Doporučení pro tzv. off-label použití léčivých přípravků pro pacienty s COVID-19

Šustek P., Holčapek T., Šolc M.

Centrum zdravotnického práva a Katedra občanského práva, Právnická fakulta Univerzity Karlovy, Praha

V souvislosti s epidemií onemocnění COVID-19 v klinické praxi často vyvstává potřeba podávat pacientům léčivé přípravky takzvaně *off-label*, tj. způsobem neodpovídajícím souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC). Nejčastěji půjde o použití léčiva registrovaného pro jinou indikaci. Cílem článku je přehledná analýza podmínek, za kterých je *off-label* použití léčivého přípravku u pacienta s COVID-19 z právního hlediska bezpečné. Pokud poskytovatel zdravotních služeb tyto podmínky naplní, vyhne se právní odpovědnosti za případnou nemajetkovou újmu vzniklou pacientovi.

Klíčová slova: COVID-19, *off-label* použití léčivých přípravků, právní odpovědnost.

Recommendations for the so-called off-label use of medicinal products in COVID-19 patients

During the epidemic of COVID-19, there often arises an urgent need for the so-called off-label use of medicinal products, i.e. use of a medicinal product that is not in accordance with its Summary of Product Characteristics (SPC). Most often, a medicinal product registered for a different indication is used. The goal of this paper is to provide the reader with an analysis of legal conditions under which the off-label use of medicinal products in COVID-19 patients is legally safe. If the provider of health services fulfils these conditions, they will not be held liable for immaterial harm that could potentially occur to the patient.

Key words: COVID-19, off-label use of medicinal products, legal liability.

Úvod

V situaci, kdy se objeví nové či dosud neznámé onemocnění, samozřejmě v oběhu chybí léčiva, která by pro danou diagnózu byla indikována. V některých případech se nadto může ukázat z klinického hlediska opodstatněné použití i pro symptomatickou léčbu takové léky, které jsou primárně určeny pro jiné použití. Je tak nutné použít registrovaný léčivý přípravek způsobem, který neodpovídá souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC), tedy přikročit k tzv. *off-label* použití léčivého přípravku.

Za probíhající epidemie onemocnění COVID-19 se potřeba *off-label* použití některých léčiv u pacientů s těžkým průběhem tohoto onemocnění ukazuje jako velmi akutní. V některých případech přitom může jít o léčivé přípravky, jejichž indikace je na první pohled významně odlišná od koronavirové nákazy. Nic na tom nemění skutečnost, že probíhá hodnocení účinnosti a bezpečnosti terapeutického použití několika léčivých přípravků na COVID-19 [1] (včetně dosud neregistrovaného léku Remdesivir, jehož podání českým pacientům umožnilo Ministerstvo zdravotnictví rozhodnutím o dočasném povolení jeho distribuce, výjde a používání ze dne 17. března 2020 [2]).

Poskytovatelé zdravotních služeb nyní logicky vyhledávají právní služby s dotazy týkajícími se podmínek legálního použití léčiv *off-label* v současné situaci. Z pochopitelných důvodů je rovněž zajímavá případná právní odpovědnost za újmu na životě nebo zdraví, kterou by pacient v důsledku z *off-label* podání léku utrpěl. Tento článek si klade za cíl shrnout odpovědi na uvedené otázky stručným a přehledným způsobem tak, aby byly uplatnitelné v klinické praxi.

Základní podmínky off-label použití léčivého přípravku

Použití léčiva mimo SPC samozřejmě není vyhrazeno jen pro dramatická historická období. Ve skutečnosti je i za běžných podmínek v zásadě obvyklým terapeutickým postupem. Léčiva jsou v rámci *off-label* použití podávána zejména pro odlišné indikace nebo odlišné věkové skupiny pacientů, případně také v odlišných dávkách, s odlišnou frekvencí podávání nebo délkou léčby apod. [3, 4, 5, 6]. Z právního hlediska není pochyb o tom, že při splnění náležitých podmínek je tato praxe dovolená.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. JUDr. Petr Šustek, Ph.D., sustek@prf.cuni.cz

Článek přijat redakcí: 5. 5. 2020; Článek přijat k tisku: 8. 6. 2020;

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2020; 31(3): 119–123

Evropské právo se k *off-label* použití léčivých přípravků výslovně vyjadřuje pouze zákazem jeho propagace ze strany výrobců léčiv (čl. 87 odst. 2 směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků). Protože explicitní regulace zde chybí, může na tuto oblast dopadat právní úprava tzv. použití neregistrovaných léčivých přípravků ze soucitu (zejména čl. 83 nařízení Evropského parlamentu a Rady č. 726/2004 o registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků). Na základě toho lze dovodit několik podmínek pro legální *off-label* použití léčivého přípravku. Předně je nutné, aby takové použití dovozovalo zákonodárství státu, ve kterém je lék podán. Současně může být léčivo podáno pouze pacientovi s chronicky invalidizujícím nebo závažným onemocněním nebo s onemocněním považovaným za život ohrožující, pokud tento pacient nemůže být uspokojivě léčen v souladu s registračními údaji léčivého přípravku [4].

V českém právním řádu je *off-label* použití léčivého přípravku výslovně dovoleno na základě § 8 odst. 4 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech (dále jen „zákon o léčivech“). Zákon klade dvě podmínky, které musejí být současně splněny:

- léčivý přípravek potřebných terapeutických vlastností (např. takový, který by byl na základě SPC indikován pro předmětný zdravotní stav) není distribuován nebo není v oběhu, a
- zamýšlený způsob *off-label* použití léčivého přípravku je dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky.

Poskytovatel zdravotních služeb musí rovněž dostát svým obecným povinnostem, které má při poskytování jakékoli zdravotní služby. Jde zejména o povinnost řádně poučit pacienta o zamýšleném výkonu (a získat jeho souhlas) a povinnost postupu *de lege artis*. Aplikace těchto povinností na *off-label* použití léčivého přípravku však má jistá dílčí specifika, přičemž je v některých ohledech nutné uvažovat také mimořádnost současné pandemické situace (viz níže).

Poučení a souhlas pacienta

Pacienta je nutné informovat o tom, že je mu podáváno léčivo v režimu *off-label*, a dále o předpokládaných důsledcích léčby (§ 8 odst. 5 zákona o léčivech). Jako při jakémkoli jiném poučení pacienta přitom rozhoduje informace přijatá, nikoli vyslaná, takže je nutné pacientovi relevantní informace vysvětlit tak, aby je vzhledem ke svému vzdělání a rozumovým schopnostem pochopil [7]. Jde-li o nezletilého pacienta, je třeba informovat také jeho zákonného zástupce (rodiče nebo opatrovníka nezletilého). Ačkoli to není v zákoně výslovně uvedeno, lze dovodit, že se tato informační povinnost vztahuje také na jiné, srovnatelné druhy zastoupení fyzické osoby, tedy zejména na poručníka nebo opatrovníka dospělého, jehož svéprávnost byla omezena.

Na poučení pacienta se dále vztahuje obecná úprava informovaného souhlasu ve zdravotnictví, jak ji najdeme v § 31 a násl. zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (dále jen „zákon o zdravotních službách“), respektive v § 93 a násl. a v § 2638 a násl. zákona č. 89/2012 Sb., občanský zákoník [6]. Součástí poučení pacienta, resp. jeho zástupce, tak musejí být mj. i rizika léčby. Podání léčiva mimo SPC je možné i ve stavu nouze, tedy když pacient

v důsledku svého zdravotního stavu není schopen souhlas vyslovit a nelze včas zajistit souhlas jeho zástupce (srov. § 38 odst. 3 písm. a) zákona o zdravotních službách). I v takovém případě má ošetřující lékař povinnost poučit pacienta o *off-label* podání léčiva a jeho důsledcích neprodleně, jakmile to zdravotní stav pacienta dovolí (§ 8 odst. 5 zákona o léčivech). Pokud by informační povinnost nebyla splněna, nelze vyloučit občanskoprávní odpovědnost poskytovatele zdravotních služeb za zásah do osobnostního práva pacienta, a to i v případě, kdy by léčba byla úspěšná.

Lze shrnout, že poučení pacienta by mělo zahrnovat následující informace (přičemž můžeme doporučit jejich zachycení v písemné formě informovaného souhlasu):

- pozitivní výsledek testu na virus SARS-CoV-2 způsobující onemocnění COVID-19,
- poučení o tom, že v klinické praxi dosud neexistuje spolehlivý lék, ale podle vědeckých poznatků může pomoci léčivý přípravek, který má být použit *off-label*,
- označení léčivého přípravku, který má být použit *off-label*, a základní údaje o jeho použití,
- alespoň obecné vymezení indikací, pro které je daný léčivý přípravek registrován,
- vysvětlení pojmu *off-label* použití léčivého přípravku,
- rizika s ohledem na známé nežádoucí účinky daného léčivého přípravku,
- očekávané benefity *off-label* požití léčivého přípravku u konkrétního pacienta (např. zkrácení délky onemocnění nebo snížení rizika jeho závažného průběhu),
- alternativy (např. pokračování stávající symptomatické léčby s uvedením projevů nemoci, na které se zaměřuje).

Pacient, případně jeho zástupce (rodič, opatrovník apod.), musí s použitím léčiva udělit souhlas. Shodně jako v případě velké většiny jiných zdravotních výkonů, ať už mají povahu podání léčiva v běžném režimu nebo jiných neinvazivních či invazivních zákroků, zde neplatí, že by souhlas musel být udělen výslovně a písemně. Je tedy možno jej udělit i jen ústně či konkludentně (tzn. jednáním, které nevzbuzuje pochybnost, že jednající souhlasí s určitým postupem).

Zákon o zdravotních službách i občanský zákoník připouští, aby byl pacient léčen v situaci nouze i bez svého souhlasu (či souhlasu zástupce); zjednodušeně řečeno, jedná se o situace, kdy jsou život či zdraví vážněji ohroženy, souhlas nelze získat (např. proto, že pacient není při plném vědomí a žádného zástupce nemá), a zároveň nelze čekat. V takovém případě je myslitelné i nasazení léčiva v režimu *off-label* bez poučení a souhlasu pacienta, a to za předpokladu splnění stejných podmínek, jako kdyby bez poučení a souhlasu pacienta mělo být nasazeno léčivo v běžném režimu či měl být proveden jakýkoli jiný naléhavě potřebný zdravotní výkon.

Právní odpovědnost za újmu na zdraví nebo životě pacienta

Za újmu na zdraví nebo životě, ke které dojde v důsledku *off-label* použití léčivého přípravku, odpovídá na základě § 8 odst. 5 zákona o léčivech

poskytovatel zdravotních služeb, a to podle zvláštních právních předpisů. Odkazováno je přitom primárně na zákon o zdravotních službách. Tento zákon v § 45 odst. 1 ukládá poskytovatelům zdravotních služeb povinnost poskytovat zdravotní služby na náležité odborné úrovni (*de lege artis*). V § 4 odst. 5 pak postup na náležité odborné úrovni vymezuje jako poskytování zdravotních služeb podle pravidel vědy a uznávaných medicínských postupů, při respektování individuality pacienta, s ohledem na konkrétní podmínky a objektivní možnosti. Výše uvedená podmínka dostatečné vědecké odůvodnění *off-label* použití léčiva podle zákona o léčivech by tak mohla být dovozena již z požadavku postupu *de lege artis*. Tento požadavek je ale širší a zahrnuje nejen výběr a dávkování léčiva, ale také způsob jeho podání a další související zdravotní výkony.

Obecně přitom poskytovatel zdravotních služeb odpovídá nikoli za výsledek, ale za splnění svých zákonných povinností [8]. Pokud tedy naplní podmínky *off-label* použití léčiva podle § 8 odst. 4 a 5 zákona o léčivech a současně splní svoji povinnost postupu *de lege artis*, včetně získání informovaného souhlasu pacienta (či jeho zástupce), případná újma vzniklá na životě nebo zdraví pacienta bude představovat naplnění rizika léčby a poskytovatel za ni nebude odpovídat. V opačném případě bude poskytovatel odpovídat v obecném režimu občanskoprávní odpovědnosti za porušení zákonné nebo smluvní povinnosti (na základě § 2910, resp. § 2913 ve spojení s § 2958 občanského zákoníku). Nelze vyloučit ani odpovědnost trestněprávní, která by však nastoupila spíše jen ve výjimečně závažných případech *non lege artis* postupu.

Lze předpokládat, že soudy by k odpovědnosti za újmu vzniklou v důsledku léčby nového nebezpečného onemocnění přistupovaly vůči poskytovateli zdravotních služeb a zdravotníkům vstřícně. V případě sporu by tak ve většině případů pravděpodobně dovodily postup *de lege artis*. Pokud by poskytovatel zdravotních služeb spor přeci jen prohrál, obvykle by nebyly přiznány velmi vysoké částky odčinění. To samozřejmě neplatí v případech, kdy by terapeutický postup byl zjevně vědecky neodůvodněný nebo nepřiměřeně riskantní.

Dostatečné vědecké odůvodnění podání léčiva

I s ohledem na výše citovanou definici postupu na náležité odborné úrovni se jako klíčová otázka jeví dostatečná vědecká odůvodnění konkrétního *off-label* použití léčivého přípravku. Pravidla vědy a uznávané medicínské postupy jsou neurčitým právním pojmem, který není možné zcela přesně definovat. Obecně vychází z doporučení odborných společností, dat publikovaných v odborných časopisech apod. Při posuzování toho, zda je *off-label* použití dostatečně vědecky odůvodněno, je nicméně nutné zohlednit vždy i konkrétní situaci, za které k němu dochází. V kontextu epidemie COVID-19 se nacházíme ve stavu akutní potřeby léčby onemocnění, které se objevilo teprve nedávno, a standardní studie účinnosti léčiv zatím nemohou být k dispozici. Připomínáme, že postup *de lege artis* je i svojí zákonnou definicí navázán na objektivní možnosti případu. V případě léčby onemocnění COVID-19 při jeho bezprostředně život ohrožujícím průběhu tak bude nutné kritérium vědecké odůvodnění vykládat spíše širěji. Nadto je třeba

vzít v úvahu, že již registrovaná léčiva byla z podstaty věci ověřena z hlediska bezpečnosti jejich podání člověku.

Máme za to, že pro dovození dostatečného vědeckého odůvodnění postačí, že v odborné veřejnosti je relevantně zastoupen názor, že zamýšlené *off-label* použití léčivého přípravku může být u pacientů trpících COVID-19 potenciálně prospěšné, a současně že nezaznívají vědecky podložené obavy o jeho bezpečnost u těchto pacientů. Tento relevantní odborný názor bude doložitelný zejména z publikací článků v odborných časopisech. Nadto se již objevují doporučené postupy odborných společností, např. Doporučený postup léčby pacientů s prokázanou infekcí COVID-19 Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP [9]. Využití je možné také zahraniční doporučení a guidelines. Není přitom nutné, aby v těchto zdrojích byl přímo doporučen podávaný léčivý přípravek. Pro vědecké odůvodnění může postačovat doporučení stejné účinné látky nebo i „jen“ dosažení účinků, které používány léčivý přípravek v organismu pacienta pravděpodobně bude mít.

V současné době dochází ve vztahu k pandemii COVID-19 k rozsáhlé publikaci článků v odborných časopisech před recenzním řízením či před publikací (tzv. preprinty). Příkladem tohoto trendu může být *New England Journal of Medicine*, který publikuje všechny články týkající se COVID-19 v režimu *open access* na jedné internetové stránce [10]. *Lancet* pak mnoho článků o COVID-19 zařazuje do své volně přístupné sekce preprintů [11]. Jde o bezprecedentní otevřenost [12], přičemž se ukazuje, že preprinty mají významný a široký dosah [13]. Účelem tohoto postupu je co nejrychleji informovat širokou odbornou veřejnost o nejnovějších vědeckých zjištěních včetně terapeutických možností. Vědecká odůvodnění *off-label* použití léčiva tak může být podpořena i daty publikovanými ve formě preprintu, jestliže tato data nebyla relevantně vědecky zpochybněna a nejsou průměrnému specialistovi v daném oboru na první pohled podezřelá. Vše uvedené se vztahuje nejen na indikaci léčiva, ale také na jeho dávkování a způsob podání.

Příkladem vědeckého odůvodnění ve formě preprintu po určitou dobu mohl být článek o účinnosti kombinace léčiv s účinnými látkami hydroxychlorochin a azithromycin, který byl zveřejněn ve formě tzv. *journal pre-proof* v rámci informačního centra ke COVID-19 vydavatelství Elsevier [14] ještě před publikací v časopise *International Journal of Antimicrobial Agents* [15]. Uvedený článek již ke konci března 2020 přispíval v české klinické praxi k odůvodnění *off-label* použití kombinace léčivých přípravků Plaquenil (s účinnou látkou hydroxychlorochin) a Azitromycin (s účinnou látkou azithromycin). První z uvedených léků je přitom registrován pro léčbu malárie, revmatologických a kožních chorob, zatímco druhý je antibiotikem.

Později se ve světové literatuře objevily pochybnosti o účinnosti a bezpečnosti podávání hydroxychlorochinu pacientům s COVID-19. Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) na konci dubna 2020 vydal varující stanovisko před používáním hydroxychlorochinu u těchto pacientů mimo nemocnici z důvodu rizika vzniku srdeční arytmie [16]. V polovině května pak byla v *Lancetu* zveřejněna studie analyzující (později významně zpochybněná) data o téměř sto tisících hospitalizovaných pacientech s COVID-19 po celém světě, jež nasvědčovala tomu, že pacienti, kterým byl podáván hydroxychlorochin či chlorochin (a to i v kombinaci s azithromycinem), měli vyšší mortalitu v průběhu hospi-

talizace a častější komorové arytmie [17].¹ Článek v *Lancetu* mj. upozornil na to, že výše citovaná studie, která významně přispěla k podávání kombinace hydroxychlorochinu a azithromycinu, byla malá a nekontrolovaná. Ani tento článek ovšem nebyl výsledkem randomizované kontrolované studie a později byl z *Lancetu* stažen.

Nejen v návaznosti na data publikovaná *Lancetem* však záhy Světová zdravotnická organizace (WHO) dočasně pozastavila svoji klinickou studii použití hydroxychlorochinu u pacientů trpících COVID-19 [18]. Data o bezpečnosti získaná z této studie a několika dalších budou vyhodnocena předtím, než WHO rozhodne o pokračování nebo ukončení studie. V České republice byl vedle uvedené studie WHO pozastaven nábor nových pacientů také u dalšího klinického hodnocení sledujícího vliv hydroxychlorochinu na průběh COVID-19. Bez omezení tak v tuzemsku zůstalo pouze jedno klinické hodnocení, které probíhá u pacientů na JIP, jež jsou kontinuálně monitorováni včetně EKG [19].

Ke dni uzavření rukopisu tohoto článku dosud nebyly výsledky uvedeného postupu WHO známy. Vývoj ohledně podávání hydroxychlorochinu pacientům s COVID-19 je však výstižnou případovou studií, jak se vědecké odůvodnění *off-label* použití léčivého přípravku může měnit v čase. Od konce března bylo s ohledem na mimořádnost krizové situace po několik týdnů možné vědecké odůvodnění dovodit na základě menších nadějných studií. V dané době totiž relevantnější studie nebyly k dispozici. V důsledku vývoje na přelomu května a června však již o vědecké odůvodnění nebylo možné bezpečně hovořit. Podávání hydroxychlorochinu pro terapii COVID-19 se stalo relevantně zpochybněným postupem, který není (mimo klinická hodnocení) zcela obhajitelný.

Zachycení vědeckého odůvodnění ve zdravotnické dokumentaci

Z praktického hlediska je třeba upozornit na to, že vědecké odůvodnění *off-label* použití léčivého přípravku by mělo být vždy alespoň naznačeno ve zdravotnické dokumentaci. Není nutné, aby v ní bylo vysáno zcela podrobně, ale je potřeba, aby zdravotnická dokumentace umožňovala dohledat konkrétní odborné zdroje, na základě kterých bylo podání léčiva považováno za vědecky odůvodněné. Pokud toto dostatečné odůvodnění nebude ve zdravotnické dokumentaci obsaženo, může být poskytovatel zdravotních služeb v případě soudního sporu nucen vědeckou odůvodněnost *off-label* použití léčivého přípravku zpětně prokazovat, což se v některých případech může ukázat jako náročné.

Nedostačuje přitom, pokud je zdůvodnění *off-label* použití léčiva obsaženo v písemném zachycení informovaného souhlasu pacienta. Z hlediska práva je totiž informovaný souhlas právním důvodem zásahu do pacientovy tělesné integrity, neslouží ale k zachycení skutečností svědčících o tom, že bylo postupováno z medicínského hlediska *de lege*

artis. K tomu je určena pouze zdravotnická dokumentace. Souhlasem pacienta nelze dostatečně nahradit odborné zdůvodnění postupu.

Vypisovat vědecké odůvodnění podání léčiva do dokumentace u každého pacienta by samozřejmě mohlo být velmi nepraktické. Z toho důvodu lze doporučit, aby poskytovatel zdravotních služeb vyjasnil vědecké odůvodnění *off-label* použití vybraných léčivých přípravků formou interního dokumentu. Tento dokument by měl odkazovat na konkrétní vědecké studie nebo doporučené postupy, na jejichž základě lze uvedené použití pokládat za odůvodněné. Poskytovatel takto samozřejmě nebude schopen stoprocentně pokrýt všechny léčivé přípravky, jejichž *off-label* podání by teoreticky mohlo pacientovi pomoci. Pokud ale interní dokument zahrne alespoň ta léčiva, která budou běžně pacientům s COVID-19 podávána, ušetří to zdravotnickému personálu čas a práci při provádění zápisů do dokumentace. V takovém případě totiž bude zcela dostačující, pokud bude v dokumentaci odkázáno na příslušný interní dokument poskytovatele. Uvedený interní dokument se tím ovšem obsahově stane součástí dokumentace pacienta, tudíž pochopitelně bude platit, že pacient či jeho zástupce bude mít právo, bude-li chtít, se s jeho obsahem seznámit.

Na závěr lze doplnit, že v případě extrémní vlny pacientů by mohlo být fakticky dočasně znemožněno úplné vedení zdravotnické dokumentace a dokonce i řádné poučení každého pacienta (zejména co do srozumitelného vysvětlení odpovídajícího pacientovým rozumovým schopnostem a zodpovězení všech doplňujících dotazů). Pro informovaný souhlas by se v takové situaci v přiměřené míře analogicky uplatnila právní úprava souhlasu ve stavu nouze (viz výše). Zejména by bylo nezbytné pacienta v plném rozsahu poučit při nejbližší možné příležitosti. Zdravotnickou dokumentaci, která nemohla být v průběhu vrcholící krize řádně a úplně vedena, by pak bylo nutno doplnit, jakmile by to objektivní podmínky dovolily. Interní dokument poskytovatele zdravotních služeb, ve kterém je vymezeno vědecké odůvodnění *off-label* podání léčivého přípravku, by značně usnadnil práci při doplňování zdravotnické dokumentace jednotlivých pacientů. Uvedené se ovšem týká hypotetické, zcela mimořádné situace, kdy by kapacita zdravotnického zařízení byla drasticky překročena.

Závěr

Tzv. *off-label* použití léčivých přípravků u pacientů s COVID-19 je legální a z právního hlediska bezpečnou terapeutickou možností. Není třeba zdůrazňovat, že musejí být splněny obecné podmínky poskytování zdravotních služeb. Ve vztahu k samotnému *off-label* použití léčiva je pak třeba dbát na to, aby byla současně naplněna následující kritéria:

- Není k dispozici léčivý přípravek potřebných terapeutických vlastností, který by mohl být podán v souladu se souhrnem údajů o léčivém přípravku (SPC).
- Pacient, popřípadě jeho zástupce, je srozumitelně informován o tom, že je mu podáván léčivý přípravek v režimu *off-label*, stejně jako o předpokládaných důsledcích léčby. Nebylo-li možné pacienta informovat předem, poučení se mu poskytne neprodleně, jakmile to jeho zdravotní stav dovolí.
- Pacient, popřípadě jeho zástupce, udělí s podáním přípravku souhlas, nejedná-li se o stav nouze, kdy jeho souhlas není nezbytný.

1 Již 4. 6. 2020 Lancet citovaný článek na žádost většiny jeho autorů stáhl. Důvodem bylo zpochybnění spolehlivosti vstupních dat, na jejichž analýze byl článek založen. Jiné studie dostupné v červnu 2020 nepotvrzují zvýšené riziko úmrtí pacientů s COVID-19 při podávání hydroxychlorochinu, avšak naznačují neúčinnost tohoto léčiva při terapii COVID-19.

Kritéria pro posouzení, zda jde o stav nouze, jsou shodná jako v případě jakýchkoli jiných zdravotních výkonů.

- Podání léčivého přípravku je dostatečně odůvodněno vědeckými poznatky a je provedeno *de lege artis*. Z hlediska dostatečné vědecké odůvodněnosti je rozhodné zejména následující:
 - V odborné veřejnosti (např. ve vědeckých článcích, v doporučení odborných společností, *guidelines* apod.) je relevantně zastoupen názor, že zamýšlené off-label použití léčivého přípravku může být u pacientů trpících COVID-19 potenciálně prospěšné.
 - Použití léčivého přípravku je možné odůvodnit také na základě dat publikovaných v preprintu, jestliže data nebyla relevantně vědecky zpochybněna a nejsou průměrnému specialistovi v daném oboru na první pohled podezřelá.
 - Nezaznávají vědecky podložené obavy o bezpečnost použití daného léčivého přípravku (resp. léčiva se stejnou účinnou

látkou nebo z jiného důvodu srovnatelného léčiva) u těchto pacientů.

- Ve zdravotnické dokumentaci by mělo být vysvětleno, proč je off-label použití léčivého přípravku považováno za dostatečně vědecky odůvodněné. Toto vysvětlení by mělo obsahovat i odkazy na příslušné odborné zdroje. Jestliže poskytovatel zdravotních služeb uvedené vysvětlení zveřejní v interním dokumentu, postačí, pokud bude ve zdravotnické dokumentaci odkázáno na tento dokument.

Při splnění uvedených podmínek bude případná újma na zdraví nebo životě pacienta představovat naplnění rizika, které je bohužel s podáním léčivého přípravku spojeno. Poskytovatel zdravotních služeb ani individuální zdravotnický pracovník tak za vzniklou újmu nebudou právně odpovídat.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. Výsledky nebyly prezentovány formou přednášky, posteru nebo abstraktu konference. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. Všichni autoři se podíleli na vytvoření článku jeho psaním a revizí za vzájemné konzultace. **Financování:** Tento článek byl napsán s podporou grantového projektu TA ČR (Technologické agentury ČR) č. TL03000688 – „Právní nástroje podpory inovací v medicíně“.

LITERATURA

1. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Přehled hodnocených léčiv na nemoc COVID-19 [on-line]. 2020 [cit. 2020 Mar 31]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/prehled-hodnocenych-leciv-na-nemoc-covid-19>
2. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Ministerstvo zdravotnictví povolilo distribuci, výdej a používání neregistrovaného léčivého přípravku Remdesivir [on-line]. 2020 Mar 17 [cit. 2020 Mar 31]. Dostupné z: https://www.mzcr.cz/dokumenty/ministerstvo-zdravotnictvi-povolilo-distribucividej-a-pouzivani-neregistrovane_18755_1.html
3. European Commission. Study on off-label use of medicinal products in the European Union [on-line]. 2017 Feb [cit. 2020 Mar 31]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use.pdf
4. Vymazal J, Šustek P. Vyjádření k současné situaci s kontrastními látkami pro magnetickou rezonanci na bázi chelátů gadolinia. Česká radiologie. 2017; 71(4): 260–264.
5. Goločorbin KS, Iliković I, Mikov M. Reasons for and frequency of off-label drug use. Med Pregl. 2015; 68(1–2): 35–40. doi: <https://doi.org/10.2298/MPNS1502035G>
6. Šolc M. Právo, etika a kmenové buňky. 1st ed. Praha: Wolters Kluwer; 2018.
7. Holčápek T, Salač J. Informovaný souhlas. In: Šustek P, Holčápek T, editors. Zdravotnické právo. 1st ed. Praha: Wolters Kluwer; 2016: 232–262.
8. Holčápek T, Šustek P. Občanskoprávní odpovědnost zdravotnických pracovníků a poskytovatelů zdravotních služeb. In: Šustek P, Holčápek T, editors. Zdravotnické právo. 1st ed. Praha: Wolters Kluwer; 2016: 296–326.
9. Kümpel P, Holub M, Roháčková H, Plíšek S. Doporučený postup SIL ČLS JEP léčby pacientů s prokázanou infekcí COVID-19. Společnost infekčního lékařství ČLS JEP [on-line]. 2020 May 31 [cit. 2020 May 31]. Dostupné z: <https://www.infekce.cz/Covid2019/DP-SIL-covid20p.pdf>
10. Coronavirus (Covid-19). N Eng J Med [on-line]. 2020 [cit. 2020 Mar 31]. Dostupné z: <https://www.nejm.org/coronavirus>
11. Preprints with the Lancet. Powered by SSRN. Lancet [on-line]. 2020 [cit. 2020 Mar 31]. Dostupné z: https://papers.ssrn.com/sol3/JELJOUR_Results.cfm?form_name=journal-Browse&journal_id=3184962
12. Flier JS. Covid-19 is reshaping the world of bioscience publishing. STAT [on-line]. 2020 Mar 23 [cit. 2020 Mar 31]. Dostupné z: <https://www.statnews.com/2020/03/23/bioscience-publishing-reshaped-covid-19/>
13. Majumder MS, Mandl KD. Early in the epidemic: impacts of preprints on global discourse about COVID-19 transmissibility. Lancet Glob Health [on-line]. 2020 Mar 24 [cit. 2020 Mar 31]. doi: [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(20\)30113-3](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(20)30113-3)
14. Novel Coronavirus Information Center. Elsevier [on-line]. 2020 [cit. 2020 Apr 16]. Dostupné z: <https://www.elsevier.com/connect/coronavirus-information-center>
15. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. Journal Pre-Proof [on-line]. 2020 Mar 20 [cit. 2020 Apr 16]. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
16. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. FDA [on-line]. 2020 Apr 30 [cit. 2020 May 23]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
17. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet [on-line]. 2020 May 22 [cit. 2020 May 23]. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
18. Beaubien J. WHO Halts Hydroxychloroquine Trial Over Safety Concerns. NPR [on-line]. 2020 May 25 [cit. 2020 May 26]. Dostupné z: <https://www.npr.org/sections/coronavirus-live-updates/2020/05/25/861913688/who-halts-hydroxychloroquine-trial-over-safety-concerns>
19. Státní ústav pro kontrolu léčiv. SÚKL upozorňuje na přijatá opatření pro klinická hodnocení s hydroxychlorochinem [on-line]. 2020 May 28 [cit. 2020 May 31]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/sukl-upozornuje-na-prijata-opatreni-pro-klinicka-hodnoceni-s>
20. Citovaný článek byl 4. 6. 2020 z Lancetu stažen. Okolnosti jsou vysvětleny v poznámce pod čarou 1.