



Použití léčivého přípravku mimo schválené indikace nebo pro jinou skupinu pacientů („off-label“) v EU a ve Francii

Právní regulace Dočasného doporučení k použití (RTU)



Srovnávací studie č. 5.368

Září 2016

autoři: Michal Pohl, Darina Šimková

STUDIE

Obsah:

PRÁVNÍ ÚPRAVA EU	4
ÚVOD - POJEM „OFF-LABEL“ A ZÁSADA REGISTRACE	4
PRÁVNÍ ÚPRAVA POUŽÍVÁNÍ NEREGISTROVANÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ	4
PRÁVNÍ ÚPRAVA POUŽÍVÁNÍ REGISTROVANÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ V REŽIMU „OFF-LABEL“:	6
FRANCIE	8
POVOLENÍ K UVEDENÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU NA TRH VE FRANCII:	9
PRÁVNÍ ÚPRAVA DOPORUČENÍ K DOČASNÉMU POUŽITÍ (RTU):	10
POSTUP PŘED VYDÁNÍM DOPORUČENÍ K DOČASNÉMU POUŽITÍ:	11
<i>Žádost ANSM o poskytnutí informací:</i>	11
<i>Zhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku v dané indikaci:</i>	11
<i>Řízení o návrhu doporučení k dočasnému použití:</i>	12
<i>Vydání doporučení k dočasnému použití, vč. protokolu o sledování pacientů:</i>	12
<i>Implementace RTU a protokolu o sledování pacientů ze strany farmaceutické společnosti: ..</i>	13
PODMÍNKY ÚHRADY LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU Z VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ VE FRANCII:	13
<i>Úhrada ze zdravotního pojištění u léčivých přípravků, k nimž bylo vydáno RTU:</i>	16
ZÁVĚR:	16

AKTUÁLNÍ VYDÁNÍ:	EDICE: STUDIE
Název: Použití léčivého přípravku mimo schválené indikace nebo pro jinou skupinu pacientů („off-label“) v EU a ve Francii	Typ edice: online, ISSN 2533-4131
Autoři: Pohl, M., Šimková, D.	URL: http://www.psp.cz/sqw/ppi.sqw?d=1
Číslo: Srovnávací studie č. 5.368	První vydání edice: červenec 1991
Datum: září 2016	Frekvence vydání edice: nepravidelná
Klíčová slova: léky; léčba; off-label; aplikace; užití; léčiva;	Zaměření: srovnávací a analytické studie zpracované pro členy Parlamentu České republiky
	Jazyk: CZ
	Vydavatel: Kancelář Poslanecké sněmovny, Sněmovní 4, 118 26 Praha 1

PARLAMENTNÍ INSTITUT plní úkoly vědeckého, informačního a vzdělávacího střediska pro Poslaneckou sněmovnu, její orgány, poslance a Kancelář Poslanecké sněmovny, pro Senát, jeho orgány, senátory a Kancelář Senátu. Naše činnosti a produkty uvádíme níže.

Oddělení všeobecných studií	STUDIE Srovnávací studie Analytické studie	ODPOVĚDI NA DOTAZ Stručné odpovědi na dotazy členů Parlamentu	VYBRANÁ TÉMATA Studie zpracované k aktuálním problematikám	MONITORING Vybrané hospodářské měnové a sociální ukazatele	MIGRACE Přehled aktualit v oblasti migrace za vybrané období
	PŘEHLED SZBP Společná zahraniční a bezpečnostní politika EU	EUROZÓNA+ Přehled ekonomických událostí v EU	PODKLADY pro zahraničně politická jednání	PŘEDNÁŠKY pro zahraniční delegace, PS, Senát	
Oddělení pro evropské záležitosti	STANOVISKA kompatibility nevládních návrhů zákonů s právem EU	KONZULTACE k předkládaným vládním návrhům zákonů	DOKUMENTY EU Výběr z aktů a dokumentů EU zaslaných PS	ZPRÁVY Aktuální agenda v Bruselu	PODKLADY pro jednání výboru na mezinárodní úrovni
	INFORMAČNÍ STŘEDISKO Informace o činnosti Poslanecké sněmovny a prohlídky budov	ECPRD Spolupráce s Evropským centrem pro parlamentní výzkum a dokumentaci	PŘEDNÁŠKY pro Poslaneckou sněmovnu, pro školy, veřejnost	INFORMAČNÍ MATERIÁLY o fungování Poslanecké sněmovny, o legislativním procesu	ZÁPISY ze schůzí, seminářů, přednášek, kulatých stolů

Shrnutí

Tato práce Parlamentního institutu se zabývá některými aspekty použití léčivých přípravků v režimu off-label podle unijního práva a rovněž podle právní úpravy ve Francii. Jde o problematiku předepisování léčivého přípravku v jiných indikacích nebo u jiné skupiny pacientů, než vyplývá z jeho schváleného povolení k uvedení na trh. Francie je uváděna jako příklad státu, kde je tato praxe rozšířená.

Práce nejprve popisuje právní úpravu EU a následně pak vnitrostátní úpravu ve Francii, která navazuje na požadavky stanovené unijním právem. Popisuje konkrétní důvody, jež mohou vést k předepsání léčivého přípravku nad rámec jeho povolení k uvedení na trh a které jsou často legitimní. Podrobněji popisuje tzv. Doporučení k dočasnému použití (RTU), což je model regulace předepisování léčivých přípravků nad rámec jejich schválených indikací nebo podmínky pro použití, který je ve Francii uplatňován. Práce vysvětluje např., který subjekt je oprávněn k vydání RTU, jaký postup jeho vydání předchází a jakým způsobem probíhá sledování pacientů, jimž byl léčivý přípravek aplikován, pokud se jedná o jeho účinnost a bezpečnost. V neposlední řadě se práce věnuje také podmínkám úhrady léčivého přípravku v rámci RTU z veřejného zdravotního pojištění. V závěru pak práce stručně hodnotí přínosy a negativa související s existencí režimu Doporučení k dočasnému použití (RTU) ve Francii.

Obsah

PRÁVNÍ ÚPRAVA EU	4
ÚVOD - POJEM „OFF-LABEL“ A ZÁSADA REGISTRACE	4
PRÁVNÍ ÚPRAVA POUŽÍVÁNÍ NEREGISTROVANÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ	4
PRÁVNÍ ÚPRAVA POUŽÍVÁNÍ REGISTROVANÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ V REŽIMU „OFF-LABEL“:	6
FRANCIE	8
POVOLENÍ K UVEDENÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU NA TRH VE FRANCII:	9
PRÁVNÍ ÚPRAVA DOPORUČENÍ K DOČASNÉMU POUŽITÍ (RTU):	10
POSTUP PŘED VYDÁNÍM DOPORUČENÍ K DOČASNÉMU POUŽITÍ:	11
<i>Žádost ANSM o poskytnutí informací:</i>	11
<i>Zhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku v dané indikaci:</i>	11
<i>Řízení o návrhu doporučení k dočasnému použití:</i>	12
<i>Vydání doporučení k dočasnému použití, vč. protokolu o sledování pacientů:</i>	12
<i>Implementace RTU a protokolu o sledování pacientů ze strany farmaceutické společnosti:</i>	13
PODMÍNKY ÚHRADY LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU Z VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ VE FRANCII:	13
<i>Úhrada ze zdravotního pojištění u léčivých přípravků, k nimž bylo vydáno RTU:</i>	16
ZÁVĚR:	16

Právní úprava EU

Úvod - pojem „off-label“ a zásada registrace

Léková politika EU je založena na zásadě předchozí registrace (angl. „marketing authorisation“) léčivého prostředku, která se mimo jiné týká přesně stanovené indikace a přesného způsobu užití léčivého prostředku. Tím má být zajištěn hlavní cíl unijní regulace, kterým je ochrana veřejného zdraví.¹

Off-label použitím se obecně rozumí výkon klinické praxe spočívající v použití registrovaného léčivého přípravku mimo rámec schváleného a registrovaného souhrnu údajů o přípravku.² Může jít o použití přípravku pro jinou indikaci, než je specifikováno, pro jinou skupinu pacientů či použití jiným způsobem.

Off-label použití není definováno přímo ve směrnici EP a Rady č. 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků (dále jen „léková směrnice“), ale jeho, byť nenormativní, definici Evropské lékové agentury (EMA) lze nalézt v příloze č. I. Pokynu pro správnou farmakovigilanční praxi³, na kterou také odkazuje Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „SÚKL“). EMA definuje off-label použití jako situaci, kdy je léčivo záměrně použito v rozporu s informacemi v rámci registrace produktu. Definice off-label použití (avšak pro veterinární účely) je dále obsažena v čl. 1 směrnice EP a Rady č. 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků. Podle této definice se off-label použitím rozumí používání veterinárního léčivého přípravku, které není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, včetně nesprávného použití nebo závažného zneužití přípravku.

Ze shora uvedeného vyplývá, že je třeba odlišovat pojem použití léčiva off-label od pojmu použití léčiva bez registrace. V případě použití off-label se jedná o užití již zaregistrovaného léčiva, byť jiným způsobem. Ve druhém případě se jedná o užití léčiva bez registrace, tak jak je stanovena právními předpisy, takže použití off-label je pojmově vyloučeno (neexistence souhrnu informací o přípravku).

Off-label předepisování není rozhodně výjimečným jevem. Je třeba upozornit na skutečnost, že off-label předepisování či předepisování neregistrovaných léčiv je poměrně rozšířeno a to zejména u určitých skupin pacientů. Podle výzkumu EMA, je v případě léčby pediatrických pacientů 45-60% všech preskripcí činěno off-label nebo se týká neregistrovaných léčiv.⁴

Právní úprava používání neregistrovaných léčivých přípravků

Pokud jde o používání léčiv neregistrovaných léčivých přípravků, lze konstatovat, že podle čl. 6 odst. 1 lékové směrnice, lze léčiva uvádět na trh pouze na základě registrace (ať už v členském státě či centralizovaně dle nařízení EP a Rady č. 726/2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky). Účelem tohoto požadavku je dosáhnout cílů sledovaných

¹ Viz recitál č. 2 směrnice č. 2001/83/ES.

² K doktrinálním definicím viz např. Caputi, Achille Patrizio; Luppino, Maria Rosa. Prescrizione off-label: normative e applicazioni. Torino [Italy] : SEED [Schlumberger Excellence in Educational Development]. 2011, str. 5, či Rita-Marié Jansen, Chris Gouws. Clinical, legal and ethical implications of the intra-ocular (off-label) use of bevacizumab (Avastin) – a South African perspective. South African medical journal. 99(6):446-9.

³ EMA. Guidelines on good pharmacovigilance practices GVP). Dostupné na (www):http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143294.pdf

⁴ EMA. Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe. Dostupné z (www): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf.

lékovou směrnicí. Těmi jsou na jedné straně odstranění překážek obchodu s léčivými přípravky mezi členskými státy a na straně druhé ochrana veřejného zdraví, přičemž hodnota ochrany veřejného zdraví požívá té nejvyšší ochrany.⁵ V tomto ohledu dále platí, že harmonizovaný postup registrace umožňuje přístup na trh za hospodářsky racionálních a nediskriminačních podmínek a zároveň zajišťuje, aby byly naplňovány požadavky ochrany veřejného zdraví.

Zásada registrace léčiv neplatí absolutně, jsou stanoveny některé výjimky, které je ale nutné, v souladu s judikaturou SDEU, vykládat restriktivně.⁶ Jedná se o výjimky zakotvené v čl. 3 odst. 1-3 a odst. 7 lékové směrnice. Podle tohoto ustanovení se směrnice (a požadavek registrace) nepoužije na:

„1. léčivé přípravky připravené v lékárně podle lékařského předpisu pro jednotlivého pacienta (běžně známý jako individuálně připravený léčivý přípravek);

2. léčivé přípravky připravené v lékárně v souladu s lékopisnými předpisy, které jsou určeny k přímému výdeji pacientům v dané lékárně (běžně známý jako hromadně připravený léčivý přípravek);

3. léčivé přípravky určené pro výzkumné a vývojové studie;

4. jakýkoli léčivý přípravek pro moderní terapii podle nařízení (ES) č. 1394/2007, který je vyroben nestandardně a v souladu se zvláštními standardy jakosti a který je používán v tomtéž členském státě v nemocnici na výlučnou odbornou odpovědnost lékaře s cílem dodržet individuální lékařský požadavek pro daného pacienta. Výrobu těchto přípravků schvaluje příslušný orgán daného členského státu. Členské státy zajistí, že vnitrostátní požadavky na sledovatelnost a farmakovigilanci a zvláštní standardy jakosti uvedené v tomto bodě jsou rovnocenné požadavkům platným na úrovni Společenství pro léčivé přípravky pro moderní terapii, které musí být registrovány v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky.“

Další výjimky stanovené v lékové směrnici jsou uvedeny v jejím čl. 5 odst. 1 a 2. Podle čl. 5, který zakotvuje tzv. individuální výjimky v případech zvláštní potřeby, *může členský stát v souladu s platnými právními předpisy a v případě zvláštní potřeby vyjmout z působnosti této směrnice léčivé přípravky dodané na nevyžádanou objednávku učiněnou v dobré víře, zhotovené v souladu se zadáním schváleného zdravotnického pracovníka a určené pro použití jeho vlastními pacienty na přímou osobní odpovědnost tohoto zdravotnického pracovníka.* Podle čl. 2, který zakotvuje výjimky v případě náhlých situací, dále platí, že *Členské státy mohou dočasně povolit distribuci neregistrovaného léčivého přípravku jako reakci na předpokládané nebo potvrzené šíření patogenních agens, toxinů, chemických látek nebo jaderného záření, které by mohly způsobit újmu.*

Poslední výjimka spočívá v tzv. „použití ze soucitu.“ Tato výjimka je stanovena v čl. 83 odst. 1 a odst. 2 nařízení č. 726/2004⁷. V tomto ohledu platí, že *odchylně od článku 6 směrnice 2001/83/ES mohou členské státy zpřístupnit humánní léčivý přípravek patřící do kategorií uvedených v čl. 3 odst. 1 a 2 nařízení pro použití ze soucitu.* Podle čl. 83 odst. 2 nařízení platí, že *"použitím ze soucitu" rozumí zpřístupnění léčivého přípravku patřícího do kategorií uvedených v čl. 3 odst. 1 a 2 nařízení*

⁵ Viz rozsudek C-84/12 Antroposana a další, bod 36.

⁶ C-185/10 Komise proti Polsku.

⁷ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky.

z důvodů soucitu skupině pacientů s chronicky invalidizujícím nebo závažným onemocněním nebo s onemocněním považovaným za život ohrožující, kteří nemohou být uspokojivě léčeni registrovaným léčivým přípravkem. Dotyčný léčivý přípravek musí být buď předmětem žádosti o registraci v souladu s článkem 6 tohoto nařízení, nebo klinického hodnocení.

Tyto výjimky je nutno, jak už bylo uvedeno, vykládat a používat restriktivně. Například v případech hromadného uvádění léčiva bez registrace (i přes to, že obdobné léčivo se stejnou účinnou látkou je již registrováno) na trh s odkazem na individuální výjimku zakotvenou v čl. 5 odst. 1 lékové směrnice nelze odůvodnit finančními hledisky k zajištění finanční rovnováhy vnitrostátního systému sociálního zabezpečení, ale pouze v předmětném ustanovení zakotvenou zvláštní potřebou zdravotní povahy. K těmto účelům lze použít pravomoc státu stanovit ceny léčivých přípravků a míru jejich hrazení z vnitrostátního systému zdravotního pojištění na základě zdravotních, hospodářských a sociálních podmínek, jak vyplývá z čl. 4 odst. 3 lékové směrnice.⁸ Pro uplatnění této výjimky je rovněž podle SDEU nezbytné, aby léčivé přípravky, které obsahují stejné účinné látky, mají stejné dávkování a stejnou lékovou formu jako léčivé přípravky, o kterých má ošetřující lékař za to, že jejich předepsání je pro jeho pacienty nutné, nebyly již registrovány na vnitrostátním trhu a nejsou na tomto trhu i dostupné.⁹

Právní úprava používání registrovaných léčivých přípravků v režimu „off-label“:

Neexistují žádná ustanovení unijního práva, která by přímo upravovala práva či povinnosti pokud jde o předepisování léku lékařem způsobem off-label. Jedinou výjimku tvoří ustanovení čl. 5 odst. 3 lékové směrnice, které stanoví, že *„členské státy přijmou předpisy, kterými zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci, výrobci a zdravotničtí pracovníci nepodléhali občanskoprávní nebo správní odpovědnosti za jakékoliv důsledky vyplývající z použití léčivého přípravku v jiných než registrovaných indikacích nebo z použití neregistrovaného léčivého přípravku, je-li takové použití doporučeno nebo požadováno příslušným orgánem jako reakce na podezření nebo potvrzení šíření patogenních agens, toxinů, chemických látek nebo jaderného záření, které by mohly způsobit újmu.“*

Lze odlišit užití off-label v individuálních případech na základě předepsání lékařem a na lékařovu odpovědnost od cílené politiky státu či systému, který umožňuje obecné použití způsobem off-label či dokonce ho prosazuje, zpravidla na základě skutečnosti, že použití off-label léčiva je levnější pro systém zdravotního zabezpečení.

Pokud jde o použití off-label v individuálním, konkrétním případě, z judikatury SDEU vyplývá, že právo EU nereguluje předepisování léků jednotlivými lékaři a ponechává tak lékařům terapeutickou autonomii v souladu s národními předpisy. Podle SDEU¹⁰ *„neexistuje žádný předpis (v právu EU), který by lékařům bránil v použití léčiva v rámci jiné indikace než stanovené v rámci registrace.“* SDEU dále dovodil, že off-label použití je na výlučnou odpovědnost lékaře.¹¹ V tomto ohledu platí také závěr SDEU, že *„předepisující lékař je z hlediska profesní etiky povinen nepředepisovat daný léčivý přípravek, jestliže není vhodný k léčbě jeho pacienta, a to i z hlediska způsobů jeho podávání.“*¹²

⁸ C-185/10, EK v. Polsko, § 48,49.

⁹ C-535/11, GMBH, §46.

¹⁰ Rozhodnutí ve věci T-452/14, Laboratoires, CTRS, §79.

¹¹ Ibid §82.

¹² Rozhodnutí ve věci C-62/09, Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI), bod 40.

V rámci druhého případu, který umožňuje či dokonce prosazuje off-label použití systémově, je situace poněkud složitější. Především je třeba konstatovat, že jednou ze základních interpretačních zásad práva EU je zásada užitečného účinku práva EU (tzv. *effet utile*). To zjednodušeně řečeno znamená, že při výkladu práva EU by se měl vykládající orgán (při implementaci směrnic zpravidla členský stát) snažit o to, aby výsledný výklad zajistil právu EU maximální účinek a naopak by se měl zdržet kroků, které by činily řádnou aplikaci práva EU na národní úrovni obtížnou či dokonce nemožnou.¹³ Jak již bylo uvedeno výše, základním principem lékové politiky EU je princip registrace, v rámci níž jsou stanoveny indikace, dávkování, patientské skupiny apod., a to na základě přísného testování na základě vědeckých metod. Tím má být zajištěn primární cíl regulace, kterým je, jak uvádí recitály směrnice a jak také dovodila judikatura SDEU, ochrana veřejného zdraví.

Jednou ze zásad lékové politiky EU je zásada terapeutické autonomie. Jinak řečeno, osoby způsobilé předepisovat léčivé přípravky musí být schopné vykonávat tuto funkci objektivně, aniž by byly ovlivňovány přímými nebo nepřímými finančními pobídkami.¹⁴ To znamená, že členské státy by měly umožňovat distribuci léku způsoby, které předvídá směrnice, včetně stanovených výjimek. Extenzivní tlak na předepisování léčiv způsobem off-label se jeví jako obcházení registračního principu a omezování terapeutické autonomie lékařů, který jako jediný má a z praktických důvodů by měl mít právo rozhodovat o preskripci off-label na základě zdravotního stavu pacienta a nikoliv na základě jiných důvodů (typicky na základě požadavku finanční úspory).

Pokud jde o propagaci či jiné prosazování předepisování přípravků off-label, pak v tomto ohledu platí zejména ustanovení čl. 87 odst. 2 lékové směrnice, která stanoví, že všechny prvky reklamy na léčivý přípravek musí být v souladu s údaji uvedenými v souhrnu údajů o přípravku. Pokud jde o samotné vymezení pojmu „reklama“, podle směrnice se jím rozumí všechny formy informování, průzkumu nebo pobídek, které mají za účel podpořit předepisování, výdej, prodej nebo spotřebu léčivých přípravků. Zákaz reklamy se netýká pouze výrobce či distributora, ale také jakékoliv třetí strany.¹⁵ Je otázka, zda se tento zákaz také týká státních orgánů či institucí, např. těch, co mají v pravomoci ochranu zdraví. Podle SDEU¹⁶ se regulace poskytování informací o léčivech nevztahuje na orgány státu např. v případě epidemií. Rovněž se tato regulace nevztahuje na pobídkové programy k předepisování registrovaných léčiv, jejichž cílem je zlepšit fungování zdravotnického systému. V tomto ohledu však platí, že veřejné finanční pobídkové programy pro předepisování léčivých přípravků obsahujících určité účinné látky nesmí mít vliv na objektivitu, kterou musí lékař zachovávat při předepisování v případě konkrétního pacienta. Podle SDEU předepisující lékař je z hlediska profesní etiky povinen nepředepisovat daný léčivý přípravek, pokud není vhodný k léčbě jeho pacienta, a to bez ohledu na existenci veřejných finančních pobídkových programů pro předepisování tohoto léčivého přípravku.¹⁷

Obdobnou argumentaci SDEU lze nalézt také v případě, že registrace léčiva zahrnuje doporučení k aplikaci léčiva i k jiným než v registraci indikovaným účelům. V případě tzv. osiřelých léčiv (a pouze v tomto případě) dospěl SDEU¹⁸ k závěru, že rozhodnutí o registraci by nemělo vést lékaře

¹³ Viz např. rozhodnutí ve věci C-261/95, Palmisani.

¹⁴ Viz recitál 50 směrnice či rozhodnutí SDEU ve věci T-452/14, Laboratoires CTRS, §79.

¹⁵ Rozhodnutí ve věci C-421/07, Damgaard.

¹⁶ Rozhodnutí ve věci C-62/09, ABPD, §32,34.

¹⁷ Ibid. §39,40

¹⁸ Rozhodnutí ve věci T-452/14, CTRS, §80.

k tomu, aby předepisoval léčivo k jiným účelům, než stanoveným v registraci a které jsou již zahrnuty v udělené registraci jiného léčiva, které těží z výhradních práv na trhu.

Je tak zřejmé, že podpora či prosazování, které by ohrožovalo objektivitu lékařů při předepisování léku je z hlediska judikatury SDEU nepřijatelná. To, zdá se, nevylučuje objektivní a přiměřené poskytování informací o léčivech (včetně eventuálního užití off-label), pokud ovšem neovlivňují objektivitu lékaře.

V odborné literatuře lze narazit na názory, které podporují úvahy v tom smyslu, že veškerá opatření veřejných orgánů v oblasti off-label použití jsou zcela nepřijatelná (neboť zasahují do terapeutické autonomie lékaře),¹⁹ zatímco jiné určitou a omezenou úlohu státu v rámci používání off-label připouští.²⁰

Francie

V lékařské praxi často dochází k předepisování léčivých přípravků pro léčbu nad rámec indikací, pro které mají schválené povolení k uvedení na trh. Konkrétně ve Francii se tento postup v minulosti týkal přibližně 20 až 25% léčivých přípravků vydaných v lékárně,²¹ zpravidla však nikoli za účelem obcházení zákona, nýbrž z důvodu potřeby vhodného reagování na léčebné potřeby pacientů.

Na tyto léčebné potřeby často nebylo vzhledem k nedostatku léčivých přípravků pro určitou podskupinu pacientů (např. věkovou, trpící vzácným onemocněním apod.) možné zareagovat jinak. Ve Francii se to týkalo především skupiny velmi malých dětí (kojenců). Z důvodu nedostatku vhodných léčiv určených přímo pro tuto věkovou skupinu bylo nutné za účelem vytvoření přiměřené dávky léčivého přípravku přistupovat k tzv. „rozplňování“ balení léčivých přípravků, které je jinak určeno pro dospělého člověka, nebo muselo být dávkování léčivého přípravku jinak přizpůsobováno. To však s sebou neslo možné riziko narušení sterility léčivého přípravku, případně i riziko předávkování dětského pacienta v případě, že nebyla dávka léčebného přípravku lékařem či lékárníkem odhadnuta zcela přesně.²²

Vzhledem k výše uvedenému je nezbytné si uvědomit, že předepisování léčivých přípravků nad rámec jejich uvedení na trh nelze zakázat, neboť lékař často nemá při stanovování vhodného léčebného postupu pro svého pacienta jinou volbu a došlo by tím tedy v některých případech ke znemožnění léčby. Současně je však nutné pro předepisování léčivého přípravku nad rámec indikací, pro které má schváleno povolení k uvedení na trh, stanovit závazný zákonný postup, aby byla v co největší možné míře eliminována související rizika. Závazná právní úprava by měla především obsahovat vhodná pravidla v oblasti sledování dat o pacientech, jimž byl aplikován léčivý přípravek užitý nad rámec schválených indikací v povolení k uvedení na trh. Takové sledování pacientů pak umožní posouzení, zda léčebné výsledky u konkrétního léčivého přípravku v dané indikaci převažují nad možnými nežádoucími účinky.

¹⁹ Forwood G., Killick J. Promoting the Off-label Use of Medicines: Where to Draw the Line? EJRR 2, 2016, str 430.

²⁰ Neyt M. a kol. KCE report 252. Health Research Service. Towards a Better Managed Off-label Use of Drugs Str. 44.

²¹ MICHEL, Pauline. *Hors AMM, hors la loi ?*, dostupné na: http://ec.europa.eu/health/journalist_prize/2012/docs/article_france_fr.pdf

²² MICHEL, Pauline. *Hors AMM, hors la loi ?*, dostupné na: http://ec.europa.eu/health/journalist_prize/2012/docs/article_france_fr.pdf

Francie mimo jiné za účelem zajištění vhodné regulace předepisování léčebných přípravků mimo rámec indikací schválených v jejich povolení k uvedení na trh přijala v roce 2011 zákon o posílení bezpečnosti léčivých přípravků a zdravotnických výrobků (*LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé*)²³ a na něj navazující dekret (*Décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques*)²⁴, jenž zavedl institut umožňující vydání tzv. Dočasného doporučení k použití (*Récommandation temporaire d'utilisation, dále také jen „RTU“*). RTU v odůvodněných případech slouží k tomu, aby bylo umožněno předepisování léčivého přípravku nad rámec jeho povolení k uvedení na trh, tedy v indikacích, pro které daný léčivý přípravek ještě nebyl schválen.

V roce 2013 byl poté zákonem (*Loi n° 2014-892 du 8 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale (LFRSS) pour 2014*) ve Francii rozšířen okruh případů, v nichž lze vydat RTU, i na ekonomické důvody. Hlavním motivem pro vydání RTU je v tomto případě šetření finančních prostředků z veřejného zdravotního pojištění. První RTU vydané na tomto základě se týkalo léčivého přípravku Avastin pro účely léčby makulární degenerace sítnice²⁵.

Povolení k uvedení léčivého přípravku na trh ve Francii:

Aby bylo možné ve Francii prodávat určitý léčivý přípravek v lékárnách nebo jej podávat pacientům v nemocnici, musí tedy jeho původce (příslušná farmaceutická společnost, případně její pověřený zástupce) zásadně mít tzv. povolení k uvedení na trh. Toto povolení uděluje buď Evropská Komise na základě stanoviska Evropské agentury pro léčivé přípravky, nebo Národní agentura pro bezpečnost léčiv a zdravotnických prostředků ve Francii pouze pro území Francie (dále také jen „ANSM“).

Proces udělování povolení k uvedení na trh je upraven právem EU²⁶, podle kterého je předně možné využít **tzv. centralizovanou registraci**, při níž Evropská Komise udělí jediné povolení, která je pak platná ve všech členských státech EU a jejich pověřené vnitrostátní orgány jsou povinny jej respektovat. U některých léčiv (k léčbě některých druhů onemocnění) je využití této centralizované registrace povinné.

Léčivý přípravek může být registrován také **procedurou vzájemného uznávání**, jež spočívá v tom, že registrace léčivého přípravku, která již v některém členském státě platí, je uznána i dalšími státy. Referenční členský stát (*RMS = reference member state*), tj. stát, v němž je léčivý přípravek již zaregistrován, k němu vypracovává hodnotící zprávu. Ostatní členské státy, ve kterých je žádáno o uznání léčivého přípravku, jsou v pozici dotčených členských států (*CMS = concerned member*

²³ Zákon o posílení bezpečnosti léčivých přípravků a zdravotnických výrobků (*LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé*), dostupný na:

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&dateTexte=&categorieLien=id>

²⁴ Dekret (*Décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques*), dostupný na:

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025836838&dateTexte=&categorieLien=id>

²⁵ Tento léčivý přípravek je jinak určený k léčbě některých druhů rakoviny (slepého střeva, vaječnicků). Dočasné doporučení k použití (RTU) Avastinu bylo vydáno dne 24. června 2015, na dobu 3 let, ode dne 1. září 2015, za účelem léčby makulární degenerace sítnice. Toto RTU je dostupné na:

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5359b873cf06b514b83d41ef453d1970.pdf

²⁶ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004, ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky, dostupné na: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?uri=celex:32004R0726>

states). Tyto státy v řízení o uznání léčivého přípravku pro jejich území posoudí vypracovanou hodnotící zprávu a na jejím základě rozhodnou o uznání či neuznání registrace.

Další možnou procedurou, již je možné využít, je **tzv. decentralizovaná registrace**, která se využívá u léčivého přípravku, jenž ještě není pro žádný členský stát registrován a zároveň registrace má být provedena pro více členských států. Jeden z členských států je v tomto případě zvolen jako tzv. Referenční stát (*RMS = reference member state*) a ostatní státy se označují jako dotčené členské státy (*CMS = concerned member state*). Referenční stát vyhotoví zprávu se svým stanoviskem k registraci a ostatní členské státy ji posoudí a rozhodnou, zda na svém území registraci udělí či nikoli.

O povolení k uvedení na trh lze požádat i na základě vnitrostátní právní úpravy Francie, v tomto případě však bude povolení k uvedení na trh (registrace) omezeno pouze na její území. Žádost o udělení povolení k uvedení na trh (o registraci) je ve Francii posuzována ze strany ANSM. Kritéria pro posouzení žádosti zahrnují především vědecká data o kvalitě, bezpečnosti a účinnosti léčivého přípravku, přičemž nový léčivý produkt, jenž má být uveden na trh, musí ve vzájemném hodnocení vztahu léčebných účinků a rizik, vykazovat alespoň stejně dobré výsledky jako obdobné léčivé přípravky, které již na trhu jsou. ANSM může po posouzení dokumentace léčivého přípravku následně vydat kladné stanovisko, požádat o doplňkové informace nebo vydat nesouhlasné stanovisko. Na základě tohoto stanoviska pak generální ředitel ANSM (ne)vydá povolení k uvedení na trh (*Autorisation de mise sur le marché*).²⁷

Ve výjimečném případě pak lze léčivý přípravek mající již povolení k uvedení na trh (registraci) v jiné indikaci, předepisovat pacientům ve Francii i k léčbě jiných onemocnění, nad rámec platného povolení k uvedení na trh, a to, na základě již zmíněného Dočasného povolení k použití (*Récommandation temporaire d'utilisation – RTU*), o němž bude v podrobnostech pojednáno níže.

Právní úprava Doporučení k dočasnému použití (RTU):

Článek L. 5121-12-1 zákona o veřejném zdraví (*Code de la santé publique*)²⁸ ze dne 29. prosince 2011, ve znění zákona ze dne 8. srpna 2014, kterým se mění financování sociálního zabezpečení pro rok 2014 (*Loi du 08 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale*)²⁹ umožňuje Národní agentuře pro bezpečnost léčiv a zdravotnických prostředků ve Francii (dále také jen „ANSM“) přijmout **doporučení k dočasnému použití** (*Recommandation temporaire d'utilisation*, dále jen „RTU“), v jehož rámci je **umožněno předepisovat léčivý přípravek, který má schváleno povolení k uvedení na trh, dočasně i pro jinou indikaci**. Účelem tohoto postupu je reagovat na specifické potřeby pacientů, pokud ANSM vyhodnotí, že je dán pozitivní vztah mezi přínosy a riziky léčby daným léčivým přípravkem v určité indikaci. Je-li léčivý přípravek předepisován v rámci RTU, musí být účinky léčby u pacientů povinně sledovány.

²⁷ Více informací o povolení k uvedení léčivého přípravku na trh (registraci) ve Francii lze nalézt zde: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0)

²⁸ Článek L. 5121-12-1 zákona o veřejném zdraví (*Code de la santé publique*), dostupný na: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000025086118>

²⁹ Zákon ze dne 8. srpna 2014, kterým se mění financování sociálního zabezpečení pro rok 2014 (*Loi du 08 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale*), dostupný na: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEXT000006072665>

Postup před vydáním doporučení k dočasnému použití:

Vlastnímu vydání RTU nejprve předchází zákonem stanovená procedura, jež bude detailněji popsána níže.

Žádost ANSM o poskytnutí informací:

ANSM zahájí níže popsaný postup, který předchází vydání RTU, z moci úřední nebo z podnětu některých dalších subjektů (ministr zdravotnictví, ministr sociálního zabezpečení, vysoký úřad pro zdraví, národní unie zdravotních pojišťoven, národní institut pro rakovinu, referenční centra pro vzácná onemocnění, schválená sdružení pacientů – viz článek R-5121-76-3 zákona o veřejném zdraví).

Podle článku R5121-76-4³⁰ zákona o veřejném zdraví (*Code de la santé publique*), požádá ANSM příslušnou farmaceutickou společnost (laboratoř), která je nositelem jeho povolení k uvedení na trh v jiné indikaci nebo farmaceutickou společnost zajišťující jeho uvedení na trh na základě pověření, aby ANSM poskytly všechny jim dostupné informace vztahující se k dané indikaci a způsobu použití léčivého přípravku relevantnímu pro příslušné doporučení RTU, a to ve lhůtě tří měsíců od doručení žádosti od ANSM. Jedná se zejména o následující informace:

- **Data vztahující se k účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku** v dané indikaci, pro kterou má být vydáno RTU;
- Je-li to relevantní, **názvy a cíle biomedicínských výzkumů**, které jsou aktuálně v průběhu a stav jejich pokroku, stejně tak jako výzkumy, které se teprve plánují, a to jak ve Francii, tak v zahraničí. Pokud se jedná o Francii, je nezbytné poskytnout i informaci o místě, kde výzkum probíhá;
- **Odhad počtu pacientů** ve Francii, kterých by se mohla týkat léčba v rámci dané RTU;
- **Návrh protokolu o sledování pacientů**, ve kterém jsou uvedena data, jejichž sledování je třeba, pokud se jedná o účinnost a bezpečnost léčivého přípravku v dané indikaci nebo pokud jde o podmínky použití léčivého přípravku, k nimž se vztahuje RTU;
- Má-li dotčený léčivý přípravek, k němuž má být vydána RTU, povolení k uvedení na trh v dané indikaci v jiném státě, pak je třeba poskytnout kopii tohoto povolení v jiném státě a je-li to relevantní, shrnutí charakteristiky léčivého přípravku, aktualizovanou periodickou zprávou farmakovigilance a další související dokumenty;
- Je-li to relevantní, kopii rozhodnutí příslušného orgánu o neudělení povolení daného léčivého přípravku k uvedení na trh v jiném státě v příslušné indikaci, ke které se má vztahovat RTU;
- Je-li to relevantní, kopii jakéhokoli vědeckého posudku, pokud se jedná o danou indikaci nebo dané podmínky použití léčivého přípravku od Evropské agentury pro léčivé přípravky nebo příslušného orgánu jiného státu;
- Je-li to relevantní, oznámení o záměru podat žádost o změnu v povolení k uvedení na trh za účelem rozšíření okruhu indikací, pro které je léčebný přípravek schválen.

Zhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku v dané indikaci:

Na základě informací získaných výše uvedeným způsobem od nositele povolení k uvedení léčivého přípravku na trh nebo od farmaceutické společnosti, která jeho uvedení na trh zajišťuje, získaných

³⁰ Článek R5121-76-4 zákona o veřejném zdraví (*Code de la santé publique*), dostupný na:

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?sessionId=CD286E13B2EEEE3AC86CB179A8225BBF.tpdila12v_1?idArticle=LEGIARTI000025850298&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130212

podle článku R5121-76-4 a článku R5121-76-5³¹ zákona o veřejném zdraví (*Code de la santé publique*) a také na základě dostupných vědeckých údajů přistoupí ANSM ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku v dané indikaci nebo podmínkách pro použití.

Řízení o návrhu doporučení k dočasnému použití:

Dojde-li ANSM na základě tohoto zhodnocení k závěru, že očekávaný přínos léčivého přípravku převažuje nad jeho možnými nežádoucími účinky, vypracuje **návrh doporučení RTU**, jehož **přílohou je návrh protokolu o sledování pacientů** (vyhotovený ANSM na základě návrhu tohoto protokolu poskytnutého nositelem povolení k uvedení na trh - příslušnou farmaceutickou společností – laboratoří) podle článku R5121-76-4, bodu 4 zákona o veřejném zdraví (*Code de la santé publique*), jak je výše popsáno.

ANSM adresuje příslušné farmaceutické společnosti, která je nositelem povolení k uvedení na trh v jiné indikaci, nebo farmaceutické společnosti, která byla k jeho uvádění na trh pověřena, **doporučený dopis s dodejkou, jenž obsahuje návrh dočasného doporučení k použití (RTU) a návrh protokolu o sledování pacientů**. Nositel povolení k uvedení na trh nebo ten, kdo uvedení na trh na základě pověření provádí, vrátí ANSM návrh protokolu doplněný o své připomínky či náměty v průběhu měsíce následujícího po přijetí uvedených dokumentů. Nositel povolení k uvedení na trh může případně požádat o prodloužení této lhůty, jestliže je pro něj nedostačující.

Vydání doporučení k dočasnému použití, vč. protokolu o sledování pacientů:

Po uplynutí lhůty a vypořádání připomínek podepíše generální ředitel ANSM doporučení k dočasnému použití spolu s protokolem o sledování pacientů.

Vydání RTU a všechny jeho změny jsou vždy oznámeny nositeli oprávnění k uvedení na trh nebo jím pověřené farmaceutické společnosti a tyto subjekty jsou pak povinny o vydání RTU a o všech jeho následných změnách informovat předepisující lékaře. Všechny RTU jsou současně zveřejněny na internetové stránce ANSM, která je navíc povinna informovat ministra zdravotnictví a sociálních záležitostí a Vysoký úřad pro zdraví (*Haute Autorité de santé*) o všech svých rozhodnutích, kterými je obnoveno, změněno nebo zrušeno RTU.

Mezi ANSM a příslušnou farmaceutickou společností, která je nositelem povolení k uvedení léčivého přípravku na trh v jiné indikaci, bývá zpravidla uzavřena smlouva, jež podrobněji upravuje jejich vzájemná práva a povinnosti v souvislosti s vydáním RTU. ANSM však nemůže uzavření takové smlouvy vynutit. Návrh této smlouvy je zpravidla vyhotoven ze strany ANSM spolu s návrhem RTU a návrhem protokolu o sledování pacientů, přičemž všechny tyto návrhy jsou vypracovány na základě informací poskytnutých v souladu s článkem R. 5121-76-4 zákona o veřejném zdraví (*Code de la santé publique*). Návrh smlouvy je pak zaslán nositeli povolení k uvedení na trh spolu s návrhem RTU a protokolu o sledování pacientů, který má smlouvu zaslat zpět podepsanou v průběhu měsíce následujícího po přijetí uvedených dokumentů. Nositel povolení k uvedení na trh může eventuálně také uplatnit své připomínky nebo případně požádat o prodloužení lhůty, je-li pro něj lhůta 1 měsíce nedostačující. Po uplynutí lhůty podepíše generální ředitel ANSM RTU spolu se smlouvou s nositelem povolení k uvedení léčivého přípravku na trh a také ji zveřejní na své internetové stránce.

³¹ Článek R5121-76-5 zákona o veřejném zdraví (*Code de la santé publique*), dostupný na:

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=C60210DDC44CEE35A4CB365DCD9572E.tpdila19v_2?idArticle=LEGIARTI000025850317&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160711

Pokud se jedná o obsahové náležitosti smlouvy případně uzavřené mezi ANSM a farmaceutickou společností, která je nositelem povolení k uvedení dotčeného léčivého přípravku na trh, lze vycházet ze vzorové smlouvy, která je stanovena rozhodnutím ze dne 26. února 2012, jímž se stanoví vzorová smlouva ve smyslu čl. L. 5121-12-1 zákona o veřejném zdraví (*Décision du 26 octobre 2012 fixant le modèle type de convention mentionnée à l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique*).³²Ve stručnosti by tato smlouva tedy měla obsahovat podobné informace jako protokol o sledování pacientů a ještě podrobněji upravovat práva a povinnosti smluvních stran. Věcně by se mělo jednat o především o podmínky při sledování pacientů a sběru informací o bezpečnosti a účinnosti daného léčivého přípravku. Tato smlouva může také obsahovat závazek nositele povolení k uvedení na trh, že v určité lhůtě podá žádost o rozšíření/změnu povolení k uvedení na trh, případně může obsahovat také ustanovení o úhradě nákladů souvisejících se sledováním pacientů.

Implementace RTU a protokolu o sledování pacientů ze strany farmaceutické společnosti:

Náklady na úhradu sledování pacientů hradí podle článku R. 5121-76-7 zákona o veřejném zdraví (*Code de la santé publique*) **nositel povolení k uvedení léčivého přípravku na trh nebo ten, kdo uvedení na trh na základě pověření provádí.**³³ Tyto subjekty zároveň organizují sběr dat od předepisujících lékařů ve smyslu článku L. 5121 zákona o veřejném zdraví (*Code de la santé publique*). Pokud se doporučení k dočasnému použití týká více léčivých přípravků, pak se úhrada nákladů na sledování pacientů rozdělí poměrně mezi jejich nositele povolení k uvedení na trh nebo pověřené farmaceutické společnosti podle jejich obratu za každý z dotčených léčivých přípravků na francouzském trhu za předchozí rok.

Podle článku R. 5121-76-8 zákona o veřejném zdraví (*Code de la santé publique*) může být RTU **pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno v případě, že představuje riziko pro veřejné zdraví, že některé ze zúčastněných subjektů nedodržují své povinnosti ve věci sledování pacientů a sběru informací**, anebo pokud generální ředitel ANSM dojde k závěru, že podmínky stanovené článkem L. 5121-12-1 zákona o veřejném zdraví (*Code de la santé publique*) již nejsou splněny. S výjimkou naléhavých situací nastávají účinky změny, pozastavení nebo zrušení dočasného doporučení k používání až po uplynutí lhůty jednoho měsíce od doručení záměru ANSM provést uvedenou změnu, pozastavení nebo zrušení RTU doporučeným dopisem s dodejkou nositeli povolení k uvedení na trh nebo jím pověřené společnosti.

Podmínky úhrady léčivého přípravku z veřejného zdravotního pojištění ve Francii:

Má-li být léčivý přípravek hrazen z veřejného zdravotního pojištění, musí být nejprve podroben proceduře vedoucí k zajištění jeho úhrady. Tento proces probíhá tak, že léčivý přípravek je farmaceutickou společností, která je jeho původcem, předložena Vysokému úřadu pro zdraví („*Haute autorité de santé – HAS*“). Vysoký úřad pro zdraví poté věc předá svojí Komisi pro transparentnost („*Commission de la Transparence – CT*“), aby léčivý přípravek vědecky posoudila a určila, zda bude mít přidanou hodnotu z hlediska léčivého účinku. Míra tohoto léčebného účinku je pak velmi důležitá také pro určení procenta úhrady ceny léčivého přípravku z veřejného zdravotního pojištění.

³² Rozhodnutí ze dne 26. února 2012, jímž se stanoví vzorová smlouva ve smyslu čl. 5121-12-1 zákona o veřejném zdraví (*Décision du 26 octobre 2012 fixant le modèle type de convention mentionnée à l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique*), dostupné na: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decision/2012/10/26/AFSM1200239S/jo>

³³ Článek R5121-76-7 zákona o veřejném zdraví (*Code de la santé publique*) dostupný na: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=1AEFDDDF7F6CFF9D1417AF9581F83547.tpdila19v_2?idArticle=LEGIARTI000025850325&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160711

Dojde-li Komise pro transparentnost k závěru, že posuzovaný přípravek má alespoň nějaký léčivý účinek, byť i velmi malý, je jeho dokumentace postoupena Hospodářskému výboru pro zdravotnické produkty („*Comité économique des produits de santé*“ - CEPS), který ve Francii stanovuje ceny léčivých přípravků. Hospodářský výbor pro zdravotnické produkty (CEPS) je mezirezortním ministerským orgánem podřízeným společně ministerstvu zdravotnictví a sociálního zabezpečení a ministerstvu hospodářství. Hospodářský výbor pro zdravotnické produkty (CEPS) určuje ceny léčivých výrobků ve spolupráci s dotčenými farmaceutickými podniky. Zákon o sociálním zabezpečení stanoví kritéria, na základě kterých by měla být cena léčivého přípravku určována (např. kritérium terapeutického přínosu, ceny jiných druhů léčivých přípravků se srovnatelnými léčivými účinky, objemu prodeje léčivého přípravku, předpokládané a reálné podmínky pro jeho užívání apod.). Výčet je však pouze příkladný.

V praxi to zpravidla probíhá tak, že cena léčivého přípravku je stanovena na základě bilaterální dohody mezi CEPS a farmaceutickou společností, jež uvádí léčivý přípravek na trh. V případě, že k dohodě nedojde, může CEPS určit cenu léčivého přípravku jednostranně. Proti rozhodnutí o jednostranném určení ceny léčivého přípravku ze strany CEPS mohou ministerstva, jimž je CEPS podřízen, podat odpor do 15 dnů a současně stanovit jinou cenu daného léčivého přípravku, jíž považují za přiměřenou.

Dokumentace k posuzovanému léčivému přípravku je současně postoupena i Unii veřejných zdravotních pojišťoven („*Union nationale des caisses d'assurance maladie – UNCAM*“), která stanovuje procento jeho úhrady ze systému veřejného zdravotního pojištění.

Z veřejného zdravotního pojištění jsou ve Francii hrazeny léky zapsané na třech seznamech podle podmínek pro jejich výdej nebo podle způsobů jejich financování. Rozhodnutí o zápisu léčivého přípravku na příslušný seznam, případně o jeho výmazu z tohoto seznamu, je vydáváno ve formě ministerského výnosu ministra zdravotnictví a sociálního zabezpečení.

Je-li léčivý přípravek zapsán na seznam léčiv hrazených osobám pojištěným veřejným zdravotním pojištěním (*Liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux*) je hrazen z veřejného zdravotního pojištění pro účely jeho výdeje v lékárně na lékařský předpis.³⁴

Druhým seznamem je seznam léčiv určených k užití ve zdravotnických zařízeních (*Liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics*). Léčivé přípravky zapsané na tomto seznamu mohou být podávány pacientům, kteří jsou hospitalizováni v nemocnici.³⁵

Proces vedoucí k zápisu na oba výše uvedené seznamy léčivých přípravků je analogický. Také kritéria pro zápis léčivého přípravku na seznam jsou u obou seznamů v zásadě podobné. Zde se bere v úvahu především léčivý účinek posuzovaného přípravku. Existují však také kritéria pro to, aby zápis léčivého přípravku na některý ze seznamů povolen nebyl. V tomto případě se jedná např. o absenci zlepšení terapeutického účinku, snížení nákladů na léčbu nebo neodůvodněně vysokou cenu léčivého přípravku.

³⁴Le juge administratif et le droit des médicaments, dostupný na: <http://www.conseil-etat.fr/Decisions-Avis-Publications/Etudes-Publications/Dossiers-thematiques/Le-juge-administratif-et-le-droit-des-medicaments>

³⁵ Tamtéž.

Státní Rada (*Conseil d'État*) však potvrdila, že přes výše uvedené se jedná o dva odlišné seznamy. Lze dovodit, že zápis léčivého přípravku na seznam léčiv hrazených osobám pojištěným veřejným zdravotním pojištěním vede ze zákona i k jeho zápisu na seznam léčiv určených k užití ve zdravotnických zařízeních. Opačně to však neplatí. Ve stejném smyslu to funguje i v souvislosti s výmazem určitého léčiva z těchto seznamů. Jestliže je dané léčivo vymazáno ze seznamu léčiv hrazených osobám pojištěným veřejným zdravotním pojištěním, neznamená to, že musí být automaticky vymazáno i ze seznamu léčiv k užití ve zdravotnických zařízeních. Pro oba seznamy se liší také způsob stanovení ceny léčiv. Cena léčiva zapsaného na seznam léčiv hrazených osobám pojištěným veřejným zdravotním pojištěním je, jak již bylo vysvětleno výše, stanovena na základě dohody CEPS a farmaceutické společnosti, která léčivý přípravek uvádí na trh. Naopak, pokud se jedná o cenu léčiva zapsaného na seznam léčiv určených k užití ve zdravotnických zařízeních, je cena léčiva určena dohodou mezi zdravotnickým zařízením a farmaceutickou společností, která léčivý přípravek uvádí na trh.³⁶

Nakonec existuje ještě třetí seznam léčiv hrazených z veřejného zdravotního pojištění, a to je seznam léčiv hrazených mimo tarify hospitalizačních služeb, tzv. vedlejší seznam (*Liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale*). Zápis léčiva na tento seznam se týká pouze tariface jeho úhrady, ne jeho výdeje či poskytování. Léčiva podávaná pacientům hospitalizovaným ve zdravotnickém zařízení jsou zpravidla zahrnuta v tarifu hospitalizačních služeb příslušném pro určitou skupinu hospitalizačních případů, kdežto léčiva zapsaná na tzv. vedlejším seznamu léčiv jsou zdravotnickým zařízením fakturována zvlášť, nad rámec hospitalizačních tarifů. Tento způsob úhrady se využívá pro léčiva, která jsou velmi inovativní, nákladná a předepisují se pouze u specifických diagnóz. Rozhodnutí o zápisu léčiva na tento seznam nebo rozhodnutí o jeho výmazu z něj přijímá ministr zdravotnictví a sociálního zabezpečení po konzultaci s hospitalizační radou (*Conseil de l'hospitalisation*). Hospitalizační rada není složena z expertů, ale z úředních osob, které dávají doporučení týkající se politiky financování zdravotnických zařízení.³⁷

Úhradu léčebných přípravků z veřejného zdravotního pojištění upravují zejména články L. 162-16 až L. 162-19 zákona o sociálním zabezpečení (*Code de la sécurité sociale*)³⁸. Výše úhrady závisí na tom, jaké má dotčený lékařský přípravek léčebné účinky a jak je finančně nákladný. U léčivých přípravků, které jsou považovány za nenahraditelné, a jsou velmi drahé, dosahuje výše úhrady z veřejného zdravotního pojištění 100% jejich ceny. U léčivých přípravků, které mají vysoké nebo významné léčivé účinky, dosahuje výše úhrady 65% jejich ceny. Léčivé přípravky s nižšími léčivými účinky, homeopatiky a některé léčivé přípravky připravené farmaceutem jsou hrazeny z 30% jejich ceny. Léčivé přípravky s nízkými léčivými účinky jsou hrazeny pouze z 15%. Výpočet výše úhrady se získává z ceny léčivého přípravku stanovené způsobem popsaným výše. Za určitých podmínek mohou být 100% hrazeny i léčivé přípravky, u nichž je jinak výše úhrady nižší (např. nemoc je chronická či dlouhodobá, pacient je v invalidním důchodu, pacientka je těhotná nebo se jedná o pracovní nemoc či úraz).

³⁶ Tamtéž.

³⁷ Tamtéž.

³⁸Články L162-16 až L162-19 zákona o sociálním zabezpečení (*Code de la sécurité sociale*), jsou dostupné na: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=FA97E277FCF6BAE8BDB0E4A67DD5C551.tpdila15v_1?idSctionTA=LEGISCTA000006172517&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20160614

Úhrada ze zdravotního pojištění u léčivých přípravků, k nimž bylo vydáno RTU:

Zásadně mohou být z veřejného zdravotního pojištění hrazeny pouze léčivé přípravky pro indikace, pro které mají povolení k uvedení na trh. Existují však výjimky, jimiž je reagováno na specifické situace. To je i případ léčivých přípravků, k nimž bylo vydáno Doporučení k dočasnému použití (RTU) podle článku L. 5121-12 zákona o veřejném zdraví (*Code de la santé publique*)³⁹. Léčivé přípravky v tomto režimu mohou být hrazeny z veřejného zdravotního pojištění podle článku L. 162-17-2-1 zákona o sociálním zabezpečení (*Code de la sécurité sociale*), na jehož základě může být vydán výnos o umožnění jejich úhrady. V tomto výnosu může být stanovena povinnost pro laboratoř nebo výrobce léčivého přípravku, aby pro léčivý přípravek požádal o povolení k uvedení na trh nebo o zápis tohoto léčivého přípravku na výše uvedený seznam léčiv určených k užití ve zdravotnických zařízeních. Protože tato povinnost podle zákona pouze může být stanovena, ale nemusí, lze dojít k závěru, že léčivý přípravek v režimu RTU může být z veřejného zdravotního pojištění hrazen pouze na základě uvedeného výnosu a na seznam léčiv určených k užití ve zdravotnických zařízeních už zapsán být nemusí, neboť se jedná specifickou situaci – dočasné použití v rámci RTU.⁴⁰

Závěr:

Tzv. off-label předepisování léčivých přípravků je v lékařské praxi často nevyhnutelné z legitimních léčebných důvodů. Režim Dočasného doporučení k použití (RTU) v takové podobě, v jaké existuje ve Francii, je zajímavě nastavený vnitrostátní model, jenž by se mohl stát inspirací i pro další země usilující o nastavení vhodné regulace tohoto způsobu předepisování léčivých přípravků, a to v právním rámci, který zohledňuje unijní právní úpravu.

Francouzská právní úprava týkající se Dočasného doporučení k použití (RTU) má mimo jiné za cíl podporovat vývoj léčivých přípravků, pokud se jedná o rozšiřování indikací, pro něž je lze použít. Tato právní úprava byla přijata i za tím účelem, aby dotčení pacienti nepřicházeli o další možnosti léčby jejich onemocnění. Zároveň však francouzská právní úprava RTU klade důraz na eliminaci možných rizik vyplývajících pro pacienty z tohoto způsobu použití léčivých přípravků, a to zejména ve formě poskytnutí nástrojů pro stanovení závazného postupu při sledování pacientů.

Aplikace režimu RTU by tedy mohla být cestou, jak zajistit bezpečné možnosti léčby pro pacienty trpící vzácným onemocněním nebo patřící do určité podskupiny pacientů (např. věkové), pro kterou není na trhu dostatek vhodných léčiv se schváleným povolením k uvedení na trh v potřebné indikaci.

I v případě režimu RTU zde však zůstávají určité otázky, které nejsou francouzskou právní úpravou dosud uspokojivě vyřešeny. Jedná se např. o postup v situaci, kdy farmaceutická laboratoř, která je nositelem povolení k uvedení léčivého přípravku na trh v jiné indikaci, nesouhlasí s vydáním RTU pro další, jinou indikaci. Zde pak vyvstává několik otázek, pokud se jedná o odpovědnost této

³⁹ Článek L5121-12 zákona o veřejném zdraví (*Code de la santé publique*), dostupný na:

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689903&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20111231>

⁴⁰ Pro tento postup může být dána příkladem úhrada z veřejného zdravotního pojištění léčivého přípravku Avastin, k němuž bylo vydáno RTU pro účely léčby makulární degenerace sítnice. O této úhradě bylo rozhodnuto výnosem francouzského ministerstva sociálního zabezpečení, ze dne 19. srpna 2015, o úhradě léčivého přípravku, k němuž bylo vydáno doporučení k dočasnému použití. Tento výnos byl vydán na základě čl. L. 162-17-2-140 zákona sociálním zabezpečení (*Code de la sécurité sociale*), a to po konzultaci s Vysokým úřadem pro zdraví. Na základě tohoto výnosu je lék Avastin hrazen z veřejného zdravotního pojištění po dobu 3 let.

laboratoře za zajištění sledování pacientů, jimž byl daný léčivý přípravek aplikován, a také o to, kdo bude hradit náklady s takovým sledováním pacientů spojené. Za běžných okolností je mezi farmaceutickou společností a ANSM uzavřena smlouva, která výše uvedené otázky podrobně upravuje. Francouzská legislativa však neobsahuje žádné donucující ustanovení, jež by farmaceutickou společnost k uzavření takové smlouvy přimělo v případě, že tak odmítá učinit dobrovolně. Dalším aspektem je odpovědnost za případnou škodu na zdraví způsobenou pacientům, jimž byl léčivý přípravek v režimu RTU aplikován, jestliže farmaceutická laboratoř, která je nositelem povolení k uvedení léčivého přípravku na trh, s vydáním této RTU nesouhlasila a upozornila ANSM na související rizika.

Za nevýhodu existence režimu RTU ve Francii lze dále považovat především skutečnost, že když se mezi zdravotnickými profesionály v rámci RTU ustálí praxe předepisování léčivého přípravku v určité indikaci, může být poté problematické tuto praxi přerušit v případě, že se používání léčivého přípravku na základě vzájemného hodnocení léčebných výsledků a rizik nakonec neosvědčí.⁴¹

⁴¹ France's New Framework for Regulating Off-Label Drug Use. *New England Journal of Medicine*. 2012, 367(14), 1279-1281. DOI: 10.1056/NEJMp1208347. ISSN 0028-4793. Dostupné také z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMp1208347>