



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ**



**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών**

**«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας,  
Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Ιατρική συνταγογράφηση και χρήση φαρμάκων  
εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων:  
Ανασκόπηση της Νομοθεσίας και της βιβλιογραφίας»**

**Υπό**

**της Κουφάκη Παναγιώτας,  
Ιατρού Πνευμονολόγου-Φυματιολόγου**

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Εργαστήριο Βιομετρίας-Βιομαθηματικών του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, ως μέρος των απαιτήσεων για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης.

**Λάρισα, Σεπτέμβριος 2015**

## Μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

**Επιβλέπων**            **Γεώργιος Αϊσλάιτνερ,**  
Φαρμακοποιός, PhD  
Αναπληρωτής Διευθυντής Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου  
Προϊόντων του ΕΟΦ  
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

**Πρώτος Εξεταστής** **Ηλίας Ζιντζαράς**  
Καθηγητής Βιομετρίας - Βιομαθηματικών,  
Διευθυντής Εργαστηρίου Βιομαθηματικών,  
Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Δεύτερος Εξεταστής** **Ιωάννης Στεφανίδης**  
Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας,  
Πρόεδρος του Τμήματος Ιατρικής  
Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής,  
Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## Ευχαριστίες

Για τη διεκπεραίωση της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τον επιβλέποντα, Dr Γεώργιο Αϊσλάιτνερ, για τη συνεργασία και την πολύτιμη συμβολή του στην ολοκλήρωση της. Επίσης, είμαι ευγνώμων στα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής της διπλωματικής εργασίας μου, Καθηγητές κ. Ηλία Ζιντζαρά και κ. Ιωάννη Στεφανίδη για την προσεκτική ανάγνωση της εργασίας μου και την υποστήριξή τους.

Γιώτα Κουφάκη

## Πίνακας Περιεχομένων

<b>Περίληψη</b> .....	6
<b>Abstract</b> .....	7
<b><u>1.</u> Εισαγωγή</b> .....	8
<b><u>1.1</u></b> Ορισμός.....	8
<b><u>1.2</u></b> Διαπιστώσεις.....	9
<b><u>1.2.1</u></b> Αίτια εκτός ενδείξεων συνταγογράφησης.....	10
<b><u>1.2.2</u></b> Πιθανές επιπτώσεις.....	10
<b><u>1.2.3</u></b> Συχνότητα.....	10
<b><u>2</u> Μέθοδοι</b> .....	11
<b><u>3</u> Αποτελέσματα</b> .....	12
<b><u>3.1</u></b> Ελληνική νομοθεσία 2005-2010.....	12
<b><u>3.2</u></b> Ελληνική νομοθεσία 2010-2015.....	14
<b><u>3.3</u></b> Παρηγορητική χρήση φαρμάκων.....	15
<b><u>3.4</u></b> Ευρωπαϊκή και παγκόσμια νομοθεσία.....	16
<b><u>3.4.1</u></b> Παιδιατρική νομοθεσία.....	16
<b><u>3.4.2.</u></b> Ευρωπαϊκή νομοθεσία - Παραδείγματα χωρών .....	17
<b><u>3.4.3</u></b> Η θέση των φαρμακευτικών εταιριών.....	21
<b><u>4.</u> Συμπεράσματα</b> .....	21
<b><u>5.</u> Βιβλιογραφία</b> .....	23

## **Λίστα συντμήσεων**

Ε.Ε. : Ευρωπαϊκή Ένωση

Ε.Κ. : Ευρωπαϊκή Κοινότητα

EMA : Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων

ΕΟΦ : Ελληνικός Οργανισμός Φαρμάκων

ΠΧΠ : Περίληψη των Χαρακτηριστικών Προϊόντος

Σ.Δ. : Σακχαρώδης Διαβήτης

Σ.Ν. : Στεφανιαία Νόσος

Φ.Κ.Α.: Φορείς Κοινωνικής Ασφάλισης

EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

FDA : Food and Drug Administration

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

RTUs : Temporary Recommendations for Use (Προσωρινές Συστάσεις για Χρήση)

## Περίληψη

### Εισαγωγή

Η συνταγογράφηση ενός φαρμάκου εκτός των εγκεκριμένων ενδείξεων (off-label) αποτελεί συχνό φαινόμενο. Από διεθνείς μελέτες αναφέρεται ότι υπερβαίνει το 1/5 όλων των ιατρικών συνταγών. Αντανακλά πιθανώς κακές συνταγογραφικές πρακτικές του ιατρού ή μπορεί να αποδοθεί και σε προκλητή συνταγογράφηση. Θα πρέπει ωστόσο να επισημανθεί ότι σε αρκετές περιπτώσεις η εκτός ενδείξεων συνταγογράφηση αποτελεί συνειδητή επιλογή του γιατρού όταν δεν υπάρχουν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Οι πιθανοί κίνδυνοι από τη χορήγηση ενός φαρμάκου εκτός ενδείξεων είναι η ενδεχόμενη έκθεση του ασθενούς σε παράγοντα με ελλιπή ή μηδενική τεκμηρίωση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, νομικά για το γιατρό θέματα καθώς και θέματα αποζημίωσης.

### Στόχος

Στόχος της διπλωματικής εργασίας είναι να διερευνήσει και καταγράψει τη νομοθεσία και τη βιβλιογραφία σε ελληνικό και διεθνές επίπεδο (Ευρωπαϊκή Ένωση, Η.Π.Α) σχετικά με τη συνταγογράφηση φαρμάκων εκτός ενδείξεων.

### Μέθοδοι

Πραγματοποιήθηκε διερεύνηση της βιβλιογραφίας, νομοθεσίας (ΦΕΚ) κι εγκυκλίων των σχετιζόμενων ελληνικών φορέων καθώς και οδηγιών/κανονισμών από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), τον FDA καθώς και άλλων εμπλεκόμενων φορέων.

### Αποτελέσματα

Το νομικό πλαίσιο στην Ευρώπη δεν είναι ενιαίο. Στην ελληνική νομοθεσία δεν επιτρέπεται η εκτός ενδείξεων συνταγογράφηση. Προβλέπονται ωστόσο, διαδικασίες χορήγησης και αποζημίωσης φαρμάκων εκτός ενδείξεων όταν υπάρχει επαρκής επιστημονική τεκμηρίωση και περιλαμβάνονται στα θεραπευτικά πρωτόκολλα ή αν πιστοποιηθεί από τα αρμόδια ιατρικά και ρυθμιστικά όργανα η ιατρική ανάγκη δεδομένης επίσης της επιστημονικής τεκμηρίωσης.

Στις Η.Π.Α. η εκτός ενδείξεων συνταγογράφηση είναι νόμιμη. Τόσο σε επίπεδο Ευρωπαϊκής Ένωσης όσο και στις Η.Π.Α. ασκείται αυστηρός έλεγχος των ρυθμιστικών αρχών στην κυκλοφορία και προώθηση (marketing) των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων από τις φαρμακευτικές εταιρείες.

Τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία για την έκταση και τις επιδράσεις της εκτός ενδείξεων συνταγογράφησης είναι περιορισμένα.

### Συμπέρασμα

Η μελέτη καταγραφής της εκτός ενδείξεων συνταγογράφησης στα κράτη-μέλη της Ε.Ε., η οποία έχει ανακοινωθεί, αναμένεται να προσδιορίσει την έκταση του φαινομένου προκειμένου στη συνέχεια να εκδοθούν ενιαίες οδηγίες. Με γνώμονα το «ώφελειν ή μη βλάπτειν», η συνταγογράφηση εκτός ενδείξεων μπορεί να αποτελέσει κάτω από προϋποθέσεις μια ενδεδειγμένη θεραπευτική επιλογή.

## Abstract

### Introduction

Off-label prescription is common among physicians. It exceeds 1/5 of all prescriptions according to international studies. Off-label reflects bad prescription practices and could be attributed to “induced” prescribing by pharmaceutical companies. Nonetheless, off-label use serves as a conscious therapeutic alternative when other treatment options are exhausted or not existing.

Potential risks of off-label use are patient exposure to an agent with minimal or no efficacy and/or safety data, legal and reimbursement issues.

### Aim

Aim of this master thesis, is to investigate legislation and literature in Greece and internationally (European Union, USA).

### Methods

Literature search and review has been performed in addition to legislation, circulars, decisions and directives search of involved stakeholders (EMA, European Committee, FDA etc.)

### Results

Legal framework in Europe is not uniform.

Greek legislation does not allow off-label prescription.

However, off-label prescription and drug reimbursement are eligible, in case of medical need and if the drug is included in the Therapeutic Protocols, or when a medical request which is supported by sufficient scientific evidence is evaluated and certified by Competent Authorities.

In US off-label prescribing is legal.

Both in European Union and US, off-label drug promotion and marketing by pharmaceutical companies is prohibited and rigorously monitored.

Literature review on extent and ramification of off-label issue provided limited data.

### Conclusion

European Commission planned study on off-label use, is expected to gather comprehensive information from member-states and address the issue of regulatory and legal framework harmonization.

Under the principle “Primum non nocere” (“first, do no harm”) and reasonable evidence, off-label prescribing could be an appropriate treatment option.

## 1. Εισαγωγή

Η χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας ενός νέου φαρμάκου γίνεται μετά από λεπτομερή αξιολόγηση από τις αρμόδιες κανονιστικές αρχές του φακέλου με τα δεδομένα ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας<sup>1</sup>. Εκτιμώνται τα οφέλη έναντι των πιθανών κινδύνων<sup>2</sup> (benefit/risk ratio) με γνώμονα την ασφάλεια του ασθενούς.

Η εγκριτική διαδικασία στην Ευρωπαϊκή Ένωση (Ε.Ε.), μπορεί να είναι εθνική δηλ. να αφορά ένα κράτος-μέλος (και δυνητικά περισσότερα στη συνέχεια μέσω της αμοιβαίας αναγνώρισης ή της αποκεντρωμένης διαδικασίας), ή να είναι κεντρική και να αφορά ταυτόχρονη έγκριση, μέσω του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) και για τα 28 κράτη-μέλη<sup>3</sup>. Σε κάθε περίπτωση, η διαδικασία της έγκρισης διασφαλίζει ότι οι προτεινόμενες θεραπευτικές ενδείξεις για τις οποίες αδειοδοτείται ένα φάρμακο έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς με τις απαραίτητες μελέτες. Σε κάθε περίπτωση, η διαδικασία της έγκρισης διασφαλίζει ότι οι προτεινόμενες θεραπευτικές ενδείξεις για τις οποίες αδειοδοτείται ένα φάρμακο έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς με τις απαραίτητες μελέτες.

Η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ), ή Summary of Product Characteristics (SmPC) είναι ο εγκεκριμένος, χρηστικός οδηγός του γιατρού, καθώς περιέχει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες που σχετίζονται με τη συνταγογράφηση του φαρμάκου όπως τις θεραπευτικές ενδείξεις, τις οδηγίες χορήγησης, τη δοσολογία, τις προφυλάξεις, τις αντενδείξεις, τον πληθυσμό στον οποίο έχει μελετηθεί και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αποτελεί μια συγκεκριμένη και επίσημη δήλωση μεταξύ των αρμόδιων αρχών και του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος και το περιεχόμενό του δεν μπορεί να αλλάξει παρά μόνο με την έγκριση της αρμόδιας αρχής<sup>4</sup>.

### 1.1 Ορισμός

Σε επίπεδο Ε.Ε. δεν υπάρχει ένας ενιαίος ορισμός για την εκτός ενδείξεων συνταγογράφηση ενός φαρμακευτικού προϊόντος<sup>5,6</sup>.

Υπάρχει ωστόσο ένας συνοπτικός, περιγραφικός **ορισμός** στα πλαίσια των κατευθυντηρίων οδηγιών για τις ορθές πρακτικές της Φαρμακοεπαγρύπνησης (2013)<sup>7</sup>, στον οποίο ως εκτός ενδείξεων χρήσεις αναφέρονται τα εξής:

Καταστάσεις στις οποίες ένα φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται επί τούτου για ιατρικό σκοπό ο οποίος δεν συνάδει με την εγκεκριμένη ΠΧΠ.

Περιλαμβάνει τη χρήση σε ηλικιακές ομάδες παιδιών για τις οποίες δεν έχει λάβει έγκριση.

Δεν περιλαμβάνει τη χρήση σε χώρες εκτός Ε.Ε. για ενδείξεις που εκεί είναι εγκεκριμένες, αλλά δεν είναι στην Ε.Ε..



Σε γενικές γραμμές είναι αποδεκτό ότι συνταγογράφηση εκτός ενδείξεων (off-label), σημαίνει τη χορήγηση του φαρμάκου<sup>5</sup>:

- Σε διαφορετική ένδειξη από την αναγραφόμενη στην § 4.1 της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ)
- Σε διαφορετική δοσολογία από την εγκεκριμένη ή/και με διαφορετικό τρόπο/οδό χορήγησης (π.χ. διάτρηση soft caps Nifedipine και χορήγηση ως υπογλωσσίου).
- Σε πληθυσμό στον οποίο δεν έχει μελετηθεί το φάρμακο (π.χ. παιδιά)

Παρομοίως, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) αναφέρει ότι οποιαδήποτε παρέκκλιση από τις συνθήκες χορήγησης που περιγράφονται στην ΠΧΠ συνιστά χρήση εκτός ενδείξεων<sup>8</sup>.

Αν και γίνονται συζητήσεις σε επίπεδο Ευρωπαϊκής Ένωσης για τον αν, για παράδειγμα, θεραπευτικοί συνδυασμοί φαρμάκων που δεν περιγράφονται στην ΠΧΠ θεωρούνται ή όχι εκτός ενδείξεων, δεν έχουν καταλήξει σε συμπέρασμα και δεν έχουν ενσωματωθεί σε οδηγία ή κανονισμό.

## 1.2 Διαπιστώσεις

### 1.2.1. Αίτια εκτός ενδείξεων συνταγογράφησης

Η συνταγογράφηση φαρμάκων εκτός ενδείξεων αποτελεί κοινή πρακτική στην ιατρική κοινότητα διεθνώς.

Η συνταγογραφική συμπεριφορά των ιατρών συχνά δεν κατευθύνεται από την τεκμηριωμένη ιατρική γνώση και μπορεί να αντανάκλα κακές παγιωμένες συνταγογραφικές τεχνικές<sup>9</sup> ή ακόμη και προκλητή συνταγογράφηση<sup>10,11</sup>.

Μια μεγάλη κατηγορία εκτός ενδείξεων συνταγογράφησης, είναι σε νεογνά, παιδιά ή ειδικούς πληθυσμούς (π.χ. ηλικιωμένους, με συνοσηρότητες) όταν δεν υπάρχουν οι σχετικές οδηγίες στην ΠΧΠ<sup>8</sup> ή όταν τα σχετικά δεδομένα δεν είναι διαθέσιμα.

Υπάρχουν περιπτώσεις όπου ο γιατρός καταφεύγει συνειδητά σε εκτός ενδείξεων συνταγογράφηση. Αυτό μπορεί να συμβεί όταν για παράδειγμα έχουν εξαντληθεί οι θεραπευτικές επιλογές όπως σε περιπτώσεις καρκίνου όπου ένα φάρμακο μπορεί να είναι αποτελεσματικό και σε άλλους τύπους καρκίνου για τον οποίο δεν έχει εγκριθεί η ένδειξη, ή όταν δεν υπάρχουν εγκεκριμένες εναλλακτικές θεραπείες για κάποιο νόσημα. Σε αυτή την περίπτωση ο γιατρός προχωρά σε θεραπευτική επιλογή με βάση την εμπειρία του και τη διαθέσιμη επιστημονική τεκμηρίωση.

Υπάρχουν περιπτώσεις όπου η επιστημονική τεκμηρίωση για χρήση εκτός ενδείξεων είναι περιορισμένη κι άλλες όπως π.χ. σε καρκίνο, όπου λόγω της συχνής εκτός ενδείξεων χορήγησης κάποιων φαρμάκων τα δεδομένα είναι επαρκή.

Η φαρμακευτική βιομηχανία συνήθως είναι απρόθυμη να χρηματοδοτήσει ερευνητικά προγράμματα για επέκταση της ένδειξης σε φαρμακευτικά προϊόντα στα οποία έχει λήξει η πατέντα και τα οποία μπορεί να χορηγούνται ήδη ευρέως εκτός ενδείξεων, με το ρίσκο ενδεχομένως να μην επιβεβαιωθεί το όφελος έναντι του κινδύνου<sup>12</sup>.

Αναφέρεται επίσης η περίπτωση όπου η εμπειρική χορήγηση ενός φαρμάκου (π.χ. ασπιρίνη σε δευτερογενή πρόληψη Σ.Ν. σε ασθενείς με Σ.Δ) προηγήθηκε για αρκετά χρόνια της τεκμηρίωση μέσω των κλινικών μελετών και της σύστασης για χορήγηση στις κατευθυντήριες οδηγίες<sup>12</sup>.

Το ανωτέρω παράδειγμα δεν είναι ασύνηθες, καθώς ένα φάρμακο μπορεί να μην έχει ένδειξη για κάποιο νόσημα, αλλά να υπάρχει επαρκής επιστημονική τεκμηρίωση και σύσταση υπέρ της χρήσης του σε κατευθυντήριες οδηγίες (evidence based medicine).

### 1.2.2. Πιθανές επιπτώσεις

Η χορήγηση σε ασθενή ενός φαρμάκου για ένδειξη στην οποία δεν έχει αξιολογηθεί από τις αρμόδιες αρχές, σημαίνει ότι υπάρχουν ελλιπή ή μηδενικά δεδομένα για την ασφάλεια ή/και την αποτελεσματικότητά του. Υπάρχει λοιπόν ένας δυνητικός κίνδυνος για την υγεία του ασθενούς από την έκθεση στο φάρμακο το οποίο δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Σε περίπτωση δε, που εμφανιστεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι πιθανό να υπάρξουν νομικά και δικαστικά επακόλουθα για τον ιατρό.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες Ορθών Πρακτικών Φαρμακοεπαγρύπνησης (Guideline on good pharmacovigilance practices – GVP, VI.B.6.3.), ορίζεται ότι ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας δεν οφείλει να δηλώνει τη χρήση εκτός ενδείξεων όταν δε συνδέεται με ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά να την καταγράφει στις περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις ασφάλειας (PSURs)<sup>7</sup>.

Μέσω των PSURs εμπλουτίζεται η γνώση για τη χρήση εκτός ενδείξεων ενός φαρμάκου, κυρίως στο πεδίο της ασφάλειας.

Αναφορικά με τις επιπτώσεις, δεν θα πρέπει να υποεκτιμώνται επίσης τα θέματα αποζημίωσης του φαρμάκου και της επιβάρυνσης που επιφέρει στο σύστημα υγείας και στον κρατικό προϋπολογισμό.

### 1.2.3 Συχνότητα

Δεν είναι εύκολο να εκτιμηθεί το ποσοστό της εκτός ενδείξεων συνταγογράφησης. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα διεθνώς είναι ελλιπή. Για τις Η.Π.Α. σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2006 αναφέρεται ότι το 21% των κοινών συνταγογραφούμενων φαρμάκων είναι εκτός ενδείξεων<sup>13</sup>.

Το ποσοστό εκτός ενδείξεων συνταγογράφησης εμφανίζει μεγάλη διακύμανση ανάλογα με τη θεραπευτική κατηγορία. Τα υψηλότερα ποσοστά εμφανίζονται στα αντιπηκτικά (74%), κι ακολουθούν τα αντιψυχωσικά (60%) και τα αντιβιοτικά (41%). Ένα ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό (73%) αφορά σε χορήγηση η οποία δεν είχε επαρκή ή είχε μηδενική επιστημονική τεκμηρίωση<sup>13</sup>.

Το ποσοστό των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται εκτός ένδειξης σε ασθενείς με καρκίνο φθάνει ή μπορεί και να ξεπερνάει το 50%<sup>14</sup>.

Από το Γενικό Ιατρικό Συμβούλιο της Μ.Βρετανίας αναφέρεται ότι στον παιδιατρικό πληθυσμό (νεογνά έως 18 ετών), η εκτός ενδείξεων συνταγογράφηση είναι πολύ διαδεδομένη και παρατηρείται σε τουλάχιστον στο 1/10 παιδιά εξωνοσοκομειακά, ποσοστό που εκτινάσσεται στα 3/4 των νεογνών που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας<sup>15</sup>.

Τα δεδομένα για την Ελλάδα είναι πολύ περιορισμένα. Έμμεσες πληροφορίες για την έκταση της εκτός ενδείξεων συνταγογράφησης μπορούμε να αντλήσουμε από τη σύγκριση των εκθέσεων των Επιθεωρητών Δημόσιας Διοίκησης των ετών 2013<sup>16</sup> και 2014<sup>17</sup> όπου καταγράφεται αύξηση από 1% σε 14% των σχετικών Διοικητικών Παραβάσεων:

2013	Παράτυπη έκδοση συνταγών, διπλή εκτύπωση, εκτός ειδικότητας, <b>εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων</b>	<b>1%</b>
2014	Παράτυπη έκδοση συνταγών από ιατρούς, εκτός ειδικότητας, <b>εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων</b> , συνταγογράφηση σε μη δικαιούμενους ασφάλισης, χωρίς αναγραφή φαρμάκων στα βιβλιάρια ασθενείας, λάθος σε ποσοστά συμμετοχής	<b>14%</b>

Τα αποτελέσματα των δυο ετών **δεν είναι άμεσα συγκρίσιμα**, καθώς στη 2<sup>η</sup> περίπτωση περιλαμβάνονται αθροιστικά περισσότερες περιπτώσεις διοικητικών παραβάσεων.

Αναφορικά με το κόστος που επιφέρει στο σύστημα υγείας, από δημοσιεύματα στον ημερήσιο τύπο αναφέρεται ότι η αξία ενός και μόνο νευρολογικού φαρμάκου το οποίο είχε συνταγογραφηθεί συστηματικά εκτός ενδείξεων για τρία χρόνια σε μια κλινική της Αθήνας, ανέρχεται στα 1,8 εκατομμύρια ευρώ<sup>18</sup>.

Η εφαρμογή της υποχρεωτικής ηλεκτρονικής συνταγογράφησης και η επέκταση των συνδεδεμένων με την ηλεκτρονική πλατφόρμα θεραπευτικών πρωτοκόλλων, θα μπορούσε να αποτελέσει ένα δυνητικό εργαλείο καταγραφής της εκτός ενδείξεων συνταγογράφησης στην ελληνική επικράτεια.

## 2. Μέθοδοι

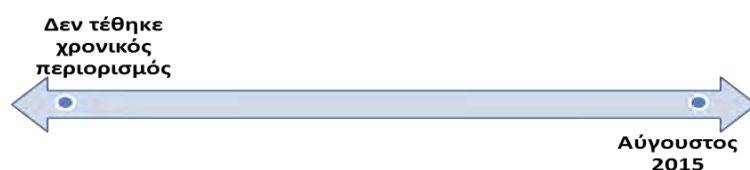
Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να διερευνήσει τη νομοθεσία και τη βιβλιογραφία σε ελληνικό και διεθνές επίπεδο σχετικά με τη συνταγογράφηση φαρμάκων εκτός ενδείξεων (off-label).

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας καθώς και αναζήτηση δεδομένων σε ιστότοπους φορέων υγείας, Κανονιστικών υπηρεσιών, φορέων Διοίκησης και ενημερωτικούς ιστότοπους:

ΕΟΦ, EMA, Ευρωπαϊκή Επιτροπή, FBI (Federal Bureau of Investigation), εγκύκλιοι Ι.Κ.Α., ΕΟΠΥΥ (Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας), Φαρμακευτική Νομοθεσία/ΦΕΚ, Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών (Ι.Σ.Α.), Παν/νιος Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών (Π.Ι.Σ.), ΕΣΔΥ (Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας), ΣΦΕΕ (Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδας), EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), Εθνικό Αρχείο Διδακτορικών Διατριβών (<http://www.didaktorika.gr/eadd/>), Γενική Επιθεώρηση Δημόσιας Διοίκησης (ετήσιες εκθέσεις), Ενημερωτικά site υγείας, Ημερήσιος τύπος.

Στη βιβλιογραφική αναζήτηση δεν τέθηκε χρονικός περιορισμός, ενώ για την αναζήτηση της σχετικής νομοθεσίας τέθηκε ως κατώτατο χρονικό όριο αναφοράς το έτος 2005 οπότε και δημοσιεύτηκε στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως ο (αναθωρημένος) Ιατρικός Κώδικας Ηθικής και Δεοντολογίας έως τον Αύγουστο του 2015. Το πεπερασμένο διάστημα των 10 ετών στην αναζήτηση της νομοθεσίας κρίθηκε ως εύλογο και ικανοποιητικό, καθώς αναφορά σε παλαιότερους νόμους δεν προσέφερε ουσιαστικά στο στόχο της εργασίας.

Χρονικά όρια αναζήτησης βιβλιογραφίας:



Χρονικά όρια αναζήτησης νομοθεσίας:



**Λέξεις κλειδιά:** συνταγογράφηση εκτός ενδείξεων, ηλεκτρονική συνταγογράφηση εκτός ενδείξεων, νομοθεσία για ιατρική συνταγογράφηση, off-label use, law, legislation, frequency, cost, impact, risks of off-label use.

### **3. Αποτελέσματα**

#### **3.1 Ελληνική Νομοθεσία 2005 - 2010**

Η Ελληνική νομοθεσία κατοχυρώνει στο γιατρό την επιστημονική ελευθερία που είναι απαραίτητη για την άσκηση της σύγχρονης ιατρικής. Προβλέπει ωστόσο ότι η συνταγογράφηση των φαρμάκων πρέπει να βασίζεται στην τεκμηριωμένη ιατρική

γνώση. Αυτό ορίζεται σαφώς στον Κώδικα Ηθικής και Δεοντολογίας (Νόμος 3418, ΦΕΚ τεύχος Α 287/2005)<sup>19</sup>:

- «Κάθε ιατρός απολαύει κατά την άσκηση του ιατρικού επαγγέλματος, επιστημονικής ελευθερίας και ελευθερίας της συνείδησής του, παρέχει δε τις ιατρικές του υπηρεσίες με σεβασμό στην ανθρώπινη αξιοπρέπεια»
- Ο ιατρός, κατά την άσκηση της ιατρικής, ενεργεί με πλήρη ελευθερία, στο πλαίσιο των γενικά αποδεκτών κανόνων και μεθόδων της ιατρικής επιστήμης, όπως αυτοί διαμορφώνονται με βάση τα αποτελέσματα της εφαρμοσμένης σύγχρονης επιστημονικής έρευνας. Έχει δικαίωμα για επιλογή μεθόδου θεραπείας, την οποία κρίνει ότι υπερτερεί σημαντικά έναντι άλλης, για τον συγκεκριμένο ασθενή, με βάση τους σύγχρονους κανόνες της ιατρικής επιστήμης, και παραλείπει τη χρήση μεθόδων που δεν έχουν επαρκή επιστημονική τεκμηρίωση.

Στο άρθρο 8 του Νόμου 3457 του 2006 για τη Μεταρρύθμιση του Συστήματος Φαρμακευτικής Περιθάλψης<sup>20</sup>, **απαγορεύεται η εκτός ενδείξεων συνταγογράφηση:**

- «Απαγορεύεται, με ευθύνη του θεράποντος ιατρού, η συνταγογράφηση φαρμάκων εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων και δοσολογίας, όπως αυτά καθορίζονται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος που συνοδεύει το φάρμακο».

Η συγκεκριμένη νομοθεσία προβλέπει την αποζημίωση από το Δημόσιο και τους φορείς και κλάδους ασφάλισης των νομίμως συνταγογραφούμενων, εγκεκριμένων φαρμάκων.

Η απαγόρευση της συνταγογράφησης εκτός ενδείξεων αποβλέπει στην προστασία του Δημοσίου συμφέροντος και του κρατικού προϋπολογισμού από την ανεξέλεγκτη δαπάνη χρήσης φαρμάκων πλημμελώς μελετημένων για άλλες πλην των αναγραφόμενων στην ΠΧΠ ενδείξεων.

Προβλέπονται επίσης και κυρώσεις σε περίπτωση παράβασης κατά τη συνταγογράφηση:

- Οι ελεγκτές ιατροί και φαρμακοποιοί ασκούν κατασταλτικό έλεγχο επί των συνταγών και, σε περίπτωση διαπίστωσης παραβάσεων, επιβάλλονται στους υπευθύνους κυρώσεις, σύμφωνα με τις διατάξεις του Προεδρικού Διατάγματος 67/ 2000<sup>21</sup>.

Το πνεύμα του νομοθέτη στρέφεται αφενός στην προστασία της υγείας του ασθενούς, από την ενδεχόμενη έλλειψη αποτελεσματικότητας του φαρμάκου ή/και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, στοχεύοντας συγχρόνως και στην προστασία των Φορέων Κοινωνικής Ασφάλισης από την ενδεχόμενη οικονομική επιβάρυνση της αποζημίωσης των φαρμάκων.

Στο άρθρο 12 του νόμου 3816 του 2010 για την Επανεισαγωγή του καταλόγου συνταγογραφούμενων φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων και τον εξορθολογισμό του πλαισίου χορήγησης ιδιοσκευασμάτων για τις σοβαρές ασθένειες<sup>22</sup>, προβλέπεται ότι το Δημόσιο και οι φορείς κοινωνικής ασφάλισης (ΦΚΑ) **δεν αποζημιώνουν φάρμακα εκτός ενδείξεων:**

«Το Δημόσιο, οι οργανισμοί κοινωνικής ασφάλισης και κάθε φορέας και κλάδος ασφάλισης δικαιούχων περίθαλψης εγκρίνουν και εξοφλούν ιατρικές συνταγές μόνο εφόσον αυτές περιλαμβάνουν φάρμακα που περιέχονται σε κατάλογο συνταγογραφούμενων φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων και μόνο για τις εγκεκριμένες ενδείξεις, όπως αυτές καθορίζονται στην περίληψη χαρακτηριστικών του φαρμακευτικού προϊόντος».

Οι διατάξεις του ανωτέρω νόμου κοινοποιούνται στους ενδιαφερόμενους φορείς με την εγκύκλιο του Ι.Κ.Α. Αριθ. Πρωτ. Γ55/780 της 28ης Ιουνίου<sup>23</sup>, στην οποία γίνεται μνεία στη σχετική, προϋπάρχουσα νομοθεσία που **απαγορεύει** την εκτός ενδείξεων συνταγογράφηση και αναφέρει τις προβλεπόμενες κυρώσεις.

### 3.2 Ελληνική Νομοθεσία 2010 - 2015

Το 2012 δημοσιεύεται στο ΦΕΚ 545 η υπουργική απόφαση ΔΥΓ3α / οικ Γ.Υ. 154 περί «Φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων», στην οποία επαναλαμβάνεται η απαγόρευση της συνταγογράφησης φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων και δοσολογίας και η μη αποζημίωσή τους από τον Ε.Ο.Π.Υ.Υ. και τους Φορείς Κοινωνικής Ασφάλισης (Φ.Κ.Α.)<sup>24</sup>.

Στο ίδιο ΦΕΚ, για πρώτη φορά προβλέπεται **εξαιρέση**, κατόπιν αιτήματος, για χρήση και **αποζημίωση** φαρμάκων εκτός ενδείξεων και εκτός εγκεκριμένης δοσολογίας, όταν υπάρχει ιατρική ανάγκη και επιστημονική τεκμηρίωση. Για το λόγο αυτό συστήνεται ειδική επιτροπή στον Ε.Ο.Φ η οποία αναλαμβάνει την αξιολόγηση και γνωμοδότηση επί των αιτημάτων. Το σχετικό εδάφιο παρατίθεται πιο κάτω:

«3. Για εξαιρετικές περιπτώσεις και σύμφωνα με τις αναφορές της Διεθνούς Βιβλιογραφίας, συγκροτείται στον Ε.Ο.Φ. ειδική επιτροπή στην οποία θα απευθύνουν πλήρως τεκμηριωμένα τα σχετικά αιτήματα τα νοσοκομεία, ο Ε.Ο.Π.Υ.Υ. και οι άλλοι Φ.Κ.Α. Η χορήγηση των φαρμάκων και η αποζημίωση των συνταγών στις περιπτώσεις αυτές θα γίνεται μόνον κατόπιν θετικής γνώμης της ειδικής επιτροπής του Ε.Ο.Φ.»

Με την εγκύκλιο ΑΔΑ: Β4Ω00Ξ7Μ-Α39 (αρ.πρωτ. 16217, 09.04.2012) ο Ε.Ο.Π.Υ.Υ. κοινοποιεί στους αρμόδιους φορείς την ανωτέρω υπουργική απόφαση<sup>25</sup> σχετικά με τη διαδικασία έγκρισης κι αποζημίωσης εκτός ενδείξεων συνταγών. Αποσαφηνίζεται ότι εξαιρέση γίνεται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις και μόνο όταν υπάρχουν πλήρως τεκμηριωμένα αιτήματα από νοσοκομεία, Ε.Ο.Π.Υ.Υ. κι άλλους Φ.Κ.Α. που υποστηρίζονται από αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία.

Η χορήγηση των φαρμάκων και η αποζημίωση των συνταγών στις περιπτώσεις αυτές γίνεται μόνον κατόπιν θετικής γνωμοδότησης της ειδικής επιτροπής του Ε.Ο.Φ. κι όχι από τις επιτροπές φαρμάκων του Ε.Ο.Π.Υ.Υ..

Εκτίμηση για τον αριθμό των αιτημάτων που υποβάλλονται για έγκριση παρέχεται στην Έκθεση Πεπραγμένων του Ε.Ο.Φ<sup>26</sup>, η οποία καλύπτει το διάστημα Μαΐου 2010 – Ιουνίου 2012. Περιλαμβάνει δηλαδή και χρονικό διάστημα που είναι πολύ κοντά

στην εισαγωγή της εξαίρεσης. Σε αυτή την έκθεση γίνεται αναφορά στην Ειδική Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων Εκτός Εγκεκριμένων Ενδείξεων η οποία είναι τετραμελής, συνεδριάζει ανά τακτά χρονικά διαστήματα και διαχειρίζεται **300-400** αιτήματα ανά συνεδρίαση.

Στο φάκελο με τα δικαιολογητικά, ο οποίος υποβάλλεται με ευθύνη του Διευθυντή της μονάδας Ε.Ο.Π.Υ.Υ που ζητά την εξαίρεση προς στην ειδική επιτροπή του Ε.Ο.Φ, προβλέπεται και είναι **απαραίτητο να περιέχει** τη γραπτή **συναίνεση** του ασθενούς. Αναδεικνύεται έτσι ο ρόλος της συγκατάθεσης των ασθενών μετά από ορθή και πλήρη ενημέρωση σχετικά με τα οφέλη αλλά και τους πιθανούς κινδύνους από τη χορήγηση θεραπείας εκτός εγκεκριμένης ένδειξης.

Το 2014 δημοσιεύεται σε ΦΕΚ ο νόμος 4316 σχετικά με την «Ίδρυση παρατηρητηρίου άνοιας, βελτίωση περιγεννητικής φροντίδας, ρυθμίσεις θεμάτων αρμοδιότητας Υπουργείου Υγείας και άλλες διατάξεις<sup>27</sup>».

Στο άρθρο περί «κάλυψης φαρμάκων εκτός ενδείξεων» (άρθρο 47), προστίθεται νέο εδάφιο στο τέλος της περίπτωσης α' της παρ. 1 του άρθρου 12 του προϋπάρχοντος νόμου 3816/2010<sup>22</sup> στο οποίο καταγράφεται η εισαγωγή **καινοτομικών στοιχείων**:

- Το πρώτο στοιχείο, αφορά στην ανάδειξη του «**συνδυασμού**» φαρμάκων ως μια πιθανότητα για εκτός ενδείξεων συνταγογράφηση.
- Το δεύτερο, αφορά στην εισαγωγή των **θεραπευτικών πρωτοκόλλων** για την ιατρική συνταγογράφηση, τα οποία ενσωματώνονται στην πλατφόρμα της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης και τα οποία βασίζονται σε διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, προτείνονται από τις αρμόδιες επιστημονικές εταιρείες κι εγκρίνονται από το ΚΕΣΥ.

Η συνταγογράφηση πλέον συνδέεται με τα θεραπευτικά πρωτόκολλα και χαλαρώνει η αυστηρή συνοχή της με την ΠΧΠ του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος. Παρέχεται έτσι η ευελιξία στο ιατρικό σώμα να συμβαδίζει στη συνταγογράφηση φαρμάκων με την επικαιροποιημένη, διεθνή επιστημονική τεκμηρίωση κι εμπειρία.

Παρατίθεται το σχετικό εδάφιο:

«Φάρμακα του θετικού καταλόγου συνταγογραφούνται και αποζημιώνονται από τον Ε.Ο.Π.Υ.Υ. για **ενδείξεις, συνδυασμούς και δοσολογίες** που δεν περιλαμβάνονται στις εγκεκριμένες τους ενδείξεις, όπως αυτές καθορίζονται στην περίπτωση χαρακτηριστικών του φαρμακευτικού προϊόντος, μόνον στην περίπτωση που εντάσσονται σε **θεραπευτικά πρωτόκολλα**, τα οποία συνάδουν και βασίζονται σε αντίστοιχες **διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες**, έχουν προταθεί από τις αρμόδιες επιστημονικές εταιρείες και έχουν εγκριθεί από το ΚΕΣΥ. Με απόφαση του Υπουργού Υγείας προσδιορίζονται οι όροι και οι προϋποθέσεις ενσωμάτωσής τους στο ηλεκτρονικό σύστημα συνταγογράφησης, το οποίο αποτελεί αναγκαία συνθήκη για την εφαρμογή των ανωτέρω. Εκτός ενδείξεων μπορεί να χορηγούνται και να αποζημιώνονται φάρμακα από τον Ε.Ο.Π.Υ.Υ., μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις και σύμφωνα με τις αναφορές της διεθνούς βιβλιογραφίας και τεκμηριωμένα σε ατομική βάση, κατόπιν τεκμηριωμένου αιτήματος των υγειονομικών φορέων. Οι όροι και οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή των ανωτέρω ρυθμίζονται με απόφαση του Υπουργού Υγείας.

### 3.3 Παρηγορητική χρήση φαρμάκων (compassionate use)

Θα πρέπει να γίνει ειδική μνεία και διαφοροποίηση της εκτός ενδείξεων συνταγογράφησης με την **παρηγορητική χρήση** φαρμάκων (πρώιμη πρόσβαση), δηλαδή χορήγηση είτε μεμονωμένα σε ένα ασθενή είτε σε ομάδα ασθενών, ενός **μη εγκεκριμένου** φαρμάκου. Προκειμένου να ορίζεται ως παρηγορητική χρήση, το εν λόγω φάρμακο θα πρέπει να έχει καταθέσει αίτηση για έγκριση στις αρμόδιες αρχές ή να βρίσκεται σε φάση ανάλυσης δεδομένων κλινικών μελετών που οδηγούν σε καταρχήν θετικά συμπεράσματα.

Το 2009 στο ΦΕΚ 2157 δημοσιεύεται η υπουργική απόφαση ΔΥΤ3α/Γ.Π. 86209 σχετικά με τους όρους τις προϋποθέσεις και τη διαδικασία χορήγησης προσωρινής άδειας πρώιμης πρόσβασης σε φάρμακα ανθρώπινης χρήσης («παρηγορητική χρήση»)<sup>28</sup>.

Αναφέρεται ότι οι διατάξεις αυτές αποτελούν εξαίρεση από το άρθρο 7 της υπ' αριθμ. ΔΥΤ3(α)/83657/2005, ΦΕΚ Β' 59/2006 για την εναρμόνιση της ελληνικής νομοθεσίας προς την αντίστοιχη κοινοτική στον τομέα της παραγωγής και της κυκλοφορίας φαρμάκων<sup>29</sup>, όπου ρητά αναφέρεται ότι κανένα φάρμακο δεν δύναται να διατεθεί στην ελληνική αγορά χωρίς άδεια κυκλοφορίας από τον Ε.Ο.Φ..

Η έγκριση για πρώιμη πρόσβαση χορηγείται μόνο όταν η αιτούμενη ένδειξη ταυτίζεται με την ένδειξη για την οποία διεξάγονται κλινικές μελέτες ή για την οποία κατατέθηκε αίτηση άδειας κυκλοφορίας, δηλ. **όχι για εκτός ενδείξεων** χορήγηση.

### 3.4 Ευρωπαϊκή και παγκόσμια νομοθεσία

#### 3.4.1 Παιδιατρική Νομοθεσία

##### Ευρώπη

Στο Ευρωπαϊκό περιβάλλον και δη στα 28 κράτη-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης, η νομοθεσία σχετικά με την εκτός ενδείξεων χρήση των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων είναι ανομοιογενής, ή ελλείπει πλήρως<sup>30</sup>. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικές προσπάθειες για τη δημιουργία ενός ενιαίου νομοθετικού πλαισίου με πρώτο κύριο εκπρόσωπο τον κανονισμό για τα παιδιατρικά φάρμακα (ΕΚ αριθ. 1901/2006)<sup>31</sup>.

Η χρήση φαρμάκων εκτός ενδείξεων μπορεί είναι υψηλή στον παιδιατρικό πληθυσμό και φτάνει έως το 65% των συνταγών σε νοσηλευόμενα νεογνά<sup>32</sup>, ενώ από μελέτη που επικαλείται ο EMA<sup>33</sup> συνδέεται στενά με αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών (relative risk 3.44; 95% CI 1.26, 9.38).

Το πιθανότερο αίτιο για την ευρεία εκτός ενδείξεων χορήγηση φαρμάκων στον παιδιατρικό πληθυσμό φαίνεται να είναι ότι μέχρι πρόσφατα οι κλινικές δοκιμές στα παιδιά ήταν ελάχιστες με αποτέλεσμα να υπάρχει ελλιπής ή καθόλου τεκμηρίωση για τη δοσολογία, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμάκων, ακόμη κι αυτών που χορηγούνται συχνά σε παιδιά.



Ο Κανονισμός ΕΚ αριθ. 1901/2006<sup>31</sup> του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της Ευρωπαϊκής Ένωσης που τέθηκε σε εφαρμογή το 2007, είχε 3 κυρίως στόχους<sup>34</sup>:

Να προωθήσει υψηλού επιπέδου έρευνα σε παιδιά (νεογνά έως 18 ετών) προκειμένου να διαπιστωθεί η ποιότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων που λαμβάνουν.

Να παράσχει επιστημονικά δεδομένα σχετικά με την παιδιατρική χρήση των φαρμάκων

Να επιτρέψει την έγκριση φαρμάκων για νοσήματα που προσβάλλουν τα παιδιά, στην κατάλληλη για την ηλικία φαρμακοτεχνική μορφή και σύνθεση.

## Η.Π.Α

Στις Η.Π.Α., κατ' αναλογία με τον EMA, εφαρμόζονται από τον FDA δυο συμπληρωματικοί ομοσπονδιακοί νόμοι οι:

- BPCA (Best Pharmaceuticals for Children Act) και
- PREA (Pediatric Research Equity Act).

Μέσω του PREA, επιβάλλεται σε **όλα τα νέα φάρμακα** και κάποια που είναι ήδη εγκεκριμένα, να μελετηθούν για παιδιατρική χρήση όταν δυνητικά έχουν ενδείξεις που απευθύνονται σε παιδιά, εκτός αν λάβουν εξαίρεση από τον FDA.

Ο νόμος BPCA επιτρέπει στο χορηγό να λάβει επιπλέον έξι μήνες προστασία πατέντας εφόσον ολοκληρώσει και καταθέσει στον FDA παιδιατρική μελέτη.

Οι δυο νόμοι συλλογικά, έχουν οδηγήσει τα τελευταία χρόνια στην αύξηση των επιστημονικών δεδομένων χορήγησης φαρμάκων στον παιδιατρικό πληθυσμό και την προσαρμογή μέσω των νέων στοιχείων σε 500 ΠΧΠ προϊόντων (labeling)<sup>35</sup>.

### 3.4.2. Ευρωπαϊκή νομοθεσία - Παραδείγματα χωρών - Η.Π.Α.

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω η νομοθεσία και το κανονιστικό πλαίσιο σχετικά με την εκτός ενδείξεων χρήση των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων στην Ευρωπαϊκή Ένωση δεν είναι εναρμονισμένα.

Αυτό ωστόσο που καταγράφεται ως ομοιογενές τόσο στις Η.Π.Α. όσο και στην Ευρωπαϊκή Ένωση, είναι το νομοθετικό πλαίσιο το οποίο **απαγορεύει** αυστηρά την προώθηση των φαρμάκων από τις φαρμακευτικές εταιρείες για εκτός ενδείξεων χρήσεις<sup>36,37</sup>.

Αξίζει δε, να αναφερθούν τα ιδιαίτερος υψηλά πρόστιμα που έχουν επιβληθεί κατά καιρούς σε φαρμακευτικές εταιρείες<sup>38</sup> για την προώθηση των φαρμάκων τους σε μη εγκεκριμένες ενδείξεις, όπως στη Pfizer<sup>39</sup> το 2009 (2,3 δισεκατομμύρια δολάρια) ή στη GlaxoSmithKline<sup>40</sup> το 2012 (3 δισεκατομμύρια δολάρια).

Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια κινητικότητα σχετικά με την εκτός ενδείξεων συνταγογράφηση. Αναγνωρίζεται ως ένα συχνό θέμα για το οποίο δεν υπάρχει ένας επίσημος, θεσμοθετημένος μηχανισμός καταγραφής. Στο προσκήνιο του προβληματισμού τίθενται τα θέματα ασφάλειας του ασθενούς από την πιθανή αναποτελεσματικότητα και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, αλλά και θέματα κόστους και προϋποθέσεων για αποζημίωση από τους Φ.Κ.Α. σε εκτός ενδείξεων χρήση.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή (European Commission), αναγνωρίζοντας αυτό το κενό διατύπωσε το 2014 την πρόταση να ξεκινήσει μια μελέτη καταγραφής της έκτασης και των επιπτώσεων της εκτός ενδείξεων συνταγογράφησης στα κράτη-μέλη<sup>5</sup>.

Στόχος της μελέτης είναι να αναδείξει δύο όψεις του θέματος:

- Την επιστημονική και τη συσχέτιση με θέματα δημόσιας υγείας που αφορούν την ασφάλεια των ασθενών
- Τη νομική και το κανονιστικό πλαίσιο της εκτός ενδείξεων χρήσης των φαρμάκων

Πιο κάτω γίνεται αναφορά στο νομικό και κανονιστικό πλαίσιο μεγάλων Ευρωπαϊκών χωρών εστιάζοντας σε πρόσφατα, χαρακτηριστικά παραδείγματα εκτός ενδείξεων χρήσης που απασχόλησαν την επιστημονική κοινότητα και τους φορείς υγείας.

## Γαλλία

Το 2009, στη Γαλλία έλαβε τεράστιες διαστάσεις η περίπτωση του αντιδιαβητικού φαρμάκου benfluorex (Mediator της εταιρίας Servier), το οποίο χορηγείτο πλέον της ενδεδειγμένης χρήσης και **εκτός ένδειξης** για την απώλεια σωματικού βάρους σε παχυσαρκία. Εκτιμάται ότι επέφερε 500-2.000 θανάτους και τελικά το ίδιο έτος αποσύρθηκε από την κυκλοφορία<sup>41</sup>. Το παραπάνω γεγονός πυροδότησε μια σειρά από συζητήσεις στους εμπλεκόμενους φορείς για τις παράλληλες εκτός ενδείξεων χρήσεις και τους πιθανούς κινδύνους, για να οδηγηθεί τελικά η Γαλλία στην εντατικοποίηση του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης και στη θέσπιση νομοθεσίας (Άρθρο L.5121-12-1 του Γαλλικού Κώδικα για τη Δημόσια Υγεία)<sup>42</sup>, με την οποία επιτρέπεται υπό αυστηρές προϋποθέσεις η συνταγογράφηση εκτός ενδείξεων.

Ο Γαλλικός Οργανισμός Φαρμάκων (ANSM) θεσπίζει τη διαδικασία για έκδοση προσωρινής άδειας, τις «Προσωρινές Συστάσεις για Χρήση» (Temporary Recommendations for Use, RTUs), κατά την οποία ένα εγκεκριμένο φάρμακο στη Γαλλία, μπορεί να χορηγηθεί σε διαφορετική ένδειξη όταν<sup>42</sup>:

- Υπάρχει θεραπευτικό κενό δηλ. όταν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπεία καθώς και πρόγραμμα πρώιμης πρόσβασης από μη εγκεκριμένο φάρμακο στη συγκεκριμένη νόσο.
- Ο λόγος οφέλους/κινδύνου εικάζεται θετικός, βάσει της τρέχουσας, διαθέσιμης τεκμηρίωσης.

Το Δεκέμβριο του 2014 με νέα διάταξη, υπό το πρίσμα των περιορισμών στις δαπάνες υγείας, τροποποιούνται οι προϋποθέσεις για τις RTUs και παρέχεται μεγαλύτερη ευελιξία ώστε να μπορεί να χορηγηθεί εκτός ένδειξης ένα φάρμακο όχι μόνο όταν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπεία, αλλά αρκεί πλέον να έχει την ίδια δραστική ουσία, δοσολογία και φαρμακοτεχνική μορφή με το εγκεκριμένο<sup>43,44</sup>.

Το έδαφος για την τροποποίηση της νομοθεσίας φαίνεται ότι καλλιεργήθηκε κι ευοδώθηκε από περιστατικά εκτός ένδειξης χρήσης φαρμάκων με την ίδια δραστική που υπολείπονταν στο πλήρους φάσματος του εναλλακτικού εγκεκριμένου αλλά είχαν χαμηλότερο κόστος<sup>45</sup>.

## Ιταλία

Χαρακτηριστικό παράδειγμα για το πώς η ιατρική πρακτική μπορεί να επηρεάσει τη δημιουργία νόμων και ρυθμιστικών διατάξεων, αποτελεί το bevacizumab (Avastin® της Roche) και το ranibizumab (Lucentis® της Novartis) που είναι μονοκλωνικά αντισώματα με αντιαγγειογενετική δράση (VEGF inhibitors), με το δεύτερο να αποτελεί κλασματικό τμήμα του πρώτου (Fab).

Το Avastin® κυκλοφορεί ως αντικαρκινικό φάρμακο από το 2005<sup>46</sup> και το Lucentis® από το 2007 για την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας του ματιού (οφθαλμολογική χρήση)<sup>47</sup>. Μέχρι το Lucentis® να γίνει εμπορικά διαθέσιμο, η εκτός ένδειξης οφθαλμολογική χρήση του Avastin® ήταν πολύ διαδεδομένη.

Στην Ιταλία (και όχι μόνο) υπήρχε μια σημαντική διαφοροποίηση στην τιμή των δυο σκευασμάτων: €900 για το Lucentis® έναντι €81 για το Avastin®. Για το λόγο αυτό προτιμάτο το Avastin® από την ιατρική κοινότητα έναντι του Lucentis® για τα περιστατικά με ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, γεγονός που έφερε σε δυσχερή θέση τις δυο φαρμακευτικές εταιρείες.

Το Φεβρουάριο του 2014, επιδικάζονται υψηλά πρόστιμα στις εταιρείες Roche και Novartis (€90.5 και €92 εκατομμύρια αντίστοιχα) από την Επιτροπή Ανταγωνισμού της Ιταλίας (AGCM), με την κατηγορία σχηματισμού καρτέλ και την κυκλοφορία ψευδών πληροφοριών που αποβλέπουν στη διαφοροποίηση των δυο προϊόντων (αιτιάσεις ότι το Avastin® έχει χειρότερο προφίλ ασφάλειας από το Lucentis®), ώστε το Lucentis® να μη χάνει το μερίδιο αγοράς στα οφθαλμολογικά περιστατικά<sup>48</sup>.

Ακολούθως τον Μάιο του 2014 ψηφίζεται στην Ιταλία νέος νόμος (νόμος 79/2014) που επιτρέπει την εκτός ενδείξεων συνταγογράφηση –ενώ απαγορευόταν σε προϋπάρχουσα νομοθεσία- και αποζημιώνει φάρμακα όταν αυτά αντικαθιστούν ακριβότερα σκευάσματα που έχουν τη συγκεκριμένη ένδειξη<sup>49</sup>.

Για να χορηγηθεί ωστόσο ένα φάρμακο εκτός ένδειξης, απαιτείται να υπάρχει επιστημονική τεκμηρίωση, να πληρούνται κριτήρια καταλληλότητας και να έχει την απαραίτητη άδεια για τη διαδικασία από τον Ιταλικό Οργανισμό Φαρμάκων (AIFA)<sup>45</sup>.

## Γερμανία

Στη Γερμανία δεν υπάρχει ένα συγκεκριμένο νομοθετικό πλαίσιο για την εκτός ενδείξεων συνταγογράφηση<sup>30</sup> αλλά έχει υιοθετηθεί μια ασθενοκεντρική προσέγγιση βάσει της οποίας αφήνεται στην επιστημονική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού να συνταγογραφήσει φάρμακο εκτός ένδειξης αρκεί να έχει ενημερώσει τον ασθενή για τους πιθανούς κινδύνους και τις δυσχέρειες της αποζημίωσης<sup>45</sup>.

Στο Γερμανικό Κοινωνικό Κώδικα (German Social Code, SGB τόμος V, άρθρο 35, §1) προβλέπεται η σύσταση αρμόδιας επιτροπής (Federal Institute for Drugs and Medical Devices –BfArM-), η οποία αξιολογεί αιτήματα για χρήση εκτός ενδείξεων και γνωμοδοτεί θετικά ή αρνητικά για να αποζημιωθεί βάσει θεσμοθετημένων κριτηρίων<sup>50</sup>.

## Μ. Βρετανία

Στη Μ. Βρετανία το Γενικό Ιατρικό Συμβούλιο έχει γνωμοδοτήσει ότι οι γιατροί μπορούν να συνταγογραφούν εκτός ενδείξεων όταν κρίνεται σκόπιμο ιατρικά και δεν υπάρχουν άλλες εγκεκριμένες εναλλακτικές<sup>15</sup>.

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα από το Βρετανικό περιβάλλον για την ασάφεια που υπάρχει στη διάκριση μεταξύ «ορθής» και εκτός ενδείξεων συνταγογράφησης, αποτελεί η pregabalin. Το γενόσημο προϊόν έχει τις ενδείξεις της πρωτότυπης pregabalin (Lyrica<sup>®</sup> της Pfizer), είναι φθηνότερη από την πρωτότυπη, **στερείται** όμως την ένδειξη του νευροπαθητικού πόνου, η οποία κατατέθηκε μεταγενέστερα της αρχικής άδειας κυκλοφορίας και προστατεύεται με πατέντα. Συνεπώς ένας γιατρός που συνταγογραφεί γενόσημο pregabalin για νευροπαθητικό πόνο είναι εκτός ένδειξης, εφόσον υπάρχει εναλλακτική εγκεκριμένη θεραπεία για το νόσημα, δηλ. το Lyrica<sup>52</sup>.

Η περίπτωση Avastin<sup>®</sup> έναντι Lucentis<sup>®</sup> απασχόλησε και το Γενικό Ιατρικό Συμβούλιο της Μ.Βρετανίας, όταν κλήθηκε τον Μάρτιο του 2015, να τοποθετηθεί στους γιατρούς του Εθνικού Συστήματος Υγείας (NHS) που ζητούσαν άρση των περιορισμών στη εκτός ενδείξεων χρήση του Avastin<sup>®</sup>. Στην απαντητική επιστολή το Συμβούλιο επικαλείται τη νομοθεσία και αποφάσεις του Ευρωπαϊκού Δικαστηρίου σύμφωνα με τις οποίες το χαμηλότερο κόστος **δεν** θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στους παράγοντες για εκτός ενδείξεων συνταγογράφηση<sup>53</sup>.

Το Εθνικό Συμβούλιο Αριστείας στην Υγεία και την Περίθαλψη (NICE) της Μ.Βρετανίας έχει θεσπίσει τις Περιλήψεις Τεκμηρίωσης (Evidence summaries for unlicensed or off-label medicines, ESUOM), που περιλαμβάνουν επιστημονικές πληροφορίες ανά ζεύγος νοσήματος και συνήθως χορηγούμενου εκτός ένδειξης φαρμάκου ή φαρμάκου το οποίο δεν έχει εγκριθεί, στις οποίες μπορεί να ανατρέξει ο γιατρός αλλά και ο **ασθενής**, προκειμένου να αξιολογήσει εάν η εν λόγω φαρμακευτική αγωγή αποτελεί τη βέλτιστη επιλογή.

Οι πληροφορίες που παρέχει βοηθούν την τεκμηρίωση της απόφασης, αλλά **δεν** αποτελούν επίσημη οδηγία της NICE (National Institute for Health and Care Excellence)<sup>54</sup>.

## Ελβετία

Στην Ελβετία, το άρθρο 9 του Ελβετικού Ομοσπονδιακού Νόμου, προβλέπει τη δυνατότητα χορήγησης μη εγκεκριμένου φαρμάκου σε απειλητικές για τη ζωή περιπτώσεις, όπου εκτιμάται ότι θα ωφεληθεί ο ασθενής και δεν υπάρχει αντίστοιχο εγκεκριμένο φάρμακο. Επιπλέον σύμφωνα με το άρθρο 26, οι γιατροί οφείλουν να σέβονται τους κανόνες της ιατρικής και φαρμακευτικής επιστήμης όταν συνταγογραφούν<sup>30</sup>.

## Η.Π.Α

Στις Η.Π.Α. η ιατρική συνταγογράφηση δεν καθορίζεται σαφώς από κάποιο νομοθετικό πλαίσιο<sup>50</sup>. Αντιθέτως οι γιατροί αναμένεται να πράττουν με βάση την ιατρική κρίση τους και το συμφέρον των ασθενών τους. Με την παραδοχή ότι ένας γιατρός είναι καλά ενημερωμένος για ένα προϊόν και διαθέτει αξιόπιστη κλινική γνώση και αιτιολόγηση, θα μπορούσε δυνητικά να συνταγογραφήσει οποιοδήποτε εγκεκριμένο από τον FDA φάρμακο, ακόμη και για μη εγκεκριμένες ενδείξεις (off-label). Πρακτικά δηλ. η συνταγογράφηση εκτός ενδείξεων είναι νόμιμη<sup>12</sup>.

Υπάρχουν απόψεις από νομικούς κύκλους που προτείνουν να χαραχθεί μια νέα, δυναμική και εξελισσόμενη πολιτική εγκρίσεων από τον FDA, ανάμεσα στη Σκύλλα της υπερσυντηρικής αξιολόγησης κι έγκρισης περιορισμένων ενδείξεων από τις αρχές και τη Χάρυβδη της υπερβολικής ελευθερίας στη συνταγογράφηση από τη μεριά των γιατρών. Προτείνεται να περιγράφεται στην ΠΧΠ του προϊόντος και κάποιες λιγότερο αυστηρά τεκμηριωμένες ή «εν δυνάμει» ενδείξεις<sup>55</sup>.

### **3.4.3 Η θέση των φαρμακευτικών εταιριών**

Όπως διαπιστώνεται, τα τελευταία χρόνια υπάρχει μια παγκόσμια τάση να μετακινηθεί η εκτός ενδείξεων συνταγογράφηση σε πιο ευέλικτα πλαίσια, με λιγότερους περιορισμούς από τη νομοθεσία και ισχυροποίηση της κριτικής και τεκμηριωμένης προσέγγισης του θεράποντος γιατρού στην τελική επιλογή φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος (evidence based medicine) .

Το νομικό πλαίσιο κάποιων χωρών, ιδίως της Γαλλίας και της Ιταλίας όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ευοδώνει τη συνταγογράφηση εκτός ενδείξεων με κριτήριο το θετικό λόγο οφέλους/κινδύνου, αλλά θέτοντας και τη διάσταση της εξοικονόμησης πόρων στο δημόσιο σύστημα περίθαλψης.

Ενώ θα περίμενε κανείς οι φαρμακευτικές εταιρείες να βλέπουν θετικά αυτή τη χαλάρωση του νομοθετικού πλαισίου, αντιθέτως έρχονται αντιμέτωπες με μια νέα πραγματικότητα που μπορεί να επηρεάσει μακροπρόθεσμα αρνητικά την κερδοφορία τους.

Η Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Φαρμακευτικών Βιομηχανιών και Συνδέσμων (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, EFPIA) εξέδωσε το Μάιο του 2014 μια αναφορά στην οποία επιχειρηματολογεί κατά των Ευρωπαϊκών Υγειονομικών Αρχών που επιτρέπουν τη συνταγογράφηση εκτός ενδείξεων σε

περιπτώσεις όπου υπάρχουν εγκεκριμένα φάρμακα που διαθέτουν την αντίστοιχη ένδειξη<sup>56</sup>.

Στις 2 Σεπτεμβρίου 2015, ο EFPIA μαζί με την Ευρωπαϊκή Συνομοσπονδία Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων (European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs, EUCOPE), και τον Ευρωπαϊκό Σύνδεσμο Βιοφαρμακευτικών Βιομηχανιών (European Association for Bioindustries, EuropaBio), κατέθεσαν **αναφορά** στην Ευρωπαϊκή Ένωση εναντίον της Γαλλίας για τα RTUs (Temporary Recommendations for Use). Επικαλούνται απόφαση του Ευρωπαϊκού Δικαστηρίου που απαγορεύει την υποστήριξη της εκτός ενδείξεων συνταγογράφησης για οικονομικούς λόγους<sup>57</sup>.

#### **4. Συμπεράσματα**

Η συνταγογράφηση φαρμάκων εκτός ενδείξεων αποτελεί μια κοινή πρακτική στην ιατρική κοινότητα διεθνώς. Δεν υπάρχει ενιαία στάση από τη νομοθεσία και τις ρυθμιστικές αρχές σε ευρωπαϊκό και παγκόσμιο επίπεδο, αναφορικά με τη θεώρηση ως νόμιμης ή μη διαδικασίας.

Τα τελευταία χρόνια οι αρχές στρέφονται με ενδιαφέρον προς την εκτός ενδείξεων χρήση, καθώς υπό προϋποθέσεις, θα μπορούσε να εξοικονομήσει πόρους στα συστήματα υγείας.

Τα ακριβή δεδομένα για την έκταση και τις επιδράσεις της εκτός ενδείξεων συνταγογράφησης ελλείπουν ή είναι αποσπασματικά σε ελληνικό και παγκόσμιο επίπεδο.

Περιμένουμε με ενδιαφέρον τη μελέτη που πρότεινε η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, καθώς και για την Ελλάδα, την αξιοποίηση των δυνατοτήτων της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης στην καταγραφή και αξιολόγηση των συνταγογραφικών συνηθειών των Ελλήνων ιατρών στα εκτός ενδείξεων φάρμακα.

Με γνώμονα το «ὠφελῆν ἢ μὴ βλάπτειν» η συνταγογράφηση εκτός ενδείξεων μπορεί να αποτελέσει μια ενδεδειγμένη θεραπευτική επιλογή όταν βασίζεται στην ιατρική τεκμηρίωση.

## **Βιβλιογραφία**

1. U. Nitin Kashyap et al. Comparison of Drug Approval Process in United States & Europe, *J. Pharm. Sci. & Res.* Vol.5(6), 2013, 131 – 136
2. Benefit-risk methodology project, Work package 2 report: Applicability of current tools and processes for regulatory benefit-risk assessment, 31 August 2010, EMA/549682/2010 - Revision 1
3. EMA site: Central and National authorisation procedures of medicines [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000109.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp)
4. Ελληνική Εταιρία Φαρμακευτικού Μάρκετινγκ: Ορισμός, Γενικές αρχές, available at [www.eefam.gr](http://www.eefam.gr)
5. EC Study on off-label use, Pharmaceutical Committee, Pharm 655, 26 March 2014
6. A Comparative Review of Off-Label Pharmaceutical Use and Promotion in Europe, the US and China, Clifford Chance Briefing note, October 2011
7. EMA, Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Annex I - Definitions (Rev 2), 19.12.2013
8. Dal Pan GJ, WHO Drug Information: Monitoring the safety of off-label medicine use, *WHO Drug Information*, 2009, 23(1): pp 21.
9. Εγκύκλιος για οδηγίες συνταγογράφησης φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων Ιατρικού Συλλόγου, κατ' εφαρμογήν του Π.Δ. 67/2000.
10. Sandra H. Johnson, Polluting Medical Judgment? False Assumptions in the Pursuit of False Claims Regarding Off-Label Prescribing *Sci. & Tech.* 2007;9(1):61-124.
11. Ενιαίος Κανονισμός Παροχών Υγείας, ΦΕΚ 3054, 18 Νοεμβρίου 2012
12. Stafford RS. Regulating off-label drug use: rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1427-1429.
13. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006;166:1021-6.
14. The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO), *Annals of Oncology* 2007; 8: 1923–1925
15. General Medical Council: Guidance on Prescribing, 17 April 2012
16. Έκθεση Γενικού Επιθεωρητή Δημόσιας Διοίκησης, 2013
17. Έκθεση Γενικού Επιθεωρητή Δημόσιας Διοίκησης, 2014
18. Εφημερίδα «Τα Νέα», 04-07-2012, Ρεπορτάζ του Χ.Καρανίκα
19. Νόμος 3418, ΦΕΚ 287, άρθρο 3, 28.11.2005
20. Νόμος 3457, ΦΕΚ 93, άρθρο 8, 06.05.2006
21. Προεδρικό Διάταγμα 67/ 2000
22. Νόμος 3816, ΦΕΚ 6, 26.01.2010
23. Εγκύκλιος Ι.Κ.Α. Αριθ. Πρωτ. Γ55/780 της 28.01.2010
24. Υπουργική απόφαση ΔΥΓ3α / οικ Γ.Υ. 154, ΦΕΚ545, 01.03.2012
25. Εγκύκλιος Ε.Ο.Π.Υ.Υ ΑΔΑ: Β4Ω00Ξ7Μ-Α39 (αρ.πρωτ. 16217, 09.04.2012)
26. Έκθεση Πεπραγμένων του Ε.Ο.Φ 2010-2012
27. Νόμος 4316, ΦΕΚ 270, 24.12.2014
28. Υπουργική απόφαση ΔΥΓ3α/Γ.Π. 86209, ΦΕΚ 2157, 02.10.2009
29. Αριθμ. ΔΥΓ3(α)/83657, ΦΕΚ 59, Εναρμόνιση της ελληνικής νομοθεσίας προς την αντίστοιχη κοινοτική, 24.01.2006

30. Lenk C., G. Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective, 2014: 10 537-546
31. EC Regulation No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use (2006).
32. E. Kimland and V. Odland, Off-Label Drug Use in Pediatric Patients (Review), *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, May 2012:91:796-801
33. EMA: Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children, EMEA/126327/2004
34. EMA: Successes of the Paediatric Regulation after 5 years, August 2007 – December 2012, EMA/250577/2013
35. American Academy of Pediatrics, Policy Statement : Off-Label Use of Drugs in Children, *Pediatrics* Volume 133, Number 3, March 2014
36. FDA Guidance for Industry Distributing Scientific and Medical Publications on Unapproved New Uses — Recommended Practices, 2014
37. Directive 2001/83/EC of the European Parliament, Relating to Medicinal Products for Human use, *Official Journal L – 311*, 28/11/2004, article 87
38. Peter C. Gøtzsche, Corporate crime in the pharmaceutical industry is common, serious and Repetitive, *BMJ* 2012;345:e8462
39. Pfizer pays record fine for off-label promotion of four drugs, *BMJ* 2009; 339:b3657
40. GlaxoSmithKline pays \$3bn to settle dispute over rosiglitazone and other drugs *BMJ* 2011; 343:d7234
41. Asher Mullard, Mediator scandal rocks French medical community, *Lancet*. 2011; 377: 890–902
42. ANSM: Temporary Recommendations for Use (RTUs), October 2012
43. Décret no 2014-1703 du 30 décembre 2014 modifiant les règles relatives à l'élaboration de recommandations temporaires d'utilisation établies en application du I de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique
44. E.C., Decree amending the rules relating to the creation of temporary recommendations for use established pursuant to point I of Article L. 5121-12-1 of the French Public Health Code, Notification Number: 2014/395/F
45. CMS: Under the Microscope: How 2014's legal developments could affect Lifescience businesses in Europe in 2015.
46. EMA, Avastin date of issue of marketing authorization:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000715/human\\_med\\_000890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000715/human_med_000890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
47. EMA, Lucentis date of issue of marketing authorization  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human\\_med\\_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
48. Luca Arnaudo, The Avastin-Lucentis case: an illicit agreement between Roche and Novartis condemned by the Italian competition authority, *Italian Antitrust Review*, AGCM, N. 2, 2014
49. Gazzetta Ufficiale:  
[http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2014-05-20&atto.codiceRedazionale=14A03883&elenco30giorni=true](http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2014-05-20&atto.codiceRedazionale=14A03883&elenco30giorni=true)
50. Davies E et al., A comparative review of off-label pharmaceutical use and promotion in Europe, the US and China, *Clifford Chance*, Oct 2011
51. Federal Joint Committee (G-BA): Administration of pharmaceuticals for unauthorized indications (off-label use), available at:



- <http://www.english.g-ba.de/special-topics/pharmaceuticals/off-label/>
52. Margaret McCartney: Second use patents—why do we have to prescribe branded Lyrica for pain? *BMJ* 2015;350:h2734
  53. General Medical Council responds to calls to remove barriers preventing ‘off licence’ use of Avastin; response to letter from NHS Clinical Commissioners. 5 March 2015, available at: [www.gmc-uk.org/news/26328.asp](http://www.gmc-uk.org/news/26328.asp).
  54. NICE : Evidence summaries: unlicensed or off-label medicines  
<https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-advice/evidence-summaries-unlicensed-or-off-label-medicines>
  55. R. Abbott, I Ayres, Evidence and extrapolation: Mechanisms for regulating off-label uses of drugs and devices, *Duke Law Journal* 2014, Vol. 64:377-435
  56. EFPIA Position Paper: Promotion of off-label use of medicines by European healthcare bodies in indications where authorised medicines are available, May 2014
  57. Biopharmaceutical industry files complaint against French law promoting government-initiated off-label use:  
<http://efpia.eu/mediaroom/295/21/Biopharmaceutical-industry-files-complaint-against-French-law-promoting-government-initiated-off-label-use-without-the-involvement-or-consent-of-patients-and-their-physicians>