

DOI:10.12923/2353-8627/2023-0007

Czasopismo indeksowane
na liście MNiSW - 70 pkt.

An analysis of the fulfilment criteria for a medical experiment with regards to the use of intravenous ketamine in the treatment of drug-resistant depression

Analiza zastosowania dożylnego wlewu ketaminy w związku z leczeniem lekoopornej depresji pod kątem spełnienia przesłanek eksperymentu medycznego

Maria Gutowska-Ibbs¹ DEF, <https://orcid.org/0000-0001-9135-6616>,

Agnieszka Permoda-Pachuta² DEF, <https://orcid.org/0000-0003-3413-5723>,

Hanna Karakuła- Juchnowicz² D, <https://orcid.org/0000-0002-5971-795X>,

¹Chair and Department of Medical and Pharmaceutical Law, Poznan University of Medical Sciences, Poland

²I Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, Medical Univeristy of Lublin, Poland

Abstract

Introduction: Clinical experience, as well as the results of real-world data analysis point to the need for developing a model for the care of patients with drug-resistant depression, which could lead to improved access to effective and safe treatment. Scientific studies carried out to date have unequivocally documented the mode of action of ketamine and identified factors which can influence the efficacy of single infusions of ketamine for depression as well as in cases of affective bipolar disorder.

Material and method: Case report including a review of national and international literature and an analysis of the case in the light Polish of EU law.

Discussion: The use of ketamine in the treatment of drug-resistant depression raises question regarding its legal qualification, in particular whether such treatment can be characterized as a medical experiment.

Conclusions: In the light of international publications, which confirm the validity of the method described above, one might assume that the treatment could be qualified as off-label use of a medicine, but not as a medical experiment as it is understood in the legislation (art. 21 *ZawLekU*). However, given the nature of this treatment, its qualification as off-label use is not the only one possible and others cannot be immediately ruled out.

Keywords: off-label, ketamine, drug-resistant depression, medical experiment

Streszczenie

Wstęp: Doświadczenia kliniczne, jak również wyniki analizy danych rzeczywistych (ang. real-world data) wskazują na pilną konieczność opracowania modelu opieki nad pacjentem z depresją lekooporną, który umożliwiłby dostęp do skutecznego i bezpiecznego leczenia. Dotychczas przeprowadzone prace naukowe zarówno w Polsce, jak i na świecie jednoznacznie udokumentowały działanie ketaminy oraz określiły czynniki wpływające na skuteczność jednorazowego wlewu ketaminy zarówno w leczeniu w depresji, jak i w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Materiał i metoda: Opis studium przypadku z uwzględnieniem przeglądu piśmiennictwa krajowego i międzynarodowego oraz analiza pod kątem prawa krajowego z uwzględnieniem przepisów unijnych.

Dyskusja: Zasadne jest pytanie, jak należy kwalifikować prawnie zastosowanie dożylnego wlewu ketaminy w leczeniu pacjenta z depresją lekooporną, w szczególności pod kątem spełnienia przesłanek pozwalających potwierdzić lub wykluczyć kwalifikację takiej metody pozarejestacyjnego zastosowania produktu leczniczego jako mającej charakter eksperymentu leczniczego.

Wnioski: W świetle międzynarodowych publikacji potwierdzającej skuteczność i bezpieczeństwo omawianej metody, wydaje się, że istnieją przesłanki do zakwalifikowania tej metody leczenia jako pozarejestacyjne zastosowanie produktu leczniczego, które jednak nie stanowi eksperymentu leczniczego w rozumieniu art. 21 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentyisty (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 1731 z późn. zm.). Należy jednak zaznaczyć, że z uwagi na ocenny charakter tej

kwalfikacji nie można uznać jej za jedyną dopuszczalną.

Słowa kluczowe: pozarejestrowe stosowanie produktu leczniczego, ketamina, lekoodporna depresja, eksperyment leczniczy

Introduction

The prevalence of depression is a significant socio-economic burden. Depression has significant effects on the quality of life, interpersonal relationships, and on ability to function professionally. The inability to work caused by depression is one of the most common causes of absence. The frequency of occurrence is similar to that of diseases of the cardiovascular system. In Poland, it is estimated that depression affects as many as 1.5 million patients, and over 350 million worldwide. Nearly half of all cases of depression occur in people aged between 35 and 49 years. In Poland, the costs arising from absence owing to depression, which are covered by social insurance, amount to 567.6 million Polish Zloty (PLN) and the cost of disability pensions to more than 279 million PLN [1,2].

Treatment using modern antidepressant drugs remains an effective and safe therapeutic option for around 70% of patients, while the remaining 30% do not respond to standard pharmacological treatment. In such instances the diagnosis is so-called Treatment Resistant Depression (TRD), which can be defined as a depressive disorder in adults who have not responded to treatment using at least two antidepressant drugs used at an appropriate dose and for a suitable duration (6 to 8 weeks in a single episode) [3].

The instructions for treatment of drug-resistant depression issued by the Polish Association of Psychiatrists and the National Consultant for Adult Psychiatry in 2021 [4] include 5 strategies. The first of these is the optimization of the dosage of the antidepressant drug and the duration of treatment. The second is to change the antidepressant drug being used, preferably to one from a different pharmacological group. The next option is to combine the use of antidepressants, for example SSRI with mirtazapine. The 2021 instructions [4] also recommend potentialization, for example by adding lithium, second generation antipsychotics, thyroid hormones, psychostimulants, such as modafinil or methylphenidate, omega 3 fatty acids or esketamine and the use of non-pharmacological therapies, including electroconvulsive therapy, vagus nerve stimulation, deep brain stimulation, and transcranial magnetic stimulation [4].

In 2019 the European Medicines Agency (EMA) introduced esketamine to the list of standard antidepressant treatments. Esketamine is the levorotary enantiomer of ketamine – the medicine has been given as a

single intravenous dose of 0.5mg/kg to patients with drug resistant depression worldwide since the year 2000. Both enantiomers are antagonists of the NMDA receptors and cause an increase in neurotrophic signalling, which results in restoration of synaptic function in areas of the brain responsible for the regulation of mood and emotional behaviour. Most importantly, they are characterized by their rapid therapeutic effects, which may be observed even on the first day after dose delivery which is of great significance in limiting suicide attempts, especially when compared to the long period during which symptoms of depression are reduced by conventional antidepressant therapy (several weeks) [5].

Despite inclusion of esketamine in the national instructions, the use of the drug is not refunded, and the cost of treatment may be up to several thousand PLN, so only a small percentage of Polish patients is treated by this method. It should be underlined that these are patients in private healthcare or those who are enrolled as subjects of scientific experiments. For public healthcare esketamine is essentially unavailable. In some psychiatric units attempts are made to treat drug resistant depression using equally effective and decidedly cheaper intravenous infusions of ketamine, which already has a proven position in medicine. In Poland, however, ketamine was not included in the national guidelines and is used off-label, frequently for the purposes of scientific studies. Clinical experience, as well as real-world data, suggest that there is a need to build a treatment model for the care of patients with drug resistant depression, in which access to safe and effective treatment would be possible.

In light of the above, it is pertinent to investigate how to legally qualify the use of intravenous ketamine for patients with drug resistant depression and, in particular, whether such use could be considered a medical experiment. The legal qualification of any given treatment modality is frequently difficult. It is particularly complicated in situations concerning innovations in therapy, which might be considered to be medical experiments. Such a classification is even more difficult in the case of medical products used off-label [6]. Without a doubt, the use of ketamine as an intravenous infusion for the treatment of drug resistant depression amounts to the use of a medical product outside of the area for which its use is registered, that is, off-label. There is no registered form of ketamine in which the summary of product characteristics (SmPC) describes its use in the treatment

of drug resistant depression.

Legal assessment of the use of medical products outside of their registered applications is complicated. According to the Transparency Council of the Agency for Health Technology Assessment and Tariff Systems (AOTMiT), the Polish law foresees only two situations for the use of medical products: these are either according to the registered uses described in the SmPC and off-label, as a medical experiment, in which a series of requirements must be fulfilled, including the agreement of a bioethical committee [7]. An entirely different approach is presented by the Polish General Medical Council, who see off-label treatment as "normal and everyday practice for the majority of doctors and essential for the good of the patient" [8]. The position of AOTMiT is critical of doctors [9], who have indicated the need to differentiate between legal conditions for the application of off-label treatment, depending on the extent to which usage of a product varies from that described in the SmPC. Legal literature presents different views of what qualifies as a medical experiment [10], and as procedures which cannot be qualified as experimental treatments according to law (article 21, point 2 *ZawLekU*) [11,12] as well as a range of intermediate positions whereby treatment may be classed as a medical experiment or not, depending on the degree by which the usage differs from the recommendations registered in the SmPC [13].

According to the Polish law (article 21, point 2 *ZawLekU*), experimental treatment is the introduction of new or only partly tested diagnostic, treatment, or prophylactic procedures for the purpose of obtaining a direct benefit on the health of the patient. This may be carried out when methods that have been tried were ineffective, or when their effectiveness was insufficient, and requires the agreement of the patient and approval of the bioethical committee. A doctor, according to the article 4 of the same law, is obliged to work according to current medical knowledge and methods available for the prevention, diagnosis, and treatment of diseases and in accordance with professional ethics and with due diligence. There is no doubt that the methods used in unconventional, folk, or oriental medicine do not fall within the scope of the term "current medical knowledge" [14]. Where conventional medicine is concerned, before a medical service or procedure can enter the canon of current medical knowledge, the effectiveness and safety of the method must be verified. This verification is most often done through medical experiments, including clinical trials.

The concept of „medical experiments” is somewhat ambiguous. The legal definition refers to such ideas as “new or partly tested methods” [15]. In other words, new methods, which are not included in the registered list

of current medical knowledge and have not been fully tested, but, simultaneously, are neither outdated nor disqualified and are not used in unconventional, folk, or oriental medicine will reasonably be qualified as medical experiments.

The literature on the subject states that medical knowledge should be published in a form that allows for its verification. Where medical products are concerned, the idea of medical knowledge includes the summary of product characteristics (SmPC). The fact is that doctors are not bound by the SmPC according to either Polish or EU law [16]. However, there are doubts as to whether, and in which cases, the use of drugs off-label can be considered, based on Evidence Based Medicine (EBM), to be justified in the light of current medical knowledge, and when such use constitutes a medical experiment. In the first case, it might be considered that the doctor has an obligation to apply the given treatment while in the second, that the doctor has a series of obligations related to conducting a therapeutic experiment. If we qualify the use of a given drug used off-label as an experiment, it becomes necessary to obtain the opinion of the bioethical commission and liability insurance for the institution carrying out the medical experiment. According to article 23c point 1 “*ZawLekU*”, the institution funding the medical experiment is required to take out liability insurance to protect itself and those who may be affected by the results of the experiment. In fact, according to rulings based on the above provision, third party liability insurance is in fact covered by "civil liability of the entity conducting the medical experiment". This can lead to organizational difficulties and increased operating costs.

Material and Method

Presented below there is an analysis of a situation in which medical indications suggested the use of off-label drug, together with a legal assessment of the case.

The case was that of a male patient aged 27 years who had been previously hospitalized on five occasions with a diagnosis of episodes of depression with bipolar affective disorder. During these hospitalizations, only short periods of partial remission were observed as well as one manic episode despite intensive psychopharmacological treatment (antidepressants and normotics). In the year 2021 alone, during both ambulatory treatment and hospitalization, the patient was given the following medicines: sertraline (200mg/d), escitalopram (20mg/d), venlafaxine (up to 300mg), duloxetine (up to 120mg), chlorprothixene (100mg/d), aripiprazole (22.5mg/d), quetiapine (100mg/d), olanzapine (20mg/d), lithium (1000mg/d), and valproic acid (1500mg/d). Attempts were also made to potentialize the antidepressant medicines with small doses of methylphenidate. The main symptoms

concerned worsening of mood, drive, loss of initiative, energy, reduced emotional reactions, both positive and negative, and a loss of the ability to experience pleasure (anhedonia).

During the last hospitalization in April 2022, the following were applied: venlafaxine (225mg/d), escitalopram (10mg), aripiprazole (22,5 mg/d), lithium (1000 mg/d), sodium valproate and valproic acid (1500 mg/d), chlorprothixene (50 mg/g), which failed to produce significant clinical improvements in the symptoms of depression. The option of electroconvulsive therapy was discussed with the patient who did not agree to this approach despite continued efforts on the part of medical personnel and the patient's closest family. The patient was not able to function in social or professional environments. After withdrawing from studies, the patient lived with his parents and took part in insignificant activities. On the ward, the patient mostly lay in bed and did not enter into any kind of relations with other patients nor took part in any activities. He did, however, report having suicidal thoughts.

In light of the ongoing episode of drug resistant depression in the patient, and on the basis of scientific texts related to alternative treatment modalities for illnesses of this type, the idea of using esketamine nasal sprays or intravenous ketamine was considered. Because it is not publicly funded, treatment using esketamine was excluded on financial grounds.

When presented with information regarding the use of intravenous ketamine as an alternative treatment modality, the patient expressed interest in trying this method to control his depressive disorder. It was expected that the treatment would lead to remission of depression symptoms in the patient, a real reduction to the risk of suicide, and the possibility that the patient could return to their social and professional life.

Of great significance at this stage of the process is whether the doctor correctly fulfils their role in informing the patient and in obtaining their consent, particularly where off-label use of medicines is involved. The use of off-label treatment is associated with increased risk for the patient. The use of the medicine in these situations has not been fully tested. According to article 31, point 1 of *ZawLekU*, doctors have a responsibility to fully inform the patient about the proposed treatment. According to rulings on this matter, the patient's approval for a procedure, if obtained without divulging full and accessible information, cannot be treated as agreement in the legal sense of the word and thus, the continuation of treatment is illegal [17]. Considering the above, there may be serious consequences for doctors if they neglect their duty to inform patients that they are being treated with a medical product off-label. Furthermore, being in receipt

of such information regarding the registration status of the medical product and indications for its use in each condition, the patient is able to use their rights to make an informed decision regarding their body and their health [12].

The procedure for intravenous infusion of ketamine was developed on the basis of other such procedures used earlier in scientific institutions in Poland and abroad and includes a series of steps. These steps involve a series of laboratory tests prior to administration of the infusion (blood morphology, electrolytes, standard urine tests and thyroid hormone tests), ECG, chest x-ray, and consultations with a cardiologist and an anaesthesiologist for the purpose of identifying and excluding contraindications to the intravenous administration of ketamine delivered over 40 minutes at dosage of 0.5 mg/kg of body mass. During the administration of the drug, and for 6 hours afterwards, the patient's basic life signs are monitored (arterial blood pressure, pulse, and saturation).

The administration of ketamine in this manner is undoubtedly an unregistered use of a medical product, outside the scope of the *SmPC*. To determine whether it should be qualified as a medical experiment requires that we are able to determine the state of current medical knowledge, which can be determined only by a doctor who is a specialist in a given field. Entrusting such a decision to lawyers is possible only if we accept that the *SmPC* and *EBM* are of equal value in making decisions regarding the use of medicines. That is a point of view that is difficult to accept because the laws cannot be updated quickly enough to keep up with developments in medical science, particularly where those developments are associated with new treatment modalities which are usually regulated subsequently. At the same time, a casuistic description of what is allowed in medicine is unacceptable, because such an approach would cause a significant risk of stopping the development of medical science or even therapeutic paralysis [5]. The widespread use of such treatments also speaks against qualifying each case of off-label use. It is estimated that off-label use may apply to 7.5–15% of patients in typical outpatient internal medicine situations, 30–50% of oncology patients and up to 90% of patients in neonatology and paediatric oncology departments [8]. Chemically, ketamine is similar to phencyclidine, with a structure reminiscent of hallucinogens. From 1963 until the present, it has been used in anaesthesiology as a general anaesthetic and causes so-called dissociative anaesthesia (a functional dissociation between the limbic system and the cerebral cortex), which consists of the selective inhibition of certain structures of the central nervous system (loss of consciousness) and the stimulation of others (catalepsy,

eye movements, hallucinations). In anaesthesiology, ketamine is the drug of choice for patients suffering from shock, from lung diseases, in the case of painful dressing changes, on the battlefield by soldiers, when immediate medical assistance is impossible, and in children.

Discussion

The usefulness of ketamine as an antidepressant in psychiatry has been demonstrated repeatedly in numerous articles since the beginning of the 21st century. At present, the use of ketamine for the treatment of drug resistant depression might be best described as an alternative therapy. Most studies in this area have shown it to be an effective, fast acting, safe drug which is well tolerated and significantly reduces the risk of suicide among patients. In 2016, American researchers, in cooperation with Polish scientists working in Poznan, published their findings regarding the safety and efficacy of intravenous infusions of ketamine, and based on a decade of experience [18]. In Poland, intravenous infusions of ketamine have been used in the adult psychiatry clinics of Poznan, Warsaw, Łódź and other centres, always with the agreement of their respective bioethical committees.

Patients are qualified for treatment by a cardiologist and an anaesthesiologist to rule out contraindications to the use of ketamine. In no case was any patient later found to have suffered complications associated with the procedure. During administration of the infusion, the patients were observed for signs of increasing blood pressure and, in some cases, for a feeling of drowsiness and derealization. More than half the studied patients have demonstrated significant improvements which manifest as reduced symptoms of depression a week after the infusion was administered. Additionally, where ketamine was used as a general anaesthetic during electroconvulsive therapy, many patients experienced accelerated treatment effects [19]. The scientific studies carried out to date have clearly documented the effects of ketamine and have identified the factors influencing the effectiveness of single infusions of ketamine on depression in the cases of bipolar disorder [20,21].

In light of the above, it is possible to decide whether intravenous infusions of ketamine are the introduction of a new or partly tested treatment modality, or a prophylactic procedure used to obtain direct benefits to the health of the patient. Based on the arguments presented here, it is beyond doubt that the method is not new. Likewise, there can be no doubt that use of the procedure brings direct benefits for the health of the patient.

It remains to be determined, whether it could be said that the method is only partly tested. Legal literature suggests that the novel or experimental character of medical procedures of this type should be taken rather

broadly. In these instances, we are not discussing methods which are being used for the first time, introduced as a treatment method by individual doctors, but rather about known methods which are applied more or less frequently, but thus far insufficiently discussed, researched, and assessed in practice and in the medical literature [22]. In terms of the above-mentioned literature, one might conclude that the use of intravenous infusions of ketamine in the treatment of depression has been sufficiently tested and described and is used in practice. In Polish practice, however, the procedure is still seen as a treatment modality used in scientific studies. It should be noted that developments in medical science are transnational in character, which means that standards should not be reconstructed on the basis of Polish practice but rather, dissemination of findings in medical science worldwide should be accepted as determining factors in the state of current medical knowledge in Poland [23].

In the case described here, the bioethical committee agreed to the proposed treatment method. On that basis, the bioethical committee accepted the validity of the proposed treatment whilst simultaneously qualifying it as a medical experiment. Out of caution, the hospital administration decided that the lawful use of intravenous ketamine infusion required that a compulsory third party liability insurance policy should be signed to protect the entity conducting the medical experiment. Owing to the costs involved, however, no policy was signed.

After a long stay in hospital, and after the risk of suicide had been reducing using the available psychopharmaceutical methods, but without reductions to other symptoms, the patient decided to leave the clinic and look for treatment in the private health care sector. Unfortunately, we received no information regarding treatments used in other hospitals or clinics, nor any information regarding the patient.

In light of the international publications mentioned above, which describe the efficacy and safety of the described method, it can be concluded that the method can be classified as use of a medical product beyond the scope of that for which it was registered, but not as a medical experiment as these are defined in terms of article 21 *ZawLekU*. It should be underlined that, owing to the character of this qualification, it would be inappropriate to consider it to be the only valid one.

Acceptance of the proposed qualification relieves doctors of the necessity to obtain the positive opinion of the bioethical committee. This is of value to medical staff as it can be time-consuming to obtain an opinion from the bioethical committee which in some cases, including the case described here, can result in unnecessary extension of hospitalization.

Conclusions

The qualification of intravenous infusions of ketamine as off-label treatment, rather than as a medical experiment, also relieves the clinic or hospital of the requirement to take out insurance to cover the situation. This is important for institutions that would like to apply the treatment as such insurance policies are a significant financial burden.

Considering the discretionary character of the legal qualification proposed above and the scant regulations regarding the use of medicinal products off-label, it would seem reasonable to recommend that scientific societies such as the Polish Association of Psychiatrists should take the initiative in reviewing this treatment method, in order to improve the legal security of persons involved in treatment.

On an ad hoc basis, one might apply to the bioethics committee for a directional opinion that would apply in many cases, provided that appropriate conditions are met [5]. It may also be reasonable to present to the bioethical committee the view that the procedure in question is not a medical experiment and thus attempt to obtain their confirmation of that view.

In summary, we must consider that the choice of treatment strategy must always be suited to the individual needs of the patient, including his/her state of health (medical criteria) and the possibilities available owing to socio-economic factors. Bearing in mind that drug resistant depression is increasingly affecting health, social, and economic factors in Poland, it would seem reasonable to broaden access to treatments that are presently unavailable in publicly funded healthcare and to introduce a specialized model for the treatment of patients with this condition, thus reducing barriers to accessibility.

As for the drug substance itself, comparative analyses of the use of esketamine in aerosol form to the older method of intravenous infusion of ketamine, are frequently found in favour of the latter. Because of the legal risks associated with qualifying this method as a therapeutic experiment, despite the fact that it does not seem to meet the criteria for such a qualification, it would be advisable for the scientific and medical communities to take a strong position regarding its efficacy and safety in the treatment of patients. This could contribute to the dissemination of this seemingly safe and effective treatment method.

Wstęp

Powszechność zachorowań na depresję stanowi istotne obciążenie społeczno-gospodarcze. Depresja istotnie wpływa na jakość życia człowieka, relacje międzyludzkie i zdolność do podejmowania aktywności zawodowej. Niezdolność do pracy spowodowana depresją jest jedną z najczęstszych przyczyn absencji. Częstotliwość jej występowania zbliżona jest do częstotliwości występowania chorób układu sercowo-naczyniowego. W Polsce szacuje, że na depresję choruje ponad 1,5 mln osób, na świecie – ponad 350 mln. Blisko połowa przypadków depresji dotyczy osób w wieku 35-49 lat. W Polsce koszty poniesione przez ZUS w wyniku absencji chorobowej z powodu depresji wyniosły łącznie 567,6 mln złotych, a koszty renty z tytułu niezdolności do pracy ponad 279 mln złotych [1,2].

Leczenie nowoczesnymi lekami przeciwdepresyjnymi pozostaje skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną dla ok 70% chorych, jednak pozostałe 30% pacjentów nie odpowiada na standardowe leczenie farmakologiczne. W ich przypadku rozpoznaje się tzw. depresję lekooporną (TRD – Treatment Resistant Depression), którą można zdefiniować jako zaburzenie depresyjne u osób dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź terapeutyczna na co najmniej dwa różne leki przeciwdepresyjne, które stosowano w odpowiedniej dawce i przez odpowiedni

czas (6-8 tygodni każda kuracja w danym epizodzie) [3].

Krajowe wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych opublikowane w 2021 roku [4] dotyczące leczenia depresji lekoopornej obejmują pięć strategii. Pierwszą z nich stanowi optymalizacja dawki leku przeciwdepresyjnego i czasu przyjmowania. Kolejnym krokiem jest zmiana leku przeciwdepresyjnego, najlepiej na lek z innej grupy farmakologicznej. Kolejna rekomendacja dotyczy łączenia leków przeciwdepresyjnych, np. SSRI z mirtazapiną. Krajowe wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych opublikowane w 2021 roku [4] rekomendują nadto potencjalizację, np. dołączenie do leków przeciwdepresyjnych litu, leków przeciwpsychotycznych II generacji, hormonów tarczycy, substancji psychostymulujących, np. modafinil lub metylofenidat, kwasów tłuszczowych omega 3 lub esketaminy oraz zastosowanie terapii nefarmakologicznych, w tym terapii elektrowstrząsowej, stymulacji nerwu błędnego, głębokiej stymulacji mózgu, przezczaszkowej stymulacji magnetycznej [4].

W 2019 roku Europejska Agencja Leków (EMA) dopuściła donosową esketaminę do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego. Esketamina jest lewoskrętnym enancjomerem ketaminy – leku

podawanego w formie jednorazowego wlewu dożylnego w dawce 0,5 mg/kg masy ciała pacjentom z depresją lekooporną na całym świecie już od 2000 roku. Oba enancjomery są antagonistami receptora typu NMDA, powodują wzrost sygnalizacji neurotroficznej przywracając funkcje synaps w obszarach mózgu odpowiedzialnych za regulację nastroju i zachowań emocjonalnych, a co najważniejsze charakteryzują się szybkim efektem terapeutycznym, który można już zaobserwować w pierwszej dobie po podaniu leku, co ma istotne znaczenie dla ograniczenia ryzyka prób samobójczych w porównaniu do długiego okresu osiągnięcia redukcji objawów w depresji przy klasycznym leczeniu przeciwdepresyjnym (kilka tygodni) [5].

Pomimo uwzględnienia esketaminy w krajowych wytycznych, z uwagi na brak refundacji oraz koszt leczenia sięgający kilkudziesięciu tysięcy złotych, tylko niewielki odsetek pacjentów w Polsce leczonych jest w ten sposób. Należy również zwrócić szczególną uwagę, że tak leczeni są pacjenci w tak zwanym sektorze prywatnym lub w ramach badań naukowych. Dla publicznej służby zdrowia esketamina jest w zasadzie niedostępna. Dlatego nadal w różnych ośrodkach psychiatrycznych podejmuje się próby leczenia lekoopornego pacjenta równie skuteczną i zdecydowanie tańszą ketaminą we wlewie dożylnym o wydaje się już udowodnionej pozycji w medycynie, jednak w Polsce nieuwzględnioną w krajowych wytycznych i stosowaną jak off-label, często w różnych pracach naukowych. Doświadczenia kliniczne, jak również wyniki analizy danych rzeczywistych (ang. real-world data) wskazują na konieczność opracowania modelu opieki nad pacjentem z depresją lekooporną, który umożliwiłby dostęp do skutecznego i bezpiecznego leczenia.

W świetle powyższego, zasadne jest pytanie jak należy prawnie kwalifikować zastosowanie dożylnego wlewu ketaminy w leczeniu pacjenta z depresją lekooporną, a w szczególności, czy ma ono charakter eksperymentu leczniczego. Dokonanie trafnej klasyfikacji prawnej danej metody leczenia wiąże się licznymi trudnościami. Jest to zwłaszcza skomplikowane w odniesieniu do terapii innowacyjnych, które mogą być klasyfikowane jako eksperyment medyczny. Klasyfikacja ta jest tym bardziej trudna w przypadku stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi tzw. off-label [6]. Niewątpliwie stosowanie ketaminy w postaci wlewu dożylnego w leczeniu depresji lekoopornej jest zastosowaniem produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi, czyli tzw. zastosowaniem off-label. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) ketaminy w żadnej zarejestrowanej postaci nie przewiduje jej stosowania w takim wskazaniu.

Ocena prawna stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi jest skomplikowana.

Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości działającej przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (ATOMiT) polskie prawo rozróżnia tylko dwie drogi ordynowania leków: zgodnie ze wskazaniami zawartymi w ChPL i poza wskazaniami, w ramach eksperymentu medycznego, co obarczone jest koniecznością spełnienia szeregu wymogów, w tym w szczególności uzyskania zgody komisji bioetycznej [7]. Odmienne stanowisko prezentuje Naczelna Rada Lekarska, według której leczenie off-label „jest normalną i codzienną praktyką większości lekarzy, niezbędną dla dobra pacjenta” [8]. Stanowisko AOTMiT jest krytykowane przez lekarzy [9], którzy wskazują na konieczność rozróżnienia warunków prawnych zastosowania leku off-label, w zależności od zakresu wyjścia poza ChPL. W nauce prawa prezentowane są bardzo rozbieżne stanowiska obejmujące kwalifikację jako eksperyment medyczny [10], jako działanie, które nie może być zakwalifikowane jako eksperyment leczniczy w rozumieniu art. 21 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentyisty [11,12] lub szereg stanowisk pośrednich, zgodnie z którymi leczenie off-label może być zakwalifikowane jako eksperyment lub nie, zależnie od zakresu odstępstwa od ChPL [13].

Zgodnie z art. 21 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentyisty, eksperymentem leczniczym jest wprowadzenie nowych albo tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby chorej. Może on być przeprowadzony, jeżeli dotychczas stosowane metody nie są skuteczne albo jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca i wymaga zgody pacjenta oraz pozytywnej opinii komisji bioetycznej. Lekarz, zgodnie z art. 4 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentyisty, ma obowiązek wykonywać zawód zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością. Nie budzi wątpliwości, że metody stosowane w medycynie niekonwencjonalnej, ludowej lub orientalnej nie wchodzi w zakres pojęcia „aktualna wiedza medyczna” [14]. Jeżeli chodzi o metody medycyny konwencjonalnej to zanim świadczenie medyczne wejdzie do kanonu aktualnej wiedzy medycznej musi nastąpić weryfikacja skuteczności i bezpieczeństwa takiej metody. Weryfikacja ta następuje najczęściej w drodze eksperymentów leczniczych, w tym badań klinicznych.

Zakres pojęciowy „eksperymentu leczniczego” nie jest jednoznaczny. Definicja legalna odwołuje się do pojęć nieostrych, takich jak „nowe albo tylko częściowo wypróbowane metody” [15]. Innymi słowy, nowe metody, które nie wchodzi w zakres aktualnej wiedzy medycznej, nie zostały w pełni wypróbowane, a jednocześnie nie są

przestarzałe lub zdyskwalifikowane oraz nie są stosowane w medycynie niekonwencjonalnej, ludowej lub orientalnej, będzie można z dużą dozą prawdopodobieństwa zakwalifikować do metod o charakterze eksperymentów leczniczych.

Jak wskazuje się w literaturze przedmiotu, wiedza medyczna musi być podana publicznie do wiadomości w formie weryfikowalnej. W przypadku produktów leczniczych obejmuje wskazaną przez producenta na podstawie badań Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL). Brak związania lekarza ChPL został przesądzony w orzecznictwie polskim i unijnym [16]. Zasadnicze wątpliwości budzi, czy i w których wypadkach można uznać, zastosowanie leków off-label jest na tyle silnie oparte w Evidence Based Medicine (EBM), iż można je uznać za uzasadnione w świetle aktualnej wiedzy medycznej, a kiedy stanowi ono eksperyment leczniczy. W tym pierwszym przypadku można uznać, iż lekarz ma wręcz obowiązek zastosować dane leczenie, w drugim – na lekarzu spoczywa szereg obowiązków wiążących się z prowadzeniem eksperymentu leczniczego. Jeżeli bowiem zakwalifikujemy dane zastosowanie leku off-label jako eksperyment to niezbędne jest w tym m.in. uzyskanie opinii komisji bioetycznej oraz ubezpieczenie OC podmiotu prowadzącego eksperymenty medyczne. Zgodnie z art. 23c ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty, podmiot przeprowadzający eksperyment medyczny zobowiązany jest do zawarcia umowy ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej na rzecz jego uczestnika oraz osoby, której skutki eksperymentu mogą bezpośrednio dotknąć. W istocie, co wynika z rozporządzenia wydanego na podstawie powyższego przepisu, ubezpieczeniem OC jest objęta w rzeczywistości „odpowiedzialność cywilna podmiotu przeprowadzającego eksperyment medyczny”. Powoduje to trudności organizacyjne oraz zwiększa koszty działania.

Materiał i metoda

Poniżej przedstawiona zostanie analiza przypadku, pod kątem wskazań medycznych do zastosowania leku off-label oraz ocena prawna. Analizie poddano przypadek pacjenta, mężczyzny l.27, pięciokrotnie hospitalizowanego psychiatrycznie z diagnozą epizodu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. W trakcie tych hospitalizacji osiągnął krótkie niepełne remisje choroby, jeden epizod maniackalny, mimo intensywnego leczenia psychofarmakologicznego (przeciwdepresyjnego oraz normotymicznego). W samym tylko roku 2021 roku zarówno podczas trzech hospitalizacji, jak i podczas leczenia w trybie ambulatoryjnym, pobierał sertralinę do 200mg/d, escitalopram do 20mg/d, wenlafaksynę do 300mg, duloksetynę do 120mg, chlorprotyksen 100mg/d, arypiprazolem 22,5mg/d, kwetiapiną 100mg/d,

olanzapine 20mg/d, lit 1000mg/d, kwas walproinowy 1500mg/d. Podjęto również próby potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych małymi dawkami metylofenidatu. Główne skargi dotyczyły obniżonego nastroju, napędu, zaniku inicjatywy i energii życiowej (anergia), osłabionego odczuwania emocji zarówno pozytywnych, jak i negatywnych, braku odczuwania przyjemności (anhedonia).

Podczas ostatniego pobytu w szpitalu w kwietniu 2022 roku, zastosowano: wenlafaksynę 225mg/d, escitalopram 10mg, arypiprazol 22,5 mg/d, lit 1000 mg/d, walproinian sodu+kwas walproinowy 1500 mg/d, chlorprotyksen 50 mg/g, co jednak nie przyniosło istotnej klinicznie poprawy w zakresie objawów depresyjnych. Zaproponowano pacjentowi leczenie elektrowstrząsami, na które nie wyraził zgody mimo starań personelu medycznego i najbliższej rodziny pacjenta. Chory nie był w stanie funkcjonować społecznie i zawodowo. Przerwał studia, mieszkał z rodzicami w domu rodzinnym, nie podejmował żadnej istotnej działalności. Na oddziale głównie polegiwał w łóżku, nie nawiązywał relacji z innymi pacjentami, nie wykazywał żadnej aktywności, zgłaszał myśli i zamiary samobójcze.

W związku z trwającym epizodem depresji lekoopornej u pacjenta, posiłkując się doniesieniami naukowymi na temat alternatywnego leczenia takich postaci choroby, rozważano możliwość dołączenia donosowej esketaminy lub wykonania u chorego dożylnego wlewu ketaminy jako kolejnej propozycji farmakoterapii przy jednoczesnym braku odpowiedzi klinicznej na klasyczne leczenie depresji. Esketamina, z uwagi na brak refundacji, została wykluczona ze względów finansowych.

Po przedstawieniu informacji dotyczącej tego sposobu leczenia pacjent wyraził wolę leczenia przy użyciu dożylnego wlewu ketaminy jako alternatywnej metody leczenia zaburzeń depresyjnych. Spodziewane korzyści lecznicze obejmowały remisję objawów depresyjnych pacjenta, znaczne ograniczenie ryzyka samobójstwa i umożliwienie pacjentowi powrotu do funkcjonowania społecznego i aktywności zawodowej.

Ten etap procesu ma istotne znaczenie z punktu widzenia wypełnienia obowiązku informacyjnego lekarza, zwłaszcza w przypadkach stosowania leków off-label, jak i uzyskania zgody pacjenta na takie leczenie. Zastosowanie leku off-label, co do zasady, wiąże się z podwyższonym ryzykiem dla pacjenta. Dany lek nie został bowiem przebadany w proponowanym wskazaniu. Lekarz zobowiązany jest, w związku z art. 31 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty, udzielić pacjentowi dokładnej informacji o proponowanym leczeniu. W orzecznictwie wskazuje się, że sama aprobata pacjenta dokonania zabiegu, uzyskana w sytuacji braku uprzedniego

udzielenia mu przystępnej informacji, nie może być traktowana jako zgoda w jurystycznym tego słowa znaczeniu, a więc jako spełniająca wymogi art. 31 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentystry, co z kolei skutkuje uznaniem, że działanie lekarza w takiej sytuacji jest działaniem podjętym w warunkach bezprawności [17]. W związku z powyższym, zaniechanie przez lekarza poinformowania pacjenta o fakcie zastosowania w jego leczeniu produktu leczniczego w zakresie off-label może mieć istotne konsekwencje w zakresie odpowiedzialności lekarza. Nadto udzielenie informacji na temat statusu rejestracyjnego leku, jak i przesłanek zastosowania danej metody leczenia, stanowi realizację prawa jednostki do dokonywania wyborów dotyczących jego organizmu i zdrowia, czyli prawa do decydowania o sobie samym, w tym co do wyboru metody leczenia [12].

Dyskusja

Procedura dożylnego wlewu ketaminy została stworzona na podstawie procedury stosowanej wcześniej w różnych ośrodkach naukowych w Polsce i za granicą oraz obejmowała następujące czynności: wykonanie przed infuzją ketaminy szeregu badań laboratoryjnych (morfologia, elektrolity, badanie ogólne moczu, oznaczenia hormonów tarczycy), EKG, rtg klatki piersiowej oraz konsultację kardiologiczną i anesteziologiczną w celu wykluczenia przeciwwskazań do podania dożylnego ketaminy oraz podanie w 40-minutowym wlewie ketaminy w dawce 0,5 mg/kg masy ciała. Podczas wlewu i przez 6 godzin po podaniu ketaminy monitorowane są podstawowe parametry życiowe pacjenta (ciśnienie tętnicze krwi, tętno, saturacja).

Niewątpliwie takie zastosowanie ketaminy należy zakwalifikować jako pozarejestracyjne stosowanie produktu leczniczego jako wykraczające poza ChPL. Ustalenie, czy jest to eksperyment leczniczy, wymaga z kolei ustalenia stanu aktualnej wiedzy medycznej, przy czym ustaleń w tym zakresie mogą dokonać jedynie lekarze danej specjalizacji. Powierzenie tej oceny prawnikom jest możliwe jedynie przy przyjęciu, że w zakresie dopuszczalności stosowania leku należy postawić znak równości pomiędzy ChPL a EBM. Z takim stanowiskiem trudno jednak się zgodzić, ponieważ prawo zawsze będzie pozostawało niejako w tyle za medycyną w odniesieniu do nowych sposobów terapii, które z reguły są dopiero następnie regulowane prawnie. Jednocześnie niedopuszczalne jest kazuistyczne opisanie tego, co w medycynie jest dozwolone, takie bowiem podejście powodowałoby istotne ryzyko zatrzymania rozwoju nauk medycznych czy wręcz paraliżu terapeutycznego [5]. Przeciwno kwalifikacji każdego przypadku zastosowania off-label przemawia również powszechność takiego leczenia. Ocenia się, że stosowanie off-label może

dotyczyć 7,5–15% chorych z typowymi ambulatoryjnymi wskazaniami internistycznymi, 30–50% pacjentów onkologicznych oraz nawet 90% chorych w przypadku oddziałów neonatologii i onkologii pediatrii [8].

Ketamina chemicznie jest pochodną fencyklidyny, zbliżona budową do halucynogenów. Od 1963 roku do dziś jest stosowana w anesteziologii jako lek do znieczulenia ogólnego powodując tak zwaną anestezję zdysocjowaną (czynnościowe rozkojarzenie między układem limbicznym a korą mózgową), która polega na selektywnym hamowaniu niektórych struktur ośrodkowego układu nerwowego (utrata przytomności) z pobudzeniem innych (katalepsja, ruchy gałek ocznych, halucynacje). Ketamina w anesteziologii jest lekiem z wyboru u pacjentów we wstrząsach, w chorobach płuc, u dzieci, przy bolesnej zmianie opatrunków, na polu walki przez żołnierzy, kiedy niemożliwa jest natychmiastowa pomoc medyczna.

W psychiatrii działanie przeciwdepresyjne ketaminy udowodniono na podstawie licznych doniesień naukowych już na początku XXI wieku. Obecnie jej zastosowanie można określić jako alternatywną terapię depresji lekoopornej z zastosowaniem ketaminy. W większości prac udowodniono jej skuteczność, szybkość działania, bezpieczeństwo, dobrą tolerancję i znaczne ograniczenie samobójczego ryzyka dla pacjenta. W 2016 roku we współpracy badaczy amerykańskich z polskimi naukowcami z ośrodka poznańskiego powstała monografia opisująca dekadę leczenia dożylną infuzją ketaminy w zakresie jej bezpieczeństwa i skuteczności stosowania [18]. Dożylnie infuzje ketaminy w Polsce były stosowane w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu, Warszawie, Łodzi i innych ośrodkach, zawsze poparte zgodą Komisji Bioetycznej na takie leczenie.

Pacjentów kwalifikowano przez kardiologa i anesteziologa wykluczając jakiegokolwiek przeciwwskazania do stosowania ketaminy. U żadnego z tych pacjentów nie obserwowano później poważnych powikłań związanych z tą procedurą. W trakcie wlewu u części pacjentów obserwowano przejściowe podwyższenie ciśnienia krwi, a u części – poczucie senności i derealizacji jednorazowy wlew. U ponad połowy badanych pacjentów wykazano istotną poprawę wyrażoną jako zmniejszenie nasilenia objawów depresji po tygodniu od wlewu.

Ponadto stosowano ketaminę także jako lek do znieczulenia ogólnego w trakcie terapii elektrowstrząsowej u dużej części pacjentów przyspieszając efekt leczenia zabiegowego [19].

Dotychczas przeprowadzone prace naukowe jednoznacznie udokumentowały działanie ketaminy oraz wykazały czynniki wpływające na skuteczność jednorazowego wlewu ketaminy w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej [20,21].

Czy w świetle powyższego można uznać, że stosowanie dożylnych wlewów ketaminy jest wprowadzeniem nowych albo tylko częściowo wypróbowanych metod leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby chorej? Wobec przedstawionej argumentacji metoda ta z pewnością nie jest metodą nową. Nie budzi wątpliwości, że jej zastosowanie jest stosowane w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia pacjenta.

Ocenie pozostaje, czy jest to metoda częściowo wypróbowana. W literaturze prawniczej wskazuje się, że charakter nowatorski czy właśnie eksperymentalny omawianego typu zabiegów ujmować należy szeroko. Chodzi tu nie tylko o metody stosowane w ogóle pierwszy raz, a więc wprowadzane do zakresu lecznictwa dopiero przez danego lekarza, ale również o metody wprawdzie znane mniej lub bardziej szeroko, ale niedostatecznie jeszcze przedyskutowane, przebadane i ocenione w praktyce i piśmiennictwie medycznym [22]. Wydaje się, że przytoczona powyżej literatura i wnioski z aktualnego piśmiennictwa pozwalają stwierdzić, że metoda dożylnych wlewów ketaminy w leczeniu depresji została szeroko przebadana, opisana w piśmiennictwie medycznym i jest stosowana. W Polsce jednak, w praktyce, nadal traktowana jest jako metoda leczenia realizowana w ramach prac badawczych. Należy zwrócić uwagę, że rozwój nauk medycznych ma wymiar ponadnarodowy, co oznacza, że aktualny standard nie powinien być rekonstruowany tylko na podstawie polskiej praktyki, wraz z upowszechnianiem się nowych metod i standardów na świecie powinny być one traktowane jako wyznaczające poziom aktualnej wiedzy medycznej także w Polsce [23].

W omawianym przypadku zwrócono się o opinię do Komisji Bioetycznej, która wyraziła zgodę na objętą wnioskiem metodę leczenia. Pozytywna opinia komisji bioetycznej przesądziła o dopuszczalności zastosowania opiniowanej metody nawet przy kwalifikacji jej jako stanowiącej eksperyment leczniczy. Z ostrożności administracja szpitala uznała, że zgodne z prawem zastosowanie wlewu dożylnego ketaminy wymaga zawarcia umowy w zakresie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu przeprowadzającego eksperyment medyczny, jednakże, z uwagi na koszty, nie wyrażono na to zgody.

Pacjent po długim pobycie w szpitalu, po ograniczeniu ryzyka samobójstwa, które udało się uzyskać dostępnymi metodami psychofarmakologicznymi, ale bez poprawy w zakresie innych objawów, zdecydował się opuścić jednostkę i szukać alternatywnych metod poza sektorem publicznym. Niestety nie ma informacji zwrotnej dotyczącej podjęcia leczenia w innych placówkach

szpitalnych czy informacji o dalszych losach pacjenta w walce z tą chorobą.

W świetle przedstawionych powyżej międzynarodowych publikacji potwierdzającej skuteczność i bezpieczeństwo omawianej metody, wydaje się więc, że można zakwalifikować tę metodę leczenia jako pozarejestryjne zastosowanie produktu leczniczego, ale nie będące eksperymentem leczniczym w rozumieniu art. 21 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty. Należy jednak zaznaczyć, że z uwagi na oceny i charakter tej kwalifikacji nie można uznać jej za jedyną dopuszczalną.

Przyjęcie proponowanej kwalifikacji zwalnia lekarza od konieczności uzyskania pozytywnej opinii komisji bioetycznej. Jest to istotne ułatwienie, ponieważ uzyskanie opinii bywa czasochłonne co w niektórych przypadkach, m.in. w opisanym w niniejszym artykule, niepotrzebnie wydłuża czas hospitalizacji pacjenta.

Kwalifikacja dożylnego wlewu ketaminy jako zastosowania leku off-label niebędącego eksperymentem medycznym powoduje brak obowiązku zawarcia ubezpieczenia w tym zakresie. Jest to istotne dla podmiotów, w której miałyby być stosowane leczenie, albowiem ubezpieczenie w tym zakresie stanowi istotne obciążenie finansowe.

Mając jednak na uwadze uznaniowość zaproponowanej powyżej kwalifikacji prawnej oraz szcątkowe regulacje dotyczące pozarejestryjnego stosowania produktów leczniczych, w celu zwiększenia bezpieczeństwa prawnego osób zaangażowanych w leczenie słuszna wydaje się rekomendacja podjęcia inicjatywy w zakresie opiniowania tej metody leczenia przez towarzystwa naukowe np. Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego.

Doraźnie można rozważyć zwrócenie się do komisji bioetycznej z wnioskiem o wydanie opinii kierunkowej dla wielu pacjentów przy spełnieniu określonych przesłanek [5]. Można również rozważyć przedstawienie komisji bioetycznej stanowiska, z którego wynika, że omawiana procedura nie ma charakteru eksperymentu medycznego i uzyskać potwierdzenie takiego stanowiska przez komisję bioetyczną.

Wnioski

Podsumowując, należy zwrócić szczególną uwagę na fakt, iż wybór metody terapeutycznej wymaga dostosowania jej do indywidualnej sytuacji pacjenta, w tym stanu zdrowia (kryteria medyczne) i możliwości społeczno-ekonomicznych. Z uwagi na rosnące zdrowotne, społeczne i gospodarcze skutki występowania depresji lekoopornych w Polsce, zasadne wydaje się dążenie do upowszechnienia dostępu do terapii dotychczas niedostępnych w ramach świadczeń finansowych ze środków publicznych oraz wdrożenie specjalistycznego

modelu opieki nad pacjentem z depresją lekooporną, który minimalizowałby różne bariery dostępu.

Co do samej substancji leczniczej, coraz częściej pojawiają się analizy porównawcze stosowania esketaminy w aerosolu do starej, dożylniej infuzji ketaminy na korzyść tej drugiej. Z uwagi na ryzyka prawne wiążące się z kwalifikacją tej metody jako eksperymentu leczniczego, pomimo, iż wydaje się, że nie spełnia ona przesłanej do takiej kwalifikacji, celowe byłoby zajęcie stanowiska przez środowiska naukowe i medyczne odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa omawianej metody leczenia pacjentów. Mogłoby to przyczynić się do upowszechnienia tej, jak się wydaje, skutecznej i bezpiecznej metody terapeutycznej.

Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.

References

- Gałecki P., Samochowiec J., Mikułowska M., Szulc A., Treatment-Resistant Depression in Poland-Epidemiology and Treatment, „J Clin Med.” 2022, 11(3), s. 480.
- Gałecki P., Bliźniewska-Kowalska K., Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii, „Psychiatr. Pol.” 2021, 55(1), s. 7–21.
- Voineskos D., Daskalakis Z.J., Blumberger D.M., Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies, „Neuropsychiatr Dis Treat.” 2020, 16, s. 221–234.
- Samochowiec J., Dudek D., Kucharska-Mazur J. i wsp., Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających – wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. psychiatrii dorosłych, „Psychiatr. Pol.” 2021, 55(2), s. 235–259.
- Wilkowska A., Szałach Ł., Cubała W.J., Neuropsychiatr. Dis Treat. 2020 Nov.12;16:2707-2717 “Ketamine in Bipolar Disorder. A Review”.
- Gutowska-Ibbs M., Pozarejestracyjne stosowanie produktów leczniczych a badania kliniczne. Ramy prawne i praktyka w podmiotach leczniczych w Polsce, Warszawa 2022.
- Opinia Rady Przejrzystości Nr 38/2012 z 27.3.2012 r. w sprawie objęcia refundacją budesonidu w produktach leczniczych podawanych w leczeniu wziewnym oraz flutikazonu w produktach leczniczych stosowanych donosowo w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dostępna w Wolrd Wide Web: http://www.wold.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/Opinie_Rady/2012/U_8_50_RP_20120327_opinia_38.pdf [dostęp: 09.05.2022 r.].
- Szafrański T., Szafrańska A., Przechadzki po polu minowym – uwagi dotyczące stosowania leków niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Postępy Psychiatrii i Neurologii 2012, 21(2), s. 107–11.
- Masełbas W., Członkowski A., Off-label use of registered medicinal products. Przewodnik Lekarza/Guide for GPs. 2008, 11(3), s. 81–87.
- Zajdel J., Stosowanie produktów leczniczych „off-label” – eksperyment medyczny czy działanie zgodne z prawem?, „Gazeta Lekarska” 2010, nr 12.
- Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U. 1997 nr 28 poz. 152 z późn. zm.).
- Przewłocka D., Prawo cywilne wobec nowości medycznych – cywilna ochrona prawna uczestnika badania klinicznego oraz pacjenta w kontekście zastosowania produktów leczniczych w zakresie off-label, Warszawa 2022.
- Kordus K., Śpiewak R., Physician versus „off-label” ordinance, Lekarz wobec ordynacji „off-label”, „Przegląd lekarski” 2015, tom 72, nr 1, s. 38–41.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (Dz.U. 2013 poz. 1248 z późn. zm.).
- Art. 21 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U. 1997 nr 28 poz. 152 z późn. zm.).
- Wyrok Sądu (siódma izba) z dnia 11 czerwca 2015 r., Laboratoires CTRS przeciwko Komisji Europejskiej, Sprawa T-452/14, ECLI:EU:T:2015:373. Dostępny w World Wide Web: <https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?docid=164943&doclang=EN> [dostęp: Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U. 1997 nr 28 poz. 152 z późn. zm.)].
- Wyrok Sądu Apelacyjnego w Warszawie z dnia 9 kwietnia 2019 r., sygn. akt V ACa 147/18.
- Mathew S.J., Zarate C.A. Jr. (editors), Ketamine for Treatment-Resistant Depression: The First Decade of Progress. Cham, Switzerland: Springer International Publishing 2016.
- Rybakowski J.K., Bodnar A., Krzywotulski M., JECT 2016 Sep.;32(3):164-8 „Ketamine Anesthesia, Efficacy of Electroconvulsive Therapy and Cognitive functions in Treatment Resistant Depression”.
- Permoda-Osip A., Skibińska M., Bartkowska-Śniatkowska A., Kliwicki S., Chłopocka-Woźniak M., Rybakowski J., Factors connected with efficacy of single ketamine infusion in bipolar depression, „Psychiatr. Pol.” 2014, 48(1), s. 35–47.
- Bahji A, Vazquez G.H., Zarate C.A. Jr., Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. J. Affect Disord. 2021 Jan 1;278:542-555. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.071. Epub 2020 Sep 23. Erratum in: J Affect Disord. 2020 Nov 20; PMID: 33022440; PMCID: PMC7704936.
- Ogiegło L. (red.), Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry. Komentarz. wyd. 2., Warszawa 2015.
- Safjan M., Bosek L. (red.) Instytucje Prawa Medycznego System Prawa Medycznego tom 1, Warszawa, 2018, s. 819.

Corresponding author

Maria Gutowska-Ibbs
e-mail: ibbs@kancelarie-poznan.pl
Chair and Department of Medical and Pharmaceutical Law, Poznan University of Medical Sciences, Poland

Otrzymano: 17.12.2022
Zrecenzowano: 27.01.2023
Przyjęto do publikacji: 08.03.2023