fundamental patient's rights and in accordance with professional guidelines for *off-label* use of medicines. In less developed countries, such as Serbia, the guidelines have not yet been adopted and it should be the subject of further work on this issue. Regardless of the lack of regulation the legal analysis deserves our full attention.

Key words: *health care, off-label use of medicines, free choice of therapy, informed consent principle*