

**Uniwersytet Medyczny w Poznaniu**  
**Katedra i Zakład Prawa Medycznego i Farmaceutycznego**

**Pozarejestracyjne stosowanie produktów leczniczych a badanie kliniczne**  
**- praktyka w podmiotach leczniczych w Polsce**

rozprawa na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w  
dyscyplinie „nauki o zdrowiu”

**Maria Gutowska-Ibbs**

**Promotor dr hab. Monika Urbaniak**

## Spis treści:

Wykaz stosowanych skrótów	6
Wstęp	9
Cele pracy	16
Metody badawcze	18
Prezentacja wyników	22
Rozdział I. Pojęcie i rodzaje eksperymentów medycznych	22
1. Eksperyment medyczny a prawa człowieka	22
2. Ewolucja regulacji normatywnych dotyczących eksperymentów medycznych	26
3. Pojęcie i rodzaje eksperymentów medycznych	31
4. Definicje prawne badania klinicznego	34
5. Pozarejestrowe zastosowanie produktu leczniczego	36
6. Regulacje eksperymentów medycznych w prawie krajowym, unijnym i międzynarodowym	42
7. Aspekty deontologiczne prowadzenia eksperymentów medycznych	50
Rozdział II. Prawne zasady dopuszczalności innowacyjnego leczenia pacjentów	55
1. Regulacje prawne dotyczące badań klinicznych w prawie unijnym oraz wpływ na ustawodawstwo krajowe	55

2.	Regulacje prawne dotyczące badań klinicznych w prawie krajowym	60
3.	Dobra Praktyka Kliniczna	63
4.	Organy kontrolne w procesie przeprowadzania badań klinicznych	65
4.1	Komisja bioetyczna	65
4.2	Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	68
4.3.	Europejska Agencja Leków	70
	Rozdział III. Badania kliniczne	75
1.	Regulacje wspólne dla wszystkich rodzajów badań	75
1.1	Zakres, cel i dopuszczalność badań klinicznych	75
1.2	Świadoma zgoda pacjenta na badanie kliniczne	76
1.3	Formularze świadomej zgody	79
1.4	Charakter prawny zgody na zabieg medyczny	80
1.5	Świadoma zgoda w przypadku niektórych grup uczestników	84
1.6	Świadoma zgoda w przypadku badań klinicznych z udziałem osób ubezwłasnowolnionych albo niebędących w stanie wyrazić opinii	89
2.	Rodzaje badań klinicznych	91
2.1	Badania kliniczne o niskim stopniu interwencji	94
2.2.	Badania kliniczne sponsorowane	95

2.3	Niekomercyjne badania kliniczne	99
3	Umowy dotyczące prowadzenia badań klinicznych	100
4	Odpowiedzialność cywilna za szkody wyrządzone w związku z prowadzeniem badania klinicznego	105
5	Ubezpieczenie odpowiedzialności cywilnej	109
6	Praktyka prowadzenia badań klinicznych w wybranych placówkach w Polsce	112
6.1	Informacje udzielone przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	112
6.2	Informacje udzielone przez komisje bioetyczne	115
6.3	Badania ankietowe – profil ankietowanych	118
6.4	Analiza wyników badań ankietowych przeprowadzonych wśród lekarzy w zakresie badań klinicznych	122
	Rozdział IV. Stosowanie produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi	134
1.	Regulacja zasad stosowania produktów leczniczych	134
2.	Dopuszczalność pozarejestracyjnego zastosowania produktów leczniczych	143
3.	Zastosowanie pozarejestrowe produktów leczniczych – kwalifikacja z uwagi na przesłanki stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi	149

4.	Wpływ decyzji o refundacji na kwalifikację prawną zastosowania leku <i>off-label</i>	152
5.	Inne przypadki zastosowania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi	155
5.1	Import docelowy	156
5.2	Indywidualne stosowanie leku	158
6.	Relacje pomiędzy zastosowaniem produktów leczniczych <i>off-label</i> a badaniami klinicznymi	159
7.	Kwalifikacja prawna pozarejestrowego zastosowania produktów leczniczych	161
8.	Praktyka stosowania produktów leczniczych <i>off-label</i> w wybranych placówkach na terenie Polski	167
8.1	Informacje udzielone przez komisje bioetyczne	167
8.2	Wyniki badań ankietowych	169
	Dyskusja	177
1.	Podsumowanie wyników badań w zakresie badań klinicznych	177
2.	Podsumowanie wyników badań w zakresie stosowania produktów leczniczych <i>off-label</i>	183
3.	Znajomość przepisów dotyczących badań klinicznych oraz pozarejestrowego zastosowania produktów leczniczych wśród lekarzy	186
4.	Stosunek lekarzy do pacjentów w świetle wyników ankiet	189
5.	Ocena funkcjonowania obowiązujących regulacji prawnych oraz potrzeby zmian legislacyjnych w zakresie badań klinicznych	191

6. Ocena funkcjonowania obowiązujących regulacji prawnych oraz potrzeby zmian legislacyjnych w zakresie pozarejestrowego stosowania produktów leczniczych	198
Wnioski	202
Piśmiennictwo	205
Spis rycin	239
Załączniki	241

## Wykaz stosowanych skrótów

DziałLeczU – ustawa z 15.4.2011 r. o działalności leczniczej (tekst jedn. Dz.U. z 2016 r. poz. 1638 ze zm.)

EKB – Konwencja o prawach człowieka i biomedycynie sporządzona w Oviedo, w dniu 4.4.1997 r., tzw. Europejska Konwencja Bioetyczna

EKPCz – Konwencja o Ochronie Praw Człowieka i Podstawowych Wolności z 4.11.1950 (Dz.U. z 1993 r. Nr 61, poz. 284 ze zm.)

ETPCz– Europejski Trybunał Praw Człowieka

EuropKartaSpoł – Europejska Karta Społeczna (Dz.U. z 1999 r. Nr 8, poz. 67 ze zm.)

IzbyLekU – ustawa z 2.12.2009 r. o izbach lekarskich (tekst jedn. Dz.U. z 2016 r. poz. 522 ze zm.)

k.c. – ustawa z 23.4.1964 r. – Kodeks cywilny (tekst jedn. Dz.U. z 2017 r. poz. 459 ze zm.)

KEL - Kodeks Etyki Lekarskiej

k.k. - ustawa z 6.6.1997 r. – Kodeks karny (tekst jedn. Dz.U. z 2016 r. poz. 1137 ze zm.)

Konstytucja RP - Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej z 2.4.1997 r. (Dz.U. Nr 78, poz. 483 ze zm.)

k.p.a. – ustawa z 14.6.1960 r. – Kodeks postępowania administracyjnego (tekst jedn. Dz.U. z 2017 r. poz. 1257)

k.p.c. – ustawa z 17.11.1964 r. – Kodeks postępowania cywilnego (tekst jedn. Dz.U. z 2016 r. poz. 1822 ze zm.)

k.p.k. – ustawa z 6.6.1997 r. – Kodeks postępowania karnego (tekst jedn. Dz.U. z 2017 r. poz. 1904)

KPP – Karta Praw Podstawowych Unii Europejskiej z 7.6.2016 r. (Dz.Urz. UE C Nr 202, s. 389)

k.r.o. – ustawa z 25.2.1964 r. – Kodeks rodzinny i opiekuńczy (tekst jedn. Dz.U. z 2017 r. poz. 682)

MPPGSiK – Międzynarodowy Pakt Praw Gospodarczych, Społecznych i Kulturalnych otwarty do podpisu w Nowym Jorku 19.12.1966 r. (Dz.U. 1977 Nr 38, poz. 169)

MPPOiP – Międzynarodowy Pakt Praw Obywatelskich i Politycznych otwarty do podpisu w Nowym Jorku 19.12.1966 r. (Dz.U. z 1977 r. Nr 38, poz. 167)

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NSA – Naczelny Sąd Administracyjny

NZOZ – niepubliczny zakład opieki zdrowotnej

PDPC – Powszechna Deklaracja Praw Człowieka uchwalona przez Zgromadzenie Ogólne ONZ 10.12.1948 r. (rezolucja 217/III A)

Prezes NFZ – Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia

Prezes RM – Prezes Rady Ministrów

PrFarm – ustawa z 6.9.2001 r. – Prawo farmaceutyczne (tekst jedn. Dz.U. z 2016 r. poz. 2142 ze zm.)

PrPacjRPPU – ustawa z 6.11.2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (tekst jedn. Dz.U. z 2017 r. poz. 1318 ze zm.)

PrWłPrzem – ustawa z 30.6.2000 r. – Prawo własności przemysłowej (tekst jedn. Dz.U. z 2017 r. poz. 776)

SA – sąd apelacyjny

SN – Sąd Najwyższy

ŚOZŚrPubU – ustawa z 27.8.2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tekst jedn. Dz.U. z 2016 r. poz. 1793 ze zm.)



TK – Trybunał Konstytucyjny

TSUE – Trybunał Sprawiedliwości Unii Europejskiej

TSWE – Trybunał Sprawiedliwości Wspólnot Europejskich

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

WSA – wojewódzki sąd administracyjny

WyrobMedU – ustawa z 20.5.2010 r. o wyrobach medycznych (tekst jedn. Dz.U. z 2017 r. poz. 211 ze zm.)

ZawLekU – ustawa z 5.12.1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (tekst jedn. Dz.U. z 2017 r. poz. 125 ze zm.)

ZOZ – zakład opieki zdrowotnej

## Wstęp

Podjęcie przez lekarza decyzji dotyczącej sposobu terapii pacjenta wymaga przede wszystkim kompetencji z zakresu medycyny oraz zasad deontologii zawodowej. Dla zapewnienia realizacji praw pacjenta niezbędne jest również uwzględnienie przez lekarza obowiązujących przepisów prawa. Zastosowanie się do nich konieczne jest dla zapewnienia bezpieczeństwa prawnego lekarza, aby nie narażał się on na odpowiedzialność zawodową, cywilną lub nawet karną. Lekarze powinni zatem dysponować wiedzą na temat obowiązującego prawa. Jest to zadanie utrudnione z uwagi na złożoność regulacji prawnych odnoszących się do różnych aspektów aktywności podmiotów działających w ochronie zdrowia oraz wielość i różnorodność aktów prawnych w tej dziedzinie.

W państwach demokratycznych przyjmuje się domniemanie powszechnej znajomości prawa. Obowiązywanie tego domniemania uzasadniane jest powszechnie stosowaną praktyką oficjalnej promulgacji aktów prawnych w dzienniku urzędowym [1]. Norma zawarta w art. 83 Konstytucji RP statuuje powszechny obowiązek przestrzegania prawa Rzeczypospolitej Polskiej. Obowiązek przestrzegania prawa Rzeczypospolitej Polskiej ma charakter powszechny i dotyczy wszystkich osób fizycznych, osób prawnych oraz jednostek organizacyjnych niemających osobowości prawnej. Obowiązek przestrzegania prawa obejmuje wszystkie podmioty znajdujące się pod władzą Rzeczypospolitej Polskiej, czyli wszystkich, którzy przebywają na terenie państwa polskiego, a nadto obywateli polskich również w czasie pobytu za granicą [2]. Jak wskazuje się w literaturze przedmiotu, prawo jest szczególnym porządkiem społecznym, który jest tworzony i chroniony w sposób zinstytucjonalizowany. Poszanowanie tego porządku społecznego, polegające na przestrzeganiu norm prawnych ma pozwolić na zapewnienie bezpieczeństwa prawnego jednostki oraz pewności działania organów władzy publicznej [1]. Istotną z punktu widzenia jednostki konsekwencją zasady przestrzegania prawa, jest możliwość podejmowania decyzji o swoim postępowaniu w oparciu m.in. o pełną znajomość przesłanek działania organów państwowych oraz konsekwencji prawnych, jakie działania jednostki mogą pociągnąć za sobą. Wskazuje się, że jednostka powinna mieć możliwość określenia konsekwencji poszczególnych zachowań i zdarzeń na gruncie obowiązującego w danym momencie stanu prawnego [1].

Możliwość określenia konsekwencji prawnych danych czynów wymaga jasności przepisów prawnych. Zgodnie ze stanowiskiem Trybunału Konstytucyjnego przedstawionym w wyroku z dnia 28 października 2009 r. „*przez precyzyjność regulacji prawnej należy rozumieć możliwość dekodowania z przepisów jednoznacznych norm prawnych (a także ich konsekwencji) za pomocą reguł interpretacji przyjmowanych na gruncie określonej kultury prawnej (...). Jasność przepisu gwarantować ma jego komunikatywność względem adresatów. Innymi słowy, chodzi o zrozumiałość przepisu na gruncie języka powszechnego. Wymóg jasności oznacza nakaz tworzenia przepisów zrozumiałych dla ich adresatów, którzy od racjonalnego prawodawcy mają prawo oczekiwać stanowienia norm niebudzących wątpliwości co do nakładanych obowiązków lub przyznawanych praw. Niejasność przepisu w praktyce oznacza niepewność sytuacji prawnej adresata normy i pozostawienie jej ukształtowania organom stosującym prawo*” [3].

Przepisy prawa regulujące działania podmiotów działających w ochronie zdrowia nie zawsze są jasne. Dotyczy to m.in. przepisów dotyczących stosowania nowoczesnych metod terapii i prowadzenia badań naukowych z udziałem pacjentów. Pewna niejasność przepisów w tym zakresie jest spowodowana wieloma czynnikami. Przede wszystkim, prawo zawsze będzie pozostawało niejako w tyle za medycyną w odniesieniu do nowych sposobów terapii, które z reguły są dopiero następnie regulowane prawnie. Niedopuszczalne jest kazuistyczne opisanie tego co w medycynie jest dozwolone, takie bowiem podejście powodowałoby istotne ryzyko zatrzymania rozwoju nauk medycznych czy wręcz paraliżu terapeutycznego.

Zadaniem ustawodawcy jest zatem wprowadzenie takich ogólnych ram stosowania nowoczesnej terapii, które zagwarantują możliwie najwyższe bezpieczeństwo pacjenta. Jednocześnie ustawodawca musi liczyć się z tym, że prowadzenie terapii metodami nie do końca sprawdzonymi, metodami eksperymentalnymi wiąże się z podwyższonym ryzykiem dla zdrowia pacjenta. Niezbędne jest zatem stworzenie takich ram prawnych stosowania eksperymentalnego leczenia i prowadzenia badań z udziałem pacjentów, aby nie wiązały one się z nadmiernym ryzykiem prawnym dla lekarzy. Lekarze powinni bowiem być zachęceni do prowadzenia terapii nowoczesnych, przy zachowaniu rozsądnych wymogów bezpieczeństwa pacjentów i nie powinni obawiać się tego, że stosowanie takiej terapii narazi ich na nadmierne ryzyko.

Na styku medycyny i prawa daje się zauważyć pewien problem związany ze stosowanym przez dwie grupy zawodowe językiem. Obie dziedziny, prawo i medycyna, posługują się hermetycznym językiem specjalistycznym. Przepisy prawne regulujące sytuację podmiotów działających w ochronie zdrowia są nadmiernie skomplikowane a przez to niezrozumiałe dla osób je stosujących, w szczególności niemających wykształcenia prawniczego. W odniesieniu do eksperymentów leczniczych zauważalny jest albo brak lub niedostatek regulacji prawnych albo bardzo szeroka, wielostopniowa regulacja. Wydaje się, że zarówno niedomiar regulacji, jak i jej nadmiar powodują, że określenie zakresu obowiązków lekarza stosującego metody eksperymentalne wymaga szeregu zabiegów interpretacyjnych. W konsekwencji lekarze mogą mieć problemy z ustaleniem jakie obowiązki prawne spoczywają na nich w związku z terapiami eksperymentalnymi.

Regulacje prawne dotyczące stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz badań klinicznych budzą pewne wątpliwości interpretacyjne, przy czym źródła tych wątpliwości są odmienne w odniesieniu do obu wskazanych wyżej instytucji.

Stosowanie produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi pozostaje w zasadzie nieuregulowane zarówno przez ustawodawcę krajowego, jak i przez ustawodawcę unijnego. Brak regulacji lub szcążkowe regulacje odnoszące się do wybranych aspektów pozarejestrowego stosowania produktów leczniczych powodują niejasności interpretacyjne utrudniające ustalenie zakresu obowiązków lekarza stosującego tę metodę leczenia. Należy zauważyć, że zarówno w orzecznictwie unijnym, jak i krajowym przesądzona jest kwestia dopuszczalności leczenia z wykorzystaniem leków poza zakresem ich rejestracji. Z drugiej strony jednak, brak regulacji prawnych odnoszących się zastosowania produktów leczniczych *off-label* powoduje kontrowersje w zakresie tego czy winna ona zaliczać się do eksperymentów leczniczych, czy też stanowi normalną praktykę leczniczą. Rozważania te nie mają charakteru czysto teoretycznego. Kwalifikacja prawna sposobu leczenia jako eksperymentu leczniczego ma bowiem wpływ na obowiązki lekarza przed przystąpieniem do sposobu leczenia, a ich ewentualne niedopełnienie może mieć wpływ na odpowiedzialność prawną lekarza.

Z kolei badania kliniczne są dziedziną szczegółowo regulowaną zwłaszcza na poziomie prawa unijnego. Duże zmiany w zakresie regulacji unijnych wprowadziło

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylecia dyrektywy 2001/20/WE. Rozporządzenie zmieniło definicję badania klinicznego poprzez wprowadzenie szerszego pojęcia „badania biomedycznego”. Wyróżniono nadto pojęcia „badanie kliniczne”, „badania kliniczne o niskim stopniu interwencji” oraz „badanie nieinterwencyjne”. Definicje poszczególnych typów badań biomedycznych zawierają nieostre pojęcia. Ponadto, równoległe do regulacji unijnych funkcjonują regulacje krajowe zawierające definicje inne niż zawarte w rozporządzeniu. Obecnie trwają prace nad wprowadzeniem nowych przepisów krajowych dotyczących badań klinicznych dostosowanych do rozporządzenia. Powyższe okoliczności powodują, że proces kwalifikacji do określonego typu badania może być niełatwy.

Problemy interpretacyjne wiążą się z problemami wynikającymi z koniecznością prawnej oceny stanów faktycznych z zakresu medycyny. Sądy nie mają kompetencji do dokonania kwalifikacji określonego leczenia jako prawidłowego, błędnego, eksperymentalnego lub odpowiadającego aktualnej wiedzy medycznej. Kwalifikacja taka wymaga bowiem wiadomości specjalnych. W procesach sądowych powoduje to konieczność skorzystania z opinii biegłego sądowego. Większy problem jednak wiąże się z dokonywaniem takiej oceny poza procesem sądowym, a w szczególności z dokonywaniem oceny prawnej planowanego leczenia pod kątem, m.in. jego kwalifikacji jako eksperymentu medycznego.

W tym zakresie lekarze są niejako zostawieni sami sobie, co w połączeniu z niejasnym systemem definicji oraz pluralizmem źródeł prawa powoduje wzrost ryzyka prawnego lekarza. Zapewne łatwiejsza jest sytuacja prawna lekarzy prowadzących badania kliniczne sponsorowane przez firmy farmaceutyczne, którzy mają dostęp do pomocy prawników obsługujących dane badanie kliniczne a z większymi trudnościami muszą liczyć się lekarze prowadzący własne badania naukowe, biorący udział w badaniach niesponsorowanych czy stosujący produkty lecznicze poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Kolejną kwestią budzącą wątpliwości w związku z innowacyjnymi procedurami medycznymi jest kwestia świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu klinicznym lub na leczenie o charakterze eksperymentalnym, w tym pozarejestrowe zastosowanie produktów leczniczych. Wydaje się, że prawnicy pozostawiają kwestię

oceny czy zgoda była udzielona świadomie w dużej mierze opiniom lekarzy. Jest to sytuacja o tyle zrozumiała, że to lekarze są kompetentni do oceny stanu psychicznego osoby wyrażającej świadomą zgodę. Ponadto prawnicy nie są kompetentni do ustalenia zakresu informacji, które winny być przekazane pacjentowi, aby mógł on świadomie podjąć decyzję o wyrażeniu zgody na udział w określonej procedurze. Może to powodować sytuacje, w których decyzje lekarzy co do zakresu informowania pacjenta są arbitralne i niekoniecznie uwzględniające prawo pacjenta do informacji.

Struktura pracy obejmuje wstęp, przedstawienie celów pracy oraz metod badawczych, prezentację wyników podzieloną na cztery rozdziały, dyskusję oraz wnioski.

W zakresie prezentacji wyników, w rozdziale pierwszym przedstawiono pojęcie i rodzaje eksperymentów medycznych, ewolucję regulacji prawnych, dotyczących eksperymentów medycznych oraz przedstawiono pojęcia badań klinicznych i pozarejestrowego zastosowania produktów leczniczych. Rozdział pierwszy zawiera także zarys regulacji eksperymentów medycznych w prawie krajowym, unijnym i międzynarodowym oraz omówienie aspektów deontologicznych prowadzenia eksperymentów medycznych. W rozdziale drugim poddane analizie zostały prawne zasady dopuszczalności innowacyjnego leczenia pacjentów, w tym regulacje prawne dotyczące badań klinicznych w prawie unijnym oraz krajowym, jak również wpływ ustawodawstwa unijnego na ustawodawstwo krajowe. W rozdziale tym omówiono ponadto kompetencje organów kontrolnych w procesie przeprowadzania badań klinicznych.

Rozdział trzeci obejmuje zagadnienia zakresu, celu i dopuszczalności badań klinicznych ze szczególnym uwzględnieniem kwestii świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym. Ponadto przedstawione zostały rodzaje badań klinicznych i omówione ewentualne szczególne unormowania odnoszące się do poszczególnych rodzajów badań. W rozdziale tym poruszono również kwestie umów dotyczących prowadzenia badań klinicznych z uwzględnieniem aspektów prawa prywatnego międzynarodowego oraz przedstawiono zasady odpowiedzialności cywilnej za szkody wyrządzone w związku z prowadzeniem badania klinicznego oraz zasady ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora. W rozdziale tym przedstawiono również wyniki badań w zakresie badań klinicznych z uwzględnieniem

badan ankietowych, jak i informacji przekazanych przez organy administracji i komisje bioetyczne.

Rozdział czwarty dotyczy stosowania produktów leczniczych *off-label* a przedstawiono w nim ogólne zasady stosowania produktów leczniczych oraz kwestie dopuszczalności pozarejestacyjnego zastosowania produktów leczniczych. Analizie poddano aspekty administracyjnoprawne, w tym wpływ decyzji o refundacji na kwalifikację prawną zastosowania leku *off-label*, poszczególne przypadki zastosowania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz relacje pomiędzy zastosowaniem produktów leczniczych *off-label* a badaniami klinicznymi. W rozdziale tym podjęto próbę kwalifikacji prawnej leczenia *off-label* jako eksperymentu medycznego z uwzględnieniem przesłanek zastosowania oraz przedstawiono wyniki badan w zakresie stosowania produktów leczniczych *off-label* z uwzględnieniem badan ankietowych, jak i informacji przekazanych przez organy administracji i komisje bioetyczne.

Dyskusja obejmuje ocenę funkcjonowania obowiązujących regulacji prawnych oraz potrzeby zmian legislacyjnych, Przedstawiono w niej podsumowanie wyników badan, w tym w szczególności kwestię znajomości przepisów dotyczących badan klinicznych oraz pozarejestrowego zastosowania produktów leczniczych wśród lekarzy. Ponadto zaprezentowana została ocena funkcjonowania obowiązujących regulacji prawnych oraz potrzeby zmian legislacyjnych.

Praca uwzględnia stan prawny obowiązujący w dniu 28 lutego 2021 r.

Nie budzi wątpliwości, że w literaturze przedmiotu jest szereg opracowań dotyczących prawa medycznego, w tym dotyczących badan klinicznych. Istnieją również prace odnoszące się do pozarejestrowego stosowania produktów leczniczych. Nie sposób pominąć, że w ostatnich latach powstaje System Prawa Medycznego, czyli sześciotomowe dzieło kompleksowo omawiające cały polski system prawa medycznego i obejmujące dogłębną analizę zagadnień tej gałęzi prawa. Istniejące publikacje koncentrują się w większości na prawnych aspektach badanych instytucji, jakkolwiek zawierają również pewne wskazówki praktyczne. Z drugiej strony spectrum są publikacje, których autorami są lekarze, a ich przedmiotem są medyczne aspekty stosowania leczenia *off-label* oraz badan klinicznych. Można zauważyć, że perspektywa prawników i lekarzy znacząco się różni. Dobitną ilustracją tej różnicy perspektyw są, w mojej ocenie, kontrastujące ze sobą tytuły publikacji w zakresie

stosowania leków *off-label*. Na szczególną uwagę w tym zakresie zasługują tytuły „*Przeciwdziałanie off-label use w prawie europejskim, zarys wybranych problemów*” [4] oraz „*Przechadzki po polu minowym – uwagi dotyczące stosowania leków niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego*” [5]. Pierwsza publikacja przedstawia perspektywę prawnika, druga – lekarza. Wydaje się, że korzystne dla praktyki byłoby pewne zbliżenie perspektyw lekarzy i prawników odnoszące się do regulacji prawnych szeroko rozumianego prawa medycznego. Z perspektywy prawnika dostrzegalna jest tendencja prawodawcy do nadmiernie szczegółowych regulacji w zakresie medycyny przy jednoczesnym istnieniu pewnych luk w prawie. Luki prawne sprawiają, że działania lekarzy w obszarach pozbawionych szczegółowego unormowania budzą pewną nieufność prawników. Jednocześnie lekarze chcą i są zobowiązani do pomagania swoim pacjentom zgodnie ze swoim doświadczeniem klinicznym i aktualnym stanem wiedzy medycznej. Nadmierna regulacja z kolei powodują konieczność czasochłonnego zapoznania się z nimi. W konsekwencji lekarze funkcjonują w znacznej niepewności prawnej, z którą wiąże się ryzyko odpowiedzialności lekarzy, którzy muszą podejmować decyzję pod presją czasu. Wydaje się, że możliwe są rozwiązania pozwalające na zbliżenie perspektyw prawników i lekarzy.



## Cele pracy

W szpitalach na terenie Polski prowadzonych jest szereg badań naukowych, w tym badań inwazyjnych. Prowadzone są również badania nieinwazyjne obejmujące badania ankietowe. Pewna część prowadzonych badań ma charakter eksperymentów medycznych, leczniczych lub badawczych. Niektóre badania należy zakwalifikować jako badania kliniczne, zarówno sponsorowane, jak i niekomercyjne. Ponadto, prowadzone są procedury terapeutyczne, które mogą być kwalifikowane jako eksperymenty medyczne. Wymogi formalne dotyczące prowadzenia badań różnych kategorii są odmienne. Niejednokrotnie kwalifikacja prawna badania lub stosowanej procedury medycznej może być niełatwa, ponieważ podstawy prawne umożliwiające kwalifikację poszczególnych badań lub procedur zawarte są w aktach prawnych różnej rangi, które ulegają licznym zmianom. Nie bez znaczenia jest okoliczność, że regulacje dotyczące prowadzenia badań naukowych z zakresu medycyny, zawarte są zarówno w aktach prawa unijnego, jak i prawa krajowego oraz aktach normatywnych regulujących etyczne zasady wykonywania zawodu lekarza. W praktyce można zaobserwować znaczne wątpliwości lekarzy, dotyczące tego czy prowadzone przez nich procedury są eksperymentami medycznymi oraz jakie wymogi znajdują zastosowanie do ich zgodnego z prawem przeprowadzenia, zwłaszcza w związku ze zmieniającym się stanem prawnym. Wobec powyższych wątpliwości uzasadnione wydaje się zbadanie stanu wiedzy lekarzy w zakresie wymogów legalnego prowadzenia innowacyjnych badań naukowych i procedur leczniczych, w tym w szczególności badań klinicznych oraz pozarejestrowego stosowania produktów leczniczych. Jest to uzasadnione w uwagi na skomplikowany stan prawny oraz wielość źródeł prawa w tym zakresie.

Celem niniejszej pracy jest analiza stanu prawnego w oparciu, a następnie zbadanie, na ile regulacje prawne odnoszące się do badań klinicznych oraz pozarejestrowego stosowania leków są lekarzom znane, na ile są one oceniane przez nich jako skomplikowane lub nienastręczające istotnych problemów w stosowaniu i wreszcie czy są one stosowane w praktyce. Przedmiotem badań jest w szczególności analiza obowiązującego stanu prawnego oraz praktyka stosowania regulacji prawnych odnoszących się do badań klinicznych oraz stosowania leków *off-label* przez lekarzy. W tym zakresie badany odpowiedzi wymagały następujące pytania badawcze:

1. Czy i w jakim stopniu unormowania prawne dotyczące prowadzenia badań klinicznych oraz pozarejestryjnego stosowania produktów leczniczych są wystarczające i zrozumiałe bądź nie dla lekarzy?
2. Czy i jakie trudności napotyka stosowanie unormowań prawnych dotyczących prowadzenia badań klinicznych w praktyce, co poza treścią przepisów wpływa na te trudności? Na ile trudności te utrudniają udzielanie świadczeń medycznych w sposób zgodny z przepisami prawa?
3. Czy i w jakim stopniu lekarze w praktyce stosują się do przepisów prawnych, regulujących prowadzenie badań klinicznych, w tym w szczególności przepisów regulujących kwestie świadomej zgody uczestnika badań na udział w badaniu oraz udzielenia informacji potencjalnemu uczestnikowi badań?
4. Czy i w jakim stopniu lekarze w praktyce stosują się do przepisów prawnych, regulujących stosowanie produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi, w tym w szczególności przepisów regulujących kwestie świadomej zgody pacjenta na leczenie oraz udzielenia informacji pacjentowi oraz zasięgnięcia opinii komisji bioetycznych?
5. Jakie zmiany legislacyjne lub organizacyjne ułatwiłyby prowadzenie praktyki zgodnie z regulacjami prawnymi?

## Metody Badawcze:

Celem pracy jest przedstawienie rozwiązań prawnych obowiązujących w zakresie badań klinicznych i stosowania produktów leczniczych *off-label* oraz praktyki stosowania tych instytucji w Polsce, jak również wskazanie ewentualnych zmian organizacyjnych oraz postulatów *de lege ferenda*, które mogłyby usprawnić praktykę. Podjęta została próba określenia na ile obowiązujące regulacje prawne są stosowane w praktyce, które aspekty regulacji prawnych powodują najistotniejsze problemy oraz jakie działania ustawodawcze lub organizacyjne mogą zostać podjęte w celu ułatwienia prowadzenia praktyki w zgodzie z przepisami prawnymi a w konsekwencji zwiększenia bezpieczeństwa prawnego lekarzy i pacjentów.

Cel pracy zdeterminował wybór metod i narzędzi badawczych [6] [7]. Przedstawienie obowiązującego stanu prawnego wymaga analizy materiału normatywnego odnoszącego się do prezentowanej tematyki. Analiza materiału normatywnego polega na rozpoznaniu i wyjaśnieniu poszczególnych norm zawartych w tym materiale, przy czym istotna część badań dotyczyła charakterystyki zamierzonych i osiągniętych skutków oddziaływania poszczególnych norm i instytucji prawnych na życie społeczne [8].

Szerokie zastosowanie znalazła metoda instytucjonalno-prawna polegająca na analizie norm prawnych związanych z zakreślonym tematem pracy problematyką [7]. Kolejną zastosowaną metodą, w szczególności w tematyce badań klinicznych, była metoda historyczno-prawna, która pozwoliła na przedstawienie ewolucji regulacji prawnych odnoszących się do badań klinicznych. Trzecią wykorzystaną metodą była metoda prawnoporównawcza zwana również komparatystyczną, która polega na wykrywaniu podobieństw i różnic między instytucjami, procesami i systemami.

W zakresie badania praktyki lekarzy zastosowaną metodą badawczą były badania ankietowe [8]. Część badań ankietowych prowadzona była w postaci ankiet bezpośrednich, a część była przesyłana za pomocą korespondencji elektronicznej. W przypadkach, w których ankietę przeprowadzana była bezpośrednio była ona łączona z wywiadem ustnym, indywidualnym lub zbiorowym. Zastosowanie wywiadu pozwoliło na uzupełnienie wyników ankiety o szersze, swobodne wypowiedzi lekarzy

dotyczące analizowanej materii [7, 8]. Badaniem objęta została także praktyka organów administracji państwowej oraz komisji bioetycznej. Informacje od tych podmiotów uzyskiwane były z publicznie dostępnych dokumentów tj. raporty oraz informacji, o których przekazanie wnioskowano w trybie dostępu do informacji publicznej.

Przystępując do pracy założono, że badania będą wykonane w wybranych szpitalach w Polsce i obejmą wybrane szpitale. Założenie to zweryfikowane zostało poprzez uwarunkowanie udziału w ankiecie przez zdecydowaną większość lekarzy z zachowaniem anonimowości. Założyli przy tym, że wskazanie specjalizacji i stażu zawodowego oraz szpitala, w którym pracują wystarczy do pełnej identyfikacji.

Badania zostały przeprowadzone przy użyciu ankiety obejmującej 33 pytania. Część pytań miała charakter zamknięty, nieliczne miały charakter otwarty, przy czym ankietowani byli proszeni o zgłaszanie uwag do wszystkich pytań. Pytania dotyczyły stażu zawodowego ankietowanego, miejsca wykonywanej pracy, z rozróżnieniem na pracę w szpitalu i pracę ambulatoryjną. Ankietowani byli nadto pytani czy wykonywali pracę w szpitalu klinicznym, co wynikało z przyjętej hipotezy, że znajomość wymogów, dotyczących prowadzenia innowacyjnych badań naukowych i procedur leczniczych może być wyższa wśród osób wykonujących pracę w szpitalach klinicznych. Objęcie ankietą pracy wykonywanej ambulatoryjnie było wynikiem założenia, że w ramach tej praktyki wykonywana jest część badań klinicznych oraz ma miejsce pozarejestrowe stosowanie produktów leczniczych.

Kolejne pytania dotyczyły uczestnictwa ankietowanych w badaniach naukowych z udziałem pacjentów oraz w badaniach klinicznych (komercyjnych i niekomercyjnych), liczby badań, roli pełnionej w badaniach oraz umów dotyczących prowadzenia badania klinicznego i protokołu badawczego oraz procesu uzyskiwania opinii komisji bioetycznej.

Pytania dotyczyły również procesu uzyskiwania świadomej zgody od pacjentów, przejrzystości regulacji prawnych w tym zakresie oraz jej zrozumiałości dla pacjentów. Ankieta obejmowała nadto pytania, dotyczące stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi, informowania pacjenta o takim stosowaniu, uzyskiwania zgody pacjenta oraz opinii komisji bioetycznej.

Badania zostały przeprowadzone wśród lekarzy chętnych do wypełnienia ankiet z różnych miejscowości, przy czym miejsce wykonywania zawodu nie zostało wskazane w ankiecie. Badaniem ankietowym zostali objęci lekarze różnych specjalizacji oraz lekarze bez specjalizacji. Badanie objęło lekarzy łączących praktykę zawodową z pracą naukową oraz lekarzy zajmujących się wyłącznie praktyką. Ankietowani odpowiedzieli na pytania dotyczące miejsca wykonywania działalności zawodowej poprzez wskazanie rodzaju placówki, w której praktykują. Pytanie dotyczące miejsca zatrudnienia było pytaniem zamkniętym, a ankietowani dokonywali wyboru spośród trzech odpowiedzi (szpital kliniczny, szpital inny niż kliniczny, praktyka ambulatoryjna). Ankietowani mogli zaznaczyć więcej niż jedną odpowiedź.

Do części analizowanych dokumentów uzyskano dostęp na podstawie ustawy o dostępie do informacji publicznej [9]. W tym trybie zwrócono się do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Agencji Badań Medycznych, Ministerstwa Zdrowia oraz do działających na terenie Polski komisji bioetycznych z wnioskiem o udostępnienie danych.

Prezes Urzędu, w odpowiedzi na zapytanie, złożone na podstawie ustawy o dostępie do informacji publicznej, przekazał dane dotyczące liczby złożonych wniosków o pozwolenie na prowadzenie badań klinicznych, liczby odmów oraz przyczyn odmowy. Pomimo złożenia wniosku do Prezesa Urzędu, nie udostępnił on kopii decyzji odmownych, wydanych w latach 2015-2019 wraz z uzasadnieniem, wskazując na ich archiwizację i niemożność przekazania.

Na podstawie ustawy o dostępie do informacji publicznej zwrócono się również do działających na terenie Polski komisji bioetycznych z wnioskiem o udostępnienie w trybie informacji publicznej danych dotyczących liczby wszelkich złożonych wniosków o opinię Komisji Bioetycznej, o wyrażenie opinii na temat badań naukowych niesponsorowanych, badań klinicznych sponsorowanych oraz zastosowania leku poza wskazaniami, liczby odmów oraz przyczyn odmowy z uwzględnieniem ich formalnego lub merytorycznego charakteru oraz o udostępnienie decyzji odmownych, wydanych w latach 2015-2019 wraz z uzasadnieniem. Informacji udzieliły Komisja Bioetyczna Okręgowej Izby Lekarskiej w Rzeszowie, Komisja Bioetyczna Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach oraz Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu. Niektóre komisje

pozostawiły wniosek bez odpowiedzi, jedna udzieliła decyzji odmownej, wskazując brak interesu publicznego w udzieleniu informacji przetworzonej. Zdarzały się także decyzje odmowne w zakresie przedłożenia zanonimizowanych opinii negatywnych – bez uzasadnienia odmowy w tym zakresie.

Wobec uzyskania informacji o prowadzonych pracach legislacyjnych, działając na podstawie ustawy o dostępie do informacji publicznej zwrócono się do Agencji Badań Medycznych oraz Ministerstwa Zdrowia z wnioskiem o udostępnienie projektu ustawy o badaniach klinicznych produktów leczniczych przekazanego przez Agencję Badań Medycznych Ministrowi Zdrowia. Projekt wraz z uzasadnieniem został udostępniony przez Ministerstwo Zdrowia.

## Prezentacja wyników

### Rozdział I

#### Pojęcie i rodzaje eksperymentów medycznych

##### 1. Eksperyment medyczny a prawa człowieka

Rozwój medycyny, w tym rozwój badań biomedycznych powoduje szereg dylematów, które tradycyjnej medycynie nie były znane. Przewrotowi technicznemu, który dokonał się na przełomie XIX i XX wieku odpowiadała rewolucja w naukach medycznych. W XX w. dokonał się ogromny postęp w terapii chorób zakaźnych, rozszerzony został zakres badań nad nowymi lekami oraz stworzono tysiące nowych leków. W procesie leczenia używanych jest coraz więcej substancji, produkty lecznicze dostępne na rynku są poddawane zmianom, a do obrotu dopuszczane są produkty nowe. Tylko na obszarze Polski, w 2017 roku do Urzędu wpłynęło łącznie 17 031 wniosków w sprawach dotyczących produktów leczniczych, z czego 13 591 wniosków dotyczyło zmian porejestracyjnych, a 825 było wnioskami o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego [10]. W 2018 roku do Prezesa Urzędu wpłynęło 527 wniosków o rozpoczęcie badania klinicznego produktu leczniczego – 527. Wśród badań, których dotyczyły wnioski o rozpoczęcie badania klinicznego produktu leczniczego złożonych w 2018 roku przeważały badania III fazy (około 57 %) oraz badania II fazy (32%). Badania I i IV fazy stanowiły odpowiednio 7,5% i 3,5 %. Wśród złożonych w 2018 roku wniosków rozpoczęcie badań klinicznych największą grupę stanowią wnioski o rozpoczęcie badań prowadzonych w onkologii – 29%. Inne obszary medycyny, w których w 2018 zarejestrowano najwięcej badań klinicznych to: neurologia (11%), dermatologia (8,5%), gastroenterologia (7%), kardiologia (5%), reumatologia (4%), choroby płuc (5%), diabetologia (3,5%), nefrologia (3%), psychiatria (4%), ginekologia (2%), okulistyka (2%). Badania prowadzone z udziałem populacji pediatrycznej stanowiły ok. 6,5% badań klinicznych. Raport roczny Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych za rok 2019 wskazuje wyraźny wzrost liczby wniosków o rozpoczęcie badania klinicznego. W 2019 roku zostało złożonych 514 wniosków o rozpoczęcie badania klinicznego produktu leczniczego. Większość wniosków dotyczyła badań klinicznych III fazy (około 52%) i II fazy (32%). Najwięcej badań klinicznych (ponad

27%) dotyczyło produktów leczniczych stosowanych w onkologii. W 2019 roku do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych wpisano 603 badania kliniczne, co stanowi rekordową liczbę badań klinicznych zarejestrowanych w ciągu roku w historii Urzędu [11].

Niezwykle dynamiczny rozwój produktów leczniczych jest konsekwencją ciągłych procesów badawczych, w tym eksperymentów z udziałem ludzi.

Dla dalszych rozważań niezbędne jest ustalenie zakresu znaczeniowego pojęcia eksperyment medyczny, mając na uwadze, że instytucja ta jest przedmiotem szeregu regulacji normatywnych, w tym prawnych na poziomie międzynarodowym, unijnym i krajowym. Odwołując się do reguł znaczeniowych języka powszechnego, przyjmując należy, że eksperyment to próba, zwłaszcza przeprowadzana po raz pierwszy; realizacja nowatorskiego pomysłu lub doświadczenie naukowe przeprowadzone w celu zbadania jakiegoś zjawiska. Eksperyment stanowi zatem pionierskie podejście do danej kwestii, z zastosowaniem nowatorskich metod. Proces odkrywczy z reguły wiąże się z podjęciem pewnego ryzyka. Badania naukowe, zwłaszcza w dziedzinie medycyny, wiążą się z istotnymi ryzykami, wśród których najważniejsze dotyczą szkód na zdrowiu i życiu uczestników badań. W konsekwencji, badania naukowe mogą stać w kolizji z podstawowymi prawami uczestników badań. Jak wskazuje się w literaturze istnieje tendencja do normatywizacji praw człowieka rozumianych jako przyrodzone i niezbywalne prawa każdej jednostki ludzkiej zarówno w ustawodawstwach krajowych, jak i na gruncie międzynarodowym. Zauważalna jest nadto rozbudowa specjalnych *„organów i instytucji zajmujących się ich promocją i ochroną, ale także w zmianie sposobu myślenia o poszczególnych gałęziach prawa pozytywnego przez uwzględnienie w nich wyznaczonego tymi prawami statusu jednostki ludzkiej”* [12].

Nie budzi zatem wątpliwości, że istnieje konieczność istnienia regulacji prawnych nie tylko na poziomie krajowym, ale również na poziomie międzynarodowym. Niezbędne stało się bowiem wypracowanie na płaszczyźnie międzynarodowej instrumentów prawnych o powszechnym charakterze, które umożliwią ustanowienie wspólnych standardów prawnych. Konieczność ta wynika zarówno z postulatu zapewnienia maksymalnego bezpieczeństwa uczestnikom badań, jak również z postulatu udostępnienia korzyści płynących z nowych odkryć w dziedzinie biomedycyny możliwie najszerszemu kręgowi osób. Ściśle praktycznym



powodem konieczności wprowadzenia regulacji międzynarodowych jest zwiększająca się ilość badań wielośrodkowych prowadzonych równoległe w wielu krajach. W konsekwencji niezbędne jest stworzenie procedur, które pozwolą na sprawny przepływ informacji i szerokie wykorzystanie wiedzy [13].

Dopuszczalność eksperymentów medycznych musi być oceniana przez pryzmat praw podstawowych, ze szczególnym uwzględnieniem godności ludzkiej oraz zasady prymatu dobra jednostki – uczestnika badań – nad interesami nauki i społeczeństwa. W prawie polskim zasadnicze znaczenie dla praw pacjenta ma art. 39 Konstytucji RP, zgodnie z którym nikt nie może być poddany eksperymentom naukowym, w tym medycznym, bez dobrowolnie wyrażonej zgody. Regulacja ta jest nieczęsto spotykana w ustawach zasadniczych. Oprócz Konstytucji RP, analogiczne postanowienia zawarte są np. w art. 21 konstytucji Litwy z 25 października 1992 r. i w § 18 konstytucji Estonii z 28 czerwca 1992 r. Brak szczegółowej regulacji dotyczących eksperymentów medycznych w ustawach zasadniczych innych państw nie oznacza dowolności w tym zakresie. Można przyjąć, że zakaz ten zawiera się w sformułowaniach konstytucyjnych, gwarantujących np. „*psychiczną i fizyczną integralność*” (art. 22 konstytucji Rumunii) lub „*nietykalność*” (art. 10 konstytucji Szwajcarii) [14].

Trybunał Konstytucyjny w sentencji uchwały z dnia 17 marca 1993 r. [15] stwierdził, że eksperyment biomedyczny na człowieku, niemający charakteru leczniczego, dokonany bez osobiście wyrażonej zgody osoby poddanej temu eksperymentowi nie jest prawnie dopuszczalny. W uzasadnieniu orzeczenia, TK wskazał, że ustalenie granic dopuszczalnego eksperymentu na człowieku, polega na ustaleniu granic okoliczności wyłączających bezprawność zachowań, naruszających prawnie chronione dobra uczestnika eksperymentu. Poza tak wyznaczonymi granicami, eksperymenty medyczne na ludziach są bezprawne. TK podkreślił, że bezwzględnym warunkiem legalności eksperymentu badawczego, dokonanego na człowieku, jest udzielenie przez osobę, na której dokonuje się eksperyment, zgody na uczestniczenie w takim właśnie eksperymencie. TK wyjaśnił, że dopuszczenie eksperymentu badawczego bez zgody osoby, na której eksperyment jest dokonywany, narusza zasadę demokratycznego państwa prawa poprzez pogwałcenie godności człowieka sprowadzonego w takim przypadku do roli obiektu doświadczalnego. Przeprowadzenie eksperymentu badawczego zagrażającego dobrom prawnie

chronionym jednostki, na której eksperyment jest dokonywany, może być w świetle określonych warunków dopuszczalne z uwagi na spodziewane korzyści z przeprowadzonego eksperymentu dla wzbogacenia wiedzy. Nie może być jednak nigdy w takim przypadku naruszona wolność biorącego udział w eksperymencie. Osoby, które nie są zdolne do swobodnego podejmowania decyzji i wyrażenia woli nie mogą być przedmiotem eksperymentów badawczych.

Zasada prymatu dobra uczestników eksperymentów medycznych nad interesem nauki lub społeczeństwa jest powszechnie akceptowana i stanowi podstawę regulacji eksperymentów medycznych w prawie międzynarodowym, unijnym i krajowym.

W dziedzinie standaryzacji regulacji prawnych w zakresie medycyny, ogromną rolę odgrywa Światowa Organizacja Zdrowia, która powstała przy Organizacji Narodów Zjednoczonych w latach 1946–1948. Światowa Organizacja Zdrowia jest organizacją międzynarodową, w której członkostwo jest dostępne dla wszystkich państw. Celem organizacji jest osiągnięcie globalnie możliwie najwyższego poziomu zdrowia [16]. Dokument założycielski WHO zawiera definicję zdrowia, która stała się punktem wyjścia dla regulacji prawnych, dotyczących problematyki praw człowieka w zakresie potrzeb zdrowotnych. Definicja ta określa zdrowie jako stan zupełnej pomyślności fizycznej, psychicznej i socjalnej, a nie tylko brak choroby lub inwalidztwa. W dorobku WHO, dostęp do możliwie wysokiego poziomu zdrowia jest określany jako jedno z podstawowych praw każdego człowieka, bez względu na rasę, przynależność polityczną oraz ekonomiczne i społeczne uwarunkowania [17].

Granice prawnej dopuszczalności eksperymentu medycznego w Polsce określone są w szczególności przepisami Konstytucji RP, z ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentyisty oraz ustawy prawo farmaceutyczne, nie bez znaczenia pozostaje też regulacja kodeksu karnego, ustanawiająca kontratyp eksperymentu. W ramach UE, w celu ujednolicenia zasad, dotyczących badań klinicznych na rynku wewnętrznym, wprowadzony został szereg przepisów, zarówno dyrektyw jak i rozporządzeń, regulujących badania kliniczne produktów leczniczych i wyrobów medycznych. Pomimo, iż regulacje te zostały wprowadzone dla ujednolicenia rynku wspólnotowego to ich treść kładzie ogromny nacisk na prawa człowieka – w tym w szczególności – obowiązek uzyskania zgody uczestnika badań, udzielonej po przekazaniu pacjentowi pełnej informacji na temat charakteru i przebiegu eksperymentu. Prawo

międzynarodowe reguluje kwestie ochrony zdrowia raczej na poziomie ogólnym – w ujęciu społecznym – a nie stricte w odniesieniu do eksperymentów medycznych. Prawo do ochrony zdrowia wyraża art. 12 MPPGiSK [18]. Umieszczenie prawa do zdrowia wśród tzw. praw społecznych ma istotne konsekwencje. Wyrażany jest pogląd, że prawa społeczne, w odróżnieniu od praw osobistych i politycznych mają charakter programowy, a jednostka może je egzekwować od państwa w bardzo ograniczonym zakresie, obowiązek państwa jest obowiązkiem starannego działania [19].

W zakresie regulacji praw człowieka, w odniesieniu do eksperymentów medycznych, należy zauważyć, że brak jest regulacji ustanawiających prawo pacjenta do uczestniczenia w takich badaniach i skorelowanego z nim obowiązku państwa do zapewnienia w nich uczestnictwa. Kwestia ta była wielokrotnie przedmiotem rozpoznania Europejskiego Trybunału Praw Człowieka, który stwierdził, że brak stworzenia przez państwo możliwości uczestnictwa w badaniu klinicznym nie stanowi naruszenia prawa. Sprawa dotyczyła odmowy władz bułgarskich w kwestii umożliwienia dziewięciu śmiertelnie chorym na raka pacjentom dostępu do niezatwierdzonego, eksperymentalnego leku przeciwnowotworowego, który nie został dopuszczony do obrotu w żadnym kraju, ale jest dozwolony w niektórych państwach w ramach tzw. procedury „*humanitarne zastosowanie leku*”. Trybunał po raz pierwszy zbadał kwestię dostępu śmiertelnie chorych do niezatwierdzonych leków. Zauważył, że istnieje tendencja wśród krajów europejskich, która pozwala na stosowanie niezatwierdzonych leków w wyjątkowych okolicznościach, jednakże brak jest precyzyjnych zasad, jak należy regulować wykorzystanie takich produktów. W konsekwencji ETPCz stwierdził, że nie doszło do naruszeń [20]. Należy zauważyć, że wyrok nie był jednomyślny i wraz z rozwojem terapii innowacyjnych oraz prawodawstwa w tym zakresie może dojść do zmiany tendencji orzeczniczej.

## **2. Ewolucja regulacji normatywnych dotyczących eksperymentów medycznych**

Rozwój medycyny, który dokonał się w ubiegłym stuleciu spowodował konieczność nadania eksperymentom medycznym bardziej szczegółowych ram prawnych. Regulacje te powinny wykraczać ponad regulację odpowiedzialności

lekarza, w przypadku wadliwego dobrania metody terapeutycznej. Ponadto, niekwestionowana rola eksperymentów medycznych w rozwoju medycyny i wynikającej z niej poprawy leczenia pacjentów, zrodziła dylematy etyczne, a w konsekwencji i prawne. Konieczne stało się rozważenie czy okoliczność ta pozwala na poświęcenie dobra jednostki, poddanej eksperymentowi dla dobra ogółu, jakim jest rozwój medycyny, a jeżeli tak to w jakim stopniu i w jakich przypadkach.

Dyskusja na temat warunków dopuszczalności eksperymentów na ludziach rozpoczęła się stosunkowo niedawno, w drugiej połowie XIX w., przy czym prezentowane poglądy znacząco różniły się między sobą. Część autorów, m.in. L. Oppenheim i C. Stooss [21], negowała dopuszczalność eksperymentów medycznych wskazując, że tak cenne dobra, jakimi są życie i zdrowie człowieka, nie mogą być narażane, a wręcz naruszane dla potrzeb rozwoju nauki. W latach dwudziestych XX w. pojawiły się poglądy, dopuszczające możliwość wykonywania eksperymentów, które mogły być uznane za legalne przy spełnieniu odpowiednich przesłanek [21].

Obecnie właściwie jednomyślnie przyjmuje się dopuszczalność eksperymentów medycznych, natomiast w dalszym ciągu toczy się dyskusja na temat warunków ich prowadzenia. Zauważalna jest tendencja do coraz bardziej szczegółowej regulacji prawnych aspektów prowadzenia eksperymentów medycznych oraz wzmocnienia nadzoru nad ich prowadzeniem. Tendencja ta wydaje się zrozumiała, albowiem historia pokazuje, że eksperymenty medyczne prowadzone bez poszanowania praw uczestnika badań, nie mogą być prawnie ani moralnie akceptowane, niezależnie od ich wkładu w rozwój nauki.

Skrajnie drastyczne przykłady nieakceptowalnych rodzaju eksperymentów medycznych, prowadzonych w okresie II wojny światowej, uświadomiły społeczności międzynarodowej konieczność wprowadzenia regulacji prawnych prowadzenia eksperymentów medycznych, stwarzających co najmniej minimalne warunki dopuszczalności eksperymentów i gwarantujących przestrzeganie praw ich uczestników. Jak wskazuje R. Kędziora [22], pierwszym aktem, który określał przesłanki dopuszczalności eksperymentu na ludziach, był kodeks norymberski z 1947 r., wydany przez Amerykański Trybunał Wojskowy w Norymberdze, po wyroku w procesie lekarzy hitlerowskich w 1947 r. [22] W istocie kodeks norymberski stanowił fragment uzasadnienia wyroku Amerykańskiego Trybunału Wojskowego w Norymberdze w tzw. procesie lekarzy [23]. W uzasadnieniu wyroku, w części

zatytułowanej „Dopuszczalne eksperymenty medyczne” wskazano warunki prowadzenia etycznie i prawnie dopuszczalnych zasad, dotyczących przeprowadzania eksperymentów na ludziach [23]. Najistotniejszym warunkiem przeprowadzania eksperymentów była dobrowolna zgoda poddania się eksperymentowi, wyrażona po odpowiednim poinformowaniu o rodzaju eksperymentu i sposobie jego przeprowadzenia. Dodatkowe wymogi obejmowały prawidłowe sformułowanie celu przeprowadzanego doświadczenia, zmierzającego do uzyskania korzyści dla ludzkości, niemożliwej do uzyskania za pomocą innych metod badawczych, poprzedzenie eksperymentu badaniami na zwierzętach, oparciu eksperymentu na teorii medycznej, przeprowadzanie eksperymentu przez wysoce wykwalifikowany personel, w sposób niepowodujący zbędnych cierpień fizycznych i psychicznych oraz niedopuszczalność eksperymentów, w których z góry istnieje podstawa do przypuszczenia, że spowodują śmierć lub kalectwo oraz obowiązek przerwania eksperymentu na żądanie uczestnika [24]. Prowadzenie eksperymentu uznano za niedopuszczalne również w przypadku zaistnienia przesłanek wskazujących, że istnieje prawdopodobieństwo spowodowania śmierci lub rozstroju zdrowia w przypadku kontynuacji. Kodeks Norymberski, jakkolwiek niemający charakteru prawnie wiążącego, w pełni przyczynił się do rozwoju regulacji prawnych, dotyczących eksperymentów medycznych, zarówno w aktach prawa międzynarodowego jak i w porządkach prawnych poszczególnych krajów. L. Bosek kwalifikuje Kodeks Norymberski jako przykład zwyczajowego prawa medycznego, podkreślając przy tym jego szeroką legitymizację, wyrażającą się na terytorium Polski m.in. poprzez jego częściową inkorporację do art. 38 Konstytucji RP [19].

Rozwój norm prawnych dotyczących eksperymentów medycznych, wydaje się powiązany z kolejnymi tragicznymi w skutkach eksperymentami medycznymi, które ujawniały niedostatek regulacji prawnych. Drastycznym przykładem nadużyć w zakresie prowadzenia eksperymentów medycznych, w szczególności w zakresie prawa do informacji oraz świadomej zgody, było badanie kliniczne przeprowadzone na około 600 Afroamerykanach zarażonych kiłą, które zostało rozpoczęte w 1932 r. w stanie Alabama w USA, w ramach The Tuskegee Syphilis Experiment. Uczestnicy badania zostali podzieleni na trzy grupy. Do pierwszej grupy zakwalifikowano mężczyzn zarażonych kiłą, którzy nigdy nie byli poddani leczeniu. Grupa druga obejmowała uczestników, którzy jeszcze nie mieli symptomów choroby. Grupę trzecią stanowili

mężczyźni, którzy byli leczeni w pierwszych dwóch latach od zarażenia. Dwie pierwsze grupy nie były objęte jakimkolwiek leczeniem do roku 1972 r. Sytuacji tej nie zmieniło dopuszczenie do obrotu penicyliny, którą w latach 40 XX w. uznano za skuteczny lek przeciwko kile. Celem badania była bowiem obserwacja nieleczonej kiły [25]. Uczestnicy badania nigdy nie zostali poinformowani, dlaczego zostali zakwalifikowani do badania. Nie uzyskali także informacji o zarażeniu kiłą. Prowadzący badanie wywołali na uczestnikach mylne wrażenie, że są oni poddani adekwatnemu leczeniu. Uczestnicy eksperymentu lub ich następcy prawni zainicjowali postępowanie sądowe. Roszczenia powodów [26] w sprawie obejmowały, oprócz zadośćuczynienia, roszczenia zakazowe dotyczące zakazu prowadzenia eksperymentów na ludziach bez uzyskania świadomej zgody, poprzedzonej przedstawieniem pełnej informacji oraz zapewnienia minimum medycznego bezpieczeństwa w odniesieniu do eksperymentów na ludziach oraz zakazu prowadzenia eksperymentów medycznych w sytuacjach, w których możliwe jest zapobieżenie śmierci lub uszczerbkowi na zdrowiu [26]. Eksperyment Tuskegee niezależnie od sprawy sądowej wywołał w USA szeroką debatę na temat dopuszczalności i warunków badań klinicznych. W efekcie badań eksperymentu Tuskegee powstał raport pt. *Etyczne zasady i wytyczne dotyczące badań z udziałem ludzi*, zwany Raportem z Belmont [27]. Raport ten opierał się o „podstawowe zasady etyczne” rozumiane jako sądy ogólne, stanowiące uzasadnienie dla szczegółowych norm i ocen etycznych, dotyczących ludzkich działań. Wskazano trzy zasady, szczególnie ważne dla etyki badań z udziałem ludzi, tj.: zasada poszanowania osób, zasada dobroczynności i zasada sprawiedliwości [28]. O ile zasada poszanowania osób oraz zasada sprawiedliwości są pojęciami, których ogólne rozumienie jest dość spójne, to zasada dobroczynności w tym kontekście budzi pewne wątpliwości. W treści Raportu z Belmont wskazano, że „Termin „dobroczynność” rozumie się często jako oznaczający akty dobroci lub miłosierdzia, które wykraczają poza ścisły obowiązek. W tym dokumencie pojęcie „dobroczynność” rozumiane jest w mocniejszym sensie jako obowiązek. Sformułowano dwie ogólne reguły, które stanowią komplementarne ujęcia tak rozumianych czynów dobroczynnych: (1) nie wyrządzaj szkody oraz (2) maksymalizuj możliwe korzyści i minimalizuj możliwe szkody”. Raport z Belmont wskazał na istotność rozróżnienia badań biomedycznych od praktyki, polegającej na stosowaniu uznanej terapii, aby ustalić, jakie czynności powinny podlegać ocenie w celu ochrony ludzkich uczestników badań. Wskazano, że granica między badaniami a

praktyką jest nieostra dlatego, że obie te czynności często występują razem. Zgodnie z raportem belmonckim termin „*praktyka*” odnosi się najczęściej do interwencji, które mają służyć wyłącznie dobru indywidualnego pacjenta, natomiast termin „*badanie*” oznacza czynność służącą do sprawdzenia jakiejś hipotezy, umożliwiającą wyciągnięcie wniosków, a tym samym przyczyniającą się do rozwinięcia lub przysporzenia wiedzy ogólnej lub nadającej się do uogólnienia. Badania są zwykle opisane w formalnym protokole, w którym ustala się ich cel, a także zespół procedur służących do osiągnięcia tego celu [28]. Dokonanie rozróżnienia między praktyką a badaniami bywa niełatwe, zwłaszcza w sytuacjach, gdy lekarz w celu ratowania życia lub zdrowia pacjenta sięga po terapię innowacyjną [29].

Krokiem milowym dla rozwoju regulacji prawnych, dotyczących badań klinicznych było ujawnienie katastrofalnych skutków, związanych z wprowadzeniem na rynek talidomidu w latach pięćdziesiątych XX w. Lek ten był rekomendowany jako łagodny lek nasenny, bezpieczny dla kobiet w ciąży. Talidomid został opracowany w Niemieckiej Republice Federalnej początkowo jako lek przeciwkonwulsyjny. W czasie badań odkryto jego relaksujące i nasenne właściwości. W 1956 roku lek został dopuszczony na rynek niemiecki i był dostępny bez recepty. Z uwagi na właściwości redukujące poranne mdłości preparat stał się popularny wśród kobiet w ciąży. Począwszy od 1960 r. pojawiały się doniesienia o efektach ubocznych Talidomidu. W Europie zaobserwowano wzrost liczby urodzeń dzieci ze znacznymi deformacjami kończyn. Produkt nie został dopuszczony do obrotu na terytorium Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej przez Food and Drug Administration (FDA). W roku 1962 powiązano ten fakt z zażywaniem przez ciężarne Talidomidu [30].

Dramatyczne doświadczenia związane z wprowadzeniem Talidomidu do obrotu, spowodowały zmiany legislacyjne w wielu państwach, zmierzające do zwiększenia bezpieczeństwa przy wprowadzaniu nowych leków na rynek. Powstała pierwsza europejska dyrektywa z zakresu farmacji, zmierzająca do ujednoczenia standardów wprowadzania na rynek i badania bezpieczeństwa produktów medycznych w krajach Wspólnoty Europejskiej, tj. Dyrektywa Rady 65/65/EWG z 26 stycznia 1965 r., dotycząca dostosowania ustaw, rozporządzeń i przepisów administracyjnych, dotyczących produktów leczniczych [31]. Zgodnie z preambułą Dyrektywy, podstawowym celem wszelkich zasad dotyczących produkcji i dystrybucji produktów leczniczych, powinna być ochrona zdrowia publicznego, przy czym cel ten powinien

zostać osiągnięty przy pomocy środków, które nie przeszkadzają w rozwoju przemysłu farmaceutycznego ani w handlu produktami leczniczymi w ramach Wspólnoty. Dyrektywa określała zasady wprowadzania do obrotu nowych produktów leczniczych, warunki, które winien spełnić podmiot ubiegający się o wprowadzenie do obrotu, obejmujące przeprowadzenie badań oraz nakazywała weryfikację tych danych przez organy państw członkowskich.

Aktem normatywnym o przełomowym znaczeniu, stanowiącym przykład samoregulacji jest Deklaracja Helsińska Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (WMA), dotycząca Etycznych zasad prowadzenia eksperymentów medycznych z udziałem ludzi [32] przyjęta w czerwcu 1964 r. Światowe Stowarzyszenie Lekarzy (WMA) opracowało Deklarację Helsińską, jako wykładnię zasad etycznych dla badań medycznych z udziałem ludzi, włącznie z badaniami na możliwym do zidentyfikowania ludzkim materiale biologicznym i możliwych do identyfikacji danych. Deklaracja Helsińska oparta jest na założeniu, że badania medyczne podlegają normom etycznym, które zapewniają poszanowanie każdemu uczestnikowi badania oraz stoją na straży ich zdrowia i praw. W punkcie 8 preambuły wskazano, że pomimo iż podstawowym celem badania medycznego jest zdobycie nowej wiedzy, cel ten nie może w żadnym razie mieć pierwszeństwa nad prawami i interesami uczestników badania naukowego. Deklaracja Helsińska była wielokrotnie nowelizowana. Późniejsze wersje Deklaracji Helsińskiej, po zmianie stosowanej terminologii, odnoszą się nie do eksperymentów, ale badań medycznych.

Bardziej szczegółowe postanowienia Deklaracji Helsińskiej o charakterze normatywnym zostały inkorporowane do Konwencji o ochronie praw człowieka i godności istoty ludzkiej wobec zastosowań biologii i medycyny: Konwencji o prawach człowieka i biomedycynie z dnia 19 listopada 1996 r. (konwencji bioetycznej). Problematyce eksperymentów na ludziach poświęcono rozdział piąty Deklaracji Helsińskiej, którego rozwiązania są uzupełnione treścią protokołu dodatkowego z 2005 r., dotyczącego badań biomedycznych.

### **3. Pojęcie i rodzaje eksperymentów medycznych**

Podstawowym celem badań biomedycznych z udziałem ludzi jest rozwój wiedzy naukowej, która może przyczynić się do opracowania bezpieczniejszych i skuteczniejszych metod diagnostycznych i leczniczych, a w konsekwencji – poprawy zdrowia i jakości życia społeczeństwa. Działalność badawczą odróżnia się od praktyki



lecniczej w dużej mierze z perspektywy celu. Rozróżnienie to jest istotne, jednak, jak wskazano już w raporcie z Belmont, jego dokonanie nastrocza poważnych trudności. Eksperymentem medycznym, w powszechnym rozumieniu, jest działanie eksperymentalne, któremu poddawany jest pacjent, prowadzone w zgodzie z zasadami badań naukowych, a w szczególności opartych na zasadzie celowości, precyzyjnej kontroli, szczegółowej dokumentacji i w warunkach dających się powtarzać.

Deklaracja Helsińska w brzmieniu z 2013 r. w paragrafie 6 stanowi, że *„podstawowym celem badań medycznych prowadzonych z udziałem ludzi jest zrozumienie przyczyn, rozwoju i skutków chorób oraz doskonalenie interwencji profilaktycznych, diagnostycznych i leczniczych”*. Deklaracja Helsińska wyróżnia dwa rodzaje badań. Pierwsza grupa, wskazana w § 14, obejmuje badania, które – poza potencjałem dostarczenia pożytków dla nauki i przyszłych pacjentów (społeczeństwa) – mają także potencjał przysporzenia bezpośrednich korzyści zdrowotnych dla osób w nich uczestniczących. Są to badania połączone z profilaktyką, diagnostyką lub leczeniem, prowadzone na pacjentach, przy wykorzystaniu nowych leków lub procedur medycznych. Druga grupa obejmuje badania medyczne niemające potencjału terapeutycznego, tj. np. badania na zdrowych ochotnikach [29]. Rozdział Deklaracji Helsińskiej zatytułowany *„Interwencje o nieudowodnionej skuteczności w praktyce klinicznej”* obejmujący jeden przepis – paragraf 37 stanowiący, że *„Podczas leczenia pacjenta tam, gdzie sprawdzone interwencje nie istnieją lub też okazały się nieskuteczne, lekarz, po zasięgnięciu porady eksperta i uzyskaniu świadomej zgody pacjenta lub jego przedstawiciela ustawowego, może zastosować interwencję o nieudowodnionej skuteczności, jeśli w ocenie lekarza daje ona nadzieję na ratowanie życia, przywrócenie zdrowia lub przyniesienie ulgi w cierpieniu. Następnie interwencja taka powinna stać się przedmiotem badań naukowych mających na celu ocenę jej bezpieczeństwa i skuteczności. We wszystkich przypadkach nowe informacje powinny być rejestrowane i tam, gdzie jest to stosowne, powinny zostać udostępnione publicznie”*.

Pojęcie eksperymentu medycznego nie ma definicji legalnej, a jego zakres określa się w oparciu o zawarte w art. 21 ZawLekU definicje legalne eksperymentu leczniczego i eksperymentu badawczego. Eksperymentem leczniczym jest wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej

korzyści dla zdrowia osoby leczonej. Eksperyment leczniczy jest dopuszczalny jedynie, jeżeli dotychczas stosowane wobec pacjenta metody medyczne nie są skuteczne lub jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca. Celem eksperymentu leczniczego jest zatem poprawa skuteczności leczenia pacjenta. Eksperyment leczniczy polega na zastosowaniu w trakcie leczenia nowych metod dotychczas niezbadanych lub zbadanych jedynie częściowo, które nie są stosowane rutynowo. Kwalifikacji eksperymentu leczniczego dokonuje się w dużej mierze z uwagi na jego cel: leczniczy w odniesieniu do konkretnego pacjenta. Lekarz działa tu, by leczyć, a nie, by badać. Badanie jest tu środkiem do celu, a nie celem samym w sobie [33].

Z kolei eksperyment badawczy ma na celu przede wszystkim rozszerzenie wiedzy medycznej. Może być on przeprowadzany zarówno na osobach chorych jak i zdrowych i polega na podjęciu określonych działań, by w ich wyniku potwierdzić teoretycznie postawioną hipotezę, co do wpływu tych czynności na ten organizm lub prawidła przyrody w aspekcie funkcjonowania organizmu ludzkiego w jego przyrodniczym otoczeniu. Cechą tego eksperymentu jest więc brak celu leczniczego w odniesieniu do konkretnie oznaczonego pacjenta. Badanie nie jest częścią leczenia, lecz stanowi cel sam w sobie [33]. Kwalifikacja eksperymentu jako leczniczego lub badawczego ma istotne znaczenie praktyczne, przekłada się bowiem na warunki dopuszczalności jego realizacji. Z oczywistych względów są one dużo bardziej restrykcyjne w przypadku badań czysto naukowych, w szczególności w zakresie dopuszczalnego ryzyka. Ryzyko związane z eksperymentami medycznymi zawsze musi być celowe (uzasadnione naukowo, społecznie i metodologicznie); konieczne (nie istnieje alternatywna metoda naukowa o porównywalnej skuteczności) i proporcjonalne do potencjalnych korzyści badania. Ponadto prowadzący eksperymenty zobowiązany jest do minimalizacji ryzyka, rozumianej jako przestrzeganie procedur badawczych oraz nadzoru nad eksperymentem.

W przypadku eksperymentów medycznych ryzyko musi być proporcjonalne do wartości potencjalnych bezpośrednich korzyści zdrowotnych, jakie mogą odnieść jego uczestnicy. Poziom dopuszczalnego ryzyka zależy więc od wielkości potencjalnej korzyści terapeutycznej.

Ryzyko związane z eksperymentami badawczymi bez potencjału terapeutycznego musi być usprawiedliwione i proporcjonalne do naukowej i społecznej wartości wiedzy, do której zdobycia mogą się one przyczynić [29].

Definicję minimalnego ryzyka wprowadził art. 17 Protokołu Dodatkowego do Konwencji o Prawach Człowieka i Biomedycynie Dotyczącego Badań Biomedycznych, stanowiący, że badanie biomedyczne stwarza minimalne ryzyko, jeżeli – biorąc pod uwagę naturę i skalę interwencji – można oczekiwać, że w najgorszym wypadku będzie ono miało nieznaczny i przejściowy negatywny wpływ na zdrowie osoby biorącej w nim udział.

Wśród eksperymentów medycznych, powszechnie wykonywanych w podmiotach leczniczych, należy wyróżnić w szczególności badania kliniczne oraz zastosowanie produktu leczniczego poza wskazaniami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

#### 4. Definicje prawne badania klinicznego

Badanie kliniczne w prawie polskim zostało zdefiniowane w art. 2 pkt. 2 FarmPr., zgodnie z którym badaniem klinicznym – jest każde badanie, prowadzone z udziałem ludzi, w celu odkrycia lub potwierdzenia klinicznych, farmakologicznych, w tym farmakodynamicznych skutków działania jednego lub wielu badanych produktów leczniczych, lub w celu zidentyfikowania działań niepożądanych jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych, lub śledzenia wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych, mając na względzie ich bezpieczeństwo i skuteczność. Definicja badania klinicznego była zgodna z uchyloną dyrektywą 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka [34].

W preambule rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) NR 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r., w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych, stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE wskazano, że pojęcie badania klinicznego należy precyzyjniej zdefiniować, wprowadzając szersze pojęcie „*badania biomedycznego*”, którego kategorię stanowi badanie kliniczne. Kategorię tę należy zdefiniować na podstawie szczegółowych kryteriów. Takie podejście uwzględnia w należyty sposób wytyczne międzynarodowe i jest zgodne z prawem unijnym, regulującym kwestie produktów leczniczych, których

podstawą jest podział na „*badanie kliniczne*” i „*badanie nieinterwencyjne*”. W konsekwencji zgodnie z art. 2 pkt 1 Rozporządzenia UE 536/2014 „*badanie biomedyczne*” oznacza każde badanie dotyczące ludzi, mające na celu odkrycie lub potwierdzenie klinicznych, farmakologicznych lub innych farmakodynamicznych skutków jednego lub większej liczby produktów leczniczych bądź stwierdzenie wszelkich działań niepożądanych jednego lub większej liczby produktów leczniczych lub zbadanie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania jednego lub większej liczby produktów leczniczych; mające na celu upewnienie się co do bezpieczeństwa lub skuteczności tych produktów leczniczych.

W art. 2 ust. 2 Rozporządzenia UE 536/2014, zawarto definicję „*badania klinicznego*”, które oznacza badanie biomedyczne, w którym przydział uczestnika do danej strategii terapeutycznej ustalany jest z góry i odbywa się w sposób niestanowiący standardowej praktyki klinicznej zainteresowanego państwa członkowskiego, decyzja o przepisaniu badanego produktu leczniczego jest podejmowana łącznie z decyzją o włączeniu uczestnika do badania biomedycznego lub oprócz standardowej praktyki klinicznej, u uczestników wykonuje się dodatkowe procedury diagnostyczne lub procedury monitorowania. Dla zakwalifikowania badania biomedycznego jako badania klinicznego wystarczające jest spełnienie jednej z wyżej wymienionych przesłanek.

Ze względu na sposób finansowania, badania kliniczne dzielą się na badania sponsorowane i badania niesponsorowane. Doświadczenie zebrane przez państwa członkowskie w okresie obowiązywania dyrektywy 2001/20/WE pokazuje, że dużą część badań klinicznych prowadzą sponsorzy niekomercyjni. Sponsorzy niekomercyjni często korzystają z finansowania, które pochodzi częściowo lub w pełni ze środków publicznych lub od organizacji charytatywnych. Konieczność wsparcia tego rodzaju badań została wyrażona w pkt 81 preambuły Rozporządzenia (UE) nr 536/2014, w którym zawarty jest postulat maksymalnego wykorzystania wartościowego wkładu sponsorów niekomercyjnych i zachęcania ich do prowadzenia badań naukowych, przy zachowaniu jakości badań klinicznych. Na państwa członkowskie nałożony został obowiązek podejmowania działań, zmierzających do wspierania niekomercyjnych badań klinicznych.

## 5. **Pozarejestrowe zastosowanie produktu leczniczego**

Od badań klinicznych należy odróżnić zastosowanie produktu leczniczego poza wskazaniami, zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Pozarejestrowe stosowanie produktów leczniczych jest to stosowanie produktów leczniczych w sposób odmienny niż określony w charakterystyce produktu leczniczego. W praktyce popularnie określane jest zaczerpniętym z języka angielskiego terminem *off-label* oznaczające dosłownie „poza etykietą”. Co ciekawe, mimo powszechnego stosowania produktów leczniczych *off-label*, a nawet możliwości wydania decyzji refundacyjnej *off-label* [35] brak jest ustawowej definicji tego zjawiska. Zgodnie z art. 2 pkt 32 FarmPr, produktem leczniczym jest substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób, występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne.

Zgodnie z art. 2 pkt 11 FarmPr lek gotowy jest to produkt leczniczy, wprowadzony do obrotu pod określoną nazwą i w określonym opakowaniu. Wprowadzenie produktu leczniczego do obrotu jest regulowane w FarmPr, przy czym jednym z warunków dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu jest złożenie przez wnioskodawcę, wraz z wnioskiem o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, szeregu dokumentów obejmujących m.in. Charakterystykę Produktu Leczniczego. Zgodnie z art. 11 FarmPr, Charakterystyka Produktu Leczniczego, oprócz danych identyfikujących produkt leczniczy, takich jak m.in. nazwa produktu leczniczego, zawiera dane kliniczne obejmujące m.in. wskazania do stosowania, dawkowanie i sposób podawania, przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przy stosowaniu, interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne formy interakcji, stosowanie w czasie ciąży lub karmienia piersią, wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych, działania niepożądane, przedawkowanie, w tym jego objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy oraz antidota.

Dopuszczalność stosowania produktów leczniczych, zgodnie z ChPL została zaakceptowana przez doktrynę i orzecznictwo krajowe oraz unijne. Zastosowanie w leczeniu leku, zgodnie z zawartymi w ChPL wskazaniami, jest zachowaniem zgodnym

z normami prawnymi i z aktualnym stanem wiedzy. Nie budzi wątpliwości, że przejście przez dany produkt leczniczy procedury dopuszczenia do obrotu i otrzymanie pozwolenia w mocy stanowi najlepszą gwarancję bezpieczeństwa leku. Z szeregu powodów, związanych zarówno z błyskawicznie zmieniającym się stanem wiedzy medycznej, długotrwałymi procedurami, związanymi z wprowadzeniem produktów leczniczych na rynek,<sup>33</sup> jak i wreszcie polityką podmiotów odpowiedzialnych i ich większym lub mniejszym rynkowym zainteresowaniem prowadzeniem badań nad określonymi lekami – stosowanie produktów leczniczych w zakresie ChPL, może być niewystarczające dla zapewnienia najwyższego standardu leczenia pacjenta.

Należy zauważyć, że zgodnie z art. 4 ZawLekU, lekarz 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. W orzecznictwie prezentowany jest niekwestionowany pogląd, że do obowiązków lekarzy oraz personelu medycznego należy podjęcie takiego sposobu postępowania (leczenia), które gwarantować powinno, przy zachowaniu aktualnego stanu wiedzy i zasad staranności, przewidywalny efekt w postaci wyleczenia, a przede wszystkim nienarażenie pacjentów na pogorszenie stanu zdrowia [36]. Lekarz jest zatem zobowiązany do takiego doboru sposobu leczenia, który jest dla danego pacjenta optymalny, przy uwzględnieniu aktualnego stanu wiedzy. Aktualny stan wiedzy może uzasadniać zastosowanie produktu leczniczego w sposób odmienny niż wynikający z ChPL i w praktyce takie sytuacje są powszechne. Ustawodawca nie określa, co należy rozumieć przez nowe lub częściowo wypróbowane metody, nie rozgranicza sytuacji, w której metoda przestaje być nowa, od tego, co stanowi standard leczenia [37]. Zakres stosowania produktów leczniczych poza ChPL ocenia się w zależności od wskazania, populacji chorych, a nawet kraju i ocenia się na 7,5–15% w typowych ambulatoryjnych wskazaniach internistycznych, 30–50% u pacjentów onkologicznych oraz nawet 90% w przypadku oddziałów neonatologii i onkologii pediatrycznej [38].

Należy jednak zauważyć, że dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu nie jest równoznaczne z potwierdzeniem bezwzględnej skuteczności i bezpieczeństwa danego preparatu. Taka swoista gwarancja bezpieczeństwa produktu leczniczego, dopuszczonego do obrotu może mieć odniesienie jedynie do grupy chorych, która uczestniczyła w badaniach klinicznych. Większość badań klinicznych jest prowadzona

bez udziału dzieci, osób starszych, kobiet w ciąży i matek karmiących piersią, osób z poważną niewydolnością wątroby, nerek, układu krążenia oraz szeregu innych chorych. Niezależnie od powyższego, osoby należące do grup, na których, z różnych względów nie przeprowadzano badań klinicznych, po dopuszczeniu leku do obrotu, będą nim najprawdopodobniej leczone. Tym niemniej, jak słusznie zauważył W. Masełbas, współczynnik korzyści do ryzyka, analizowany jest w odniesieniu do następstw choroby, w której dany lek ma być stosowany, oraz porównywany do innych dostępnych metod terapii. Oznacza to, że jego stosowanie w innym wskazaniu lub w innej grupie chorych może wiązać się z całkowicie inną oceną [38].

Ocena prawna stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi jest skomplikowana. Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości działającej przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [39] 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 [40]. Przedstawione wyżej kategoryczne stanowisko bywa krytykowane przez lekarzy [38], którzy wskazują na konieczność rozróżnienia warunków prawnych zastosowania leku *off-label*, w zależności od zakresu wyjścia poza ChPL.

W literaturze przedmiotu rozróżnia się cztery podstawowe przypadki stosowania leków poza wskazaniami. Zgodnie z podziałem zaproponowanym przez W. Masełbasa i A. Członkowskiego, pierwszym z nich jest stosowanie produktu leczniczego w sposób lub z użyciem drogi podania niewymienionej w ChPL, np. doustne podawanie leku, dostępnego w postaci iniekcji lub podawanie leku, dostępnego w postaci tabletek, jako zawiesiny lub czopka. Drugim rodzajem użycia pozarejestracyjnego jest stosowanie leku zgodnie ze wskazaniem, ale w populacji pacjentów, dla których dawkowanie nie jest ustalone, np. stosowanie wielu leków u dzieci, mimo iż ChPL mówi, iż bezpieczeństwo i skuteczność leku w populacji pediatrycznej nie zostały potwierdzone. Kolejnym rodzajem jest stosowanie leku we wskazaniu, które nie zostało wymienione w ChPL, ale co do którego istnieją rzetelne dane, potwierdzające jego bezpieczeństwo i skuteczność (przeprowadzone kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, rekomendacja towarzystwa naukowego, National Institute for Clinical Excellence, Agencji Oceny Technologii

Medycznych, umieszczenie wskazania w Przewodniku Farmakoterapii, British National Formulary, United States Pharmacopoeia Drug Indications itp.). Ostatnim wyróżnianym zastosowaniem produktu leczniczego *off-label* jest stosowanie leku w nowym wskazaniu, które nie zostało do tej pory udowodnione, ale co do którego istnieją naukowe podstawy pozwalające oczekiwać, iż będzie ono skuteczne i bezpieczne [38].

Kolejne kryteria podziału przypadków pozarejestrowego stosowania produktów leczniczych został przedstawiony przez O. Lutego. Wskazuje on, że pozarejestrowe zastosowanie obejmuje przypadki zlecenia leku we wskazaniach nieobjętych ChPL oraz przepisanie go dla populacji pacjentów wykluczonej lub niewskazanej w ChPL, lub pomimo zarejestrowanych ostrzeżeń związanych z występującymi interakcjami lub inną drogą podania niż określona w ChPL, lub wbrew szczególnym ostrzeżeniom lub środkom ostrożności bądź w schematach dawkowania odmiennych od zarejestrowanych [41].

W zakresie zalecenia przez lekarza sposobu dawkowania leku odbiegającego od wskazanego w ChPL należy przytoczyć stanowisko Sądu Najwyższego, który w uchwale z dnia 26 października 2011 r. wskazał, że przepisy art. 45 ZawLekU oraz art. 10 ust. 1 pkt 11 i art. 11 ust. 1 pkt 4 FarmPr nie dają podstaw dla przyjęcia stanowiska, że lekarz przy określeniu sposobu dawkowania leku jest związany sposobem jego dawkowania, zawartym w ChPL. Sąd wskazał nadto, że nie powinno też budzić wątpliwości, że określenie sposobu kuracji, w tym dawkowania potrzebnych leków, należy do uprawnień lekarza. W przypadku konieczności stosowania leków to lekarz, z uwzględnieniem potrzebnej wiedzy i okoliczności konkretnego przypadku, powinien dobrać odpowiedni lek i określić sposób jego dawkowania oraz ilość leku potrzebną do przeprowadzenia skutecznej kuracji. Ponosi on w tym zakresie odpowiedzialność uwzględniającą wymogi skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego sposobu leczenia [42]. Należy zauważyć, że uchwała ta dotyczyła kwestii refundacyjnych, a nie samego sposobu leczenia, jednak wyrażone w niej kategoryczne stanowisko należy uznać za zasadne, a nadto odnoszące się również do kwestii dopuszczalności leczenia *off-label* i uprawnień lekarza w tym zakresie.

W zakresie kwalifikacji prawnej zastosowania leku *off-label* prezentowane są różne stanowiska prawne. Warte przytoczenia jest stanowisko J. Kanturskiego, który



wskazał na kolizję obowiązków lekarza. Lekarz z jednej strony jest zobowiązany, na podstawie art. 4 ZawLekU, wykonywać zawód zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej. Z drugiej strony wiąże go wyprowadzony z FarmPr obowiązek niepopadania „w sprzeczność ze wskazaniami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego” [43]. Z kolizji owych obowiązków autor wyprowadza wnioski, że zastosowanie leku *off-label* jest dopuszczalne, jeżeli niebezpieczeństwa dla zdrowia i życia pacjenta nie można inaczej uniknąć, co czyni zadość zasadzie subsydiarności, która jest przesłanką stanu wyższej konieczności [43]. Co więcej J. Kanturski na podstawie wykładni przepisów kodeksu karnego o stanie wyższej konieczności i eksperymencie, przepisów ZawLekU o eksperymencie medycznym oraz FarmPr o badaniach klinicznych, wywiódł normę pozwalającą na wyprowadzenie następującej reguły leczenia *off-label*: lekarz może przepisać lek *off-label* poza procedurami eksperymentu medycznego i badań klinicznych produktów leczniczych, jeżeli nie przewiduje możliwości popełnienia czynu zabronionego, nie ma na celu rozszerzenia wiedzy medycznej (odkrycia lub potwierdzenia skutków działania leku), a skuteczność dotychczas stosowanych metod medycznych nie jest wystarczająca. Dalej autor wskazuje, że reguła ta uwalnia lekarzy od wymogu zasięgnięcia zgody pacjenta i wymogu procedur eksperymentu medycznego i badań klinicznych produktów leczniczych.

Jakkolwiek z ideą uproszczenia procedury zastosowania leków *off-label* – przynajmniej w niektórych przypadkach – co do zasady można się zgodzić, to wskazana powyżej koncepcja jest nieprzekonująca. Po pierwsze, w treści doszło do pewnej konfuzji pojęcia badania klinicznego i eksperymentu medycznego, co czyni wywód niespójnym, zwłaszcza wobec ścisłego sformalizowania wymogów dotyczących uzyskiwania świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu klinicznym. Ponadto, na aprobatę nie zasługuje wykładnia, która uprawniałaby lekarza do rezygnacji z zasięgnięcia zgody pacjenta. Rezygnacja taka byłaby w jawnej sprzeczności z Deklaracją Helsińską, a w zakresie prawa polskiego z art. 39 Konstytucji RP, zgodnie z którym nikt nie może być poddany eksperymentom naukowym, w tym medycznym, bez dobrowolnie wyrażonej zgody. Wykładania przepisów dokonana przez J. Kanturskiego stoi w sprzeczności z fundamentalnym prawem pacjenta, wynikającym z art. 16 ustawy o prawach pacjenta [44] do wyrażenia zgody na udzielenie określonych świadczeń zdrowotnych lub odmowy takiej zgody,

po uzyskaniu informacji o stanie zdrowia, rozpoznaniu, proponowanych oraz możliwych metodach diagnostycznych i leczniczych, dających się przewidzieć następstwach ich zastosowania albo zaniechania, wynikach leczenia oraz rokowaniu. Koncepcja J. Kanturskiego wydaje się trudna do uzasadnienia ze względów aksjologicznych. Trudno jest bowiem względami praktycznymi motywować ograniczenie prawa pacjenta do informacji o ryzykach związanych z leczeniem, zwłaszcza jeżeli leczenie to wiąże się z podwyższonym ryzykiem.

Za liberalnym podejściem do stosowania przepisów o eksperymencie medycznym do leczenia pacjentów produktami leczniczymi poza wskazaniami do stosowania, zawartymi w CHPL opowiada się M. Krekora, która wskazuje, że stosowanie leków *off-label* może, lecz nie musi spełniać kryteria definicji eksperymentu medycznego (co należy ocenić zależnie od danych okoliczności przypadku) [45]. W konsekwencji M. Krekora wskazuje, że nie będzie jednak konieczne uzyskanie pozytywnej opinii komisji bioetycznej w przypadkach stosowania leków *off-label* [45]. Niestety stanowisko to nie zostało szerzej uzasadnione. W mojej ocenie zasługuje ono na uwagę, ponieważ wydaje się cechować dużymi walorami praktycznymi i pozwala na uproszczenie procedury stosowania leków *off-label* w niektórych, powtarzalnych przypadkach terapeutycznych.

Mając na uwadze powszechność pozarejestrowego stosowania produktów leczniczych, jak i kwestie związane z pilnym podjęciem leczenia, wydaje się, że słuszną byłaby pewna kategoryzacja zastosowań *off-label*, z którą można powiązać konieczność zastosowania rygorów prawnych eksperymentu medycznego jedynie dla części przypadków wyjścia poza ChPL. Pojęcie eksperymentu leczniczego obejmuje wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod leczniczych, w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby leczonej. Nie budzi wątpliwości, że zastosowanie leku zgodnie z ChPL jest stosowaniem metody wypróbowanej. Otwartym pytaniem jest czy zastosowanie leku poza ChPL w każdym przypadku będzie stosowaniem metody nowej lub częściowo tylko wypróbowanej. Warto zwrócić uwagę, że – jak zauważają lekarze [5] – w Polsce nie ma w tej chwili bazy danych dostępnej dla lekarzy, która pozwalałaby na zapoznanie się ze wszystkimi ChPL leków zarejestrowanych na terytorium Polski. Co prawda Prezes URPL udostępnia ChPL leków objętych obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na stronie internetowej Urzędu, lecz baza ta

nie spełnia zadania informowania o wszystkich CHPL. Ponadto, zapisy ChPL różnią się w przypadku różnych preparatów, zawierających tę samą substancję [5]. W konsekwencji zasadne jest kwestionowanie ChPL, jako jedyne wyznacznika tego, że dane zastosowanie jest metodą sprawdzoną w rozumieniu art. 21 *ZawLekU a contrario*.

Można zaryzykować tezę, że w niektórych przypadkach stosowanie leków *off-label* nie będzie zastosowaniem nowym lub częściowo wypróbowanym, skoro zgodnie ze stanowiskiem Naczelnej Rady Lekarskiej „*takie stosowanie leków jest normalną i codzienną praktyką większości lekarzy, niezbędną dla dobra pacjenta*” [5]. Ocena czy terapia jest nowa i częściowo wypróbowana czy też istnieją wystarczające podstawy naukowe do przyjęcia, że metoda ta jest wypróbowana w stopniu uzasadniającym twierdzenie, że jej zastosowanie nie jest eksperymentem medycznym, musi należeć do lekarzy.

## **6. Regulacje eksperymentów medycznych w prawie krajowym, unijnym i międzynarodowym**

Regulacje prawne eksperymentów medycznych, na poziomie międzynarodowym, unijnym i krajowym, zmierzają do stworzenia takich ram prawnych prowadzenia eksperymentów medycznych, które pozwolą na zapewnienie najwyższego poziomu bezpieczeństwa uczestników badań, a jednocześnie pozwolą na najbardziej efektywne prowadzenie badań. W prawie międzynarodowym, jak i w prawie unijnym, w zasadzie pominięta jest regulacja dotycząca odpowiedzialności prowadzącego eksperymenty medyczne. Kwestia ta została pozostawiona sygnatariuszom w przypadku umów międzynarodowych lub państwom członkowskim w przypadku prawa unijnego. Nie znaczy to jednak, że prawo międzynarodowe i unijne nie mają wpływu na zakres odpowiedzialności lekarza. Przeciwnie, regulacje te poprzez stworzenie warunków dopuszczalności prowadzenia eksperymentów mają bezpośredni wpływ na odpowiedzialność prowadzącego, pomimo iż szczegółowe kwestie, takie jak zasady odpowiedzialności cywilnej i karnej, uregulowane są na szczeblu krajowym. Truizmem jest wskazywanie, że eksperymenty medyczne wiążą się z ryzykiem dla uczestnika, obejmującym potencjalny uszczerbek na zdrowiu bądź zagrożeniem życia. Nie można jednak pomijać ryzyka lekarza, wiążącego się z przeprowadzaniem eksperymentu medycznego, polegającego na ponoszeniu

odpowiedzialności cywilnej, karnej oraz zawodowej, przy czym ryzyko to jest wyższe niż przy prowadzeniu standardowego leczenia.

W prawie krajowym regulacje prawne dotyczą zarówno uczestnika badań, jak i prowadzącego badanie, wobec czego zasadne jest zdefiniowanie tych pojęć. Uczestnikami eksperymentów medycznych są pacjenci. W prawie polskim pojęcie pacjenta definiuje art. 3 ust. 1 pkt 4 ustawy o prawach pacjenta, zgodnie z którym pacjentem jest osoba zwracającą się o udzielenie świadczeń zdrowotnych lub korzystającą ze świadczeń zdrowotnych, udzielanych przez podmiot udzielający świadczeń zdrowotnych lub osobę wykonującą zawód medyczny. Mając na uwadze, że wśród eksperymentów medycznych wyodrębniona jest kategoria badań klinicznych należy wskazać, że w zakresie badań klinicznych istnieje pojęcie uczestnika badań, które zostało zdefiniowane w art. 2 ust. 40 b FarmPr, zgodnie z którym uczestnikiem badania klinicznego – jest osoba, która po poinformowaniu o istocie, znaczeniu, skutkach i ryzyku badania klinicznego wyraziła świadomą zgodę na uczestniczenie w badaniu.

Zgodnie z art. 23 ZawLekU, eksperymentem medycznym musi kierować lekarz lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie medycyny, która jest szczególnie przydatna ze względu na charakter lub przebieg eksperymentu, oraz odpowiednio wysokie kwalifikacje zawodowe i badawcze. Warto zauważyć, że w prowadzenie eksperymentów zaangażowane są także osoby inne niż lekarze, takie jak np. pielęgniarki, diagnostki laboratoryjni, technicy itd. Badaniami polegającymi na badaniu materiału biologicznego, w tym genetycznego, pobranego od osoby dla celów naukowych, może kierować inna niż lekarz osoba posiadająca kwalifikacje niezbędne do ich przeprowadzenia. W przypadku eksperymentu badawczego zawierającego część niemedyzną lekarz kierujący takim eksperymentem współpracuje z inną osobą posiadającą kwalifikacje niezbędne do przeprowadzenia części niemedyznej, która nadzoruje przebieg tej części.

Niniejsze rozważania ograniczają się do lekarzy biorących udział w eksperymentach, niezależnie od tego czy pełnią rolę kierowniczą. Nie dotyczą one innych osób zaangażowanych w eksperymenty medyczne, niezależnie od ich roli w prowadzeniu eksperymentu. Prowadzący eksperymenty medyczne, w tym kierujący

eksperymentem, ponoszą ryzyko związane z odpowiedzialnością cywilną, karną i zawodową za ewentualne negatywne następstwa eksperymentu.

Celem umożliwienia legalnego prowadzenia eksperymentów medycznych, konieczne było przede wszystkim uchylenie odpowiedzialności karnej za popełnienie przestępstw przeciwko zdrowiu lub życiu. W prawie polskim kwestię tę reguluje art. 27 kodeksu karnego [46], ustanawiający kontratyp eksperymentu. Przepis ten stanowi, że nie popełnia przestępstwa, kto działa w celu przeprowadzenia eksperymentu poznawczego, medycznego, technicznego lub ekonomicznego, jeżeli spodziewana korzyść ma istotne znaczenie poznawcze, medyczne lub gospodarcze, a oczekiwanie jej osiągnięcia, celowość oraz sposób przeprowadzenia eksperymentu, są zasadne w świetle aktualnego stanu wiedzy. Na gruncie prawa karnego, warunkiem koniecznym uchylenia odpowiedzialności karnej jest uzyskanie zgody uczestnika, na którym jest przeprowadzany, należyte poinformowanie o spodziewanych korzyściach i grożących mu ujemnych skutkach oraz prawdopodobieństwie ich powstania, jak również o możliwości odstąpienia od udziału w eksperymencie na każdym jego etapie. W zakresie eksperymentu medycznego ustawodawca zastosował odesłanie do ZawLekU, w której określone są zasady i warunki dopuszczalności eksperymentu.

Kontratyp eksperymentu obejmuje szeroki zakres czynów. Kwestią sporną w doktrynie jest to, czy obejmuje tylko czyny umyślne, czy też rozciąga się również na czyny nieumyślne. Za pierwszą z tych koncepcji opowiedział się m.in. A. Zoll [47]. Zwolennikiem drugiej koncepcji jest P. Dawiluk, który wskazuje, że kontratyp eksperymentu medycznego może obejmować zarówno czyny nieumyślne, jak i umyślne, ponieważ przeprowadzający eksperyment może mieć zamiar narażenia na niebezpieczeństwo lub naruszenia dobra prawnego. Autor słusznie zauważył, że w niektórych wypadkach negatywne konsekwencje dla dóbr chronionych prawem są nieodłącznym elementem eksperymentu (np. testowania na organizmie ludzkim substancji szkodliwych) [48]. Należy przy tym zauważyć, że odesłanie do ZawLekU, zawarte w art. 27 § 3 k.k. powoduje, że dla uchylenia odpowiedzialności karnej lekarza konieczne jest spełnienie, przy prowadzeniu eksperymentów, wymogów przewidzianych w ZawLekU.

Warunki przeprowadzania eksperymentów medycznych określa art. 21 i nast. ZawLekU. Eksperyment medyczny może być przeprowadzony wyłącznie, jeżeli spodziewana korzyść lecznicza lub poznawcza ma istotne znaczenie, a przewidywane

osiągnięcie tej korzyści oraz celowość i sposób przeprowadzania eksperymentu są zasadne w świetle aktualnego stanu wiedzy i zgodne z zasadami etyki lekarskiej oraz po wyrażeniu pozytywnej opinii o projekcie przez niezależną komisję bioetyczną. Eksperymenty medyczne muszą być przeprowadzane pod kierownictwem lekarza, posiadającego odpowiednio wysokie kwalifikacje.

Eksperyment medyczny może być przeprowadzony wyłącznie po uzyskaniu świadomej zgody pacjenta na udział w eksperymencie. Przeprowadzenie eksperymentu leczniczego bez wymaganej zgody jest dopuszczalne na podstawie art. 25 a ZawLekU, pod warunkiem, że uczestnik jest niezdolny do udzielenia zgody na udział w tym eksperymencie, zachodzi przypadek niecierpiący zwłoki a uzyskanie zgody lub zgody nie jest możliwe w wystarczająco krótkim czasie, eksperyment o porównywalnej skuteczności nie może być przeprowadzony na osobach nieznajdujących się w sytuacji niecierpiącej zwłoki, uczestnik uprzednio nie wyraził sprzeciwu wobec udziału w takim eksperymencie, zapewniona zostanie realizacja obowiązku informacyjnego w najszybszym możliwym czasie oraz wystąpiono o zgodę na udział w eksperymencie leczniczym albo o wydanie przez sąd zezwolenia na przeprowadzenie eksperymentu leczniczego. Co istotne, wszystkie warunki muszą być spełnione łącznie.

Udział w eksperymencie medycznym nie może opóźnić ani pozbawiać jego uczestnika koniecznych medycznie procedur profilaktycznych, diagnostycznych lub terapeutycznych. Na mocy nowelizacji ZawLekU. Która weszła w życie z dniem 1 stycznia 2021 r. ograniczono stosowanie placebo, które jest dopuszczalne jedynie, gdy nie ma żadnych metod o udowodnionej skuteczności albo jeżeli wycofanie lub wstrzymanie takich metod nie stanowi niedopuszczalnego ryzyka lub obciążenia dla uczestnika.

Zgodnie z art. 27 ZawLekU, zgoda pacjenta na udział w eksperymencie medycznym może być cofnięta w każdym stadium eksperymentu. Lekarz powinien wówczas eksperyment przerwać. W przypadku, gdyby natychmiastowe przerwanie eksperymentu mogło spowodować niebezpieczeństwo dla życia lub zdrowia jego uczestnika, lekarz obowiązany jest go o tym poinformować. Podmiot prowadzący eksperyment leczniczy ma obowiązek przerwać go, jeżeli w czasie jego trwania wystąpi zagrożenie zdrowia chorego, przewyższające spodziewane korzyści dla

chorego, a także jeżeli w czasie jego trwania nastąpi nieprzewidziane zagrożenie zdrowia lub życia osoby w nim uczestniczącej.

Dla rozwoju wiedzy medycznej istotna jest regulacja art. 28 ZawLekU, zgodnie z którym informacja uzyskana w związku z eksperymentem medycznym może być wykorzystana do celów naukowych, bez zgody osoby poddanej temu eksperymentowi, w sposób uniemożliwiający identyfikację jej uczestnika badań. Przepis ten jest wyrazem kompromisu umożliwiającego realizację dwóch konstytucyjnie chronionych dóbr dobrami, tj. chronioną na podstawie art. 73 Konstytucji RP wolnością badań naukowych a prawem pacjenta do prywatności, chronionym na podstawie art. 47 Konstytucji RP. Prawo do ochrony zdrowia jest prawem wieloaspektowym. Z jednej strony jest to prawo podmiotowe, gdy dotyczy ochrony osoby, z drugiej strony ma ono charakter normy gwarancyjnej, gdy chodzi o zorganizowanie dostępu jednostki do służby zdrowia. Prawo do ochrony zdrowia jest kwalifikowane jako podstawowe prawo człowieka (*basic human right*) [49]. Pacjentowi przysługuje także prawo do prywatności o zakresie obejmującym gwarancje zachowania w tajemnicy informacji dotyczących zdrowia oraz prawo do poszanowania intymności i prawo do ochrony danych osobowych [49]. W tym miejscu należy wskazać, że zgodnie z art. 13 PrPacjRPPU, pacjent ma prawo do zachowania w tajemnicy, przez osoby wykonujące zawód medyczny, w tym udzielające mu świadczeń zdrowotnych, informacji z nim związanych, a uzyskanych w związku z wykonywaniem zawodu medycznego.

Eksperymentem medycznym kieruje lekarz posiadający odpowiednio wysokie kwalifikacje zawodowe. Ustawa nie definiuje tego pojęcia i nie wskazuje podmiotu uprawnionego do weryfikacji kwalifikacji. Należy zauważyć, że również przepis § 3 pkt 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2.5.2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej [50] nie definiuje tego terminu i zawiera ogólną wskazówkę, że badanie kliniczne musi być prowadzone przez osoby posiadające odpowiednio wysokie kwalifikacje zawodowe, wiedzę naukową i doświadczenie w pracy z pacjentami, niezbędne do prowadzenia badania klinicznego oraz w sposób gwarantujący jego właściwą jakość. Dla interpretacji wymogu wysokich kwalifikacji zawodowych istotne znaczenie ma przepis art. 29 ZawLekU, zgodnie z którym eksperyment medyczny może być przeprowadzony wyłącznie po wyrażeniu pozytywnej opinii o projekcie przez niezależną komisję bioetyczną. Eksperyment medyczny jest zatem

każdorazowo poprzedzony szczegółową analizą komisji bioetycznej, której przedmiotem są również kwalifikacje lekarza kierującego eksperymentem. Powinny one być zatem analizowane pod kątem ich przydatności do konkretnego eksperymentu. Należy zgodzić się z L. Ogieńko, że przepis art. 23 ZawLekU jest wystarczająco precyzyjny i stanowi regulację optymalną, a ewentualne wątpliwości mogłyby powstać w przypadku wprowadzenia bardziej kazuistycznego unormowania [51].

Na interesujący aspekt regulacji stosowania przepisów kierowania eksperymentem, zwrócił uwagę Rafał Kubiak wskazując, że konieczność kierowania projektem przez lekarza może powstać w przypadku eksperymentów niemających ściśle medycznego charakteru, tj. w eksperymentach hybrydowych, łączących elementy medyczne, techniczne, badania genetyczne itd. [52]. W konsekwencji należałoby przyjąć, że na lekarzu kierującym projektem ciąży obowiązek panowania nad wszystkimi pracami, nadzorowania ich, podejmowania decyzji o dalszych kierunkach testu oraz o ewentualnym jego przerwaniu. W przypadku doświadczeń mieszanych wydaje się, że spełnienie tych wymagań może być trudne do zrealizowania (jeśli w ogóle możliwe) [52]. Wątpliwości w tym zakresie rozstrzygnęła nowelizacja art. 23 ZawLekU, która jednoznacznie wprowadziła konieczność współpracy lekarza kierującego eksperymentem badawczym zawierającym część niemedyzną z inną osobą posiadającą kwalifikacje niezbędne do przeprowadzenia części niemedyznej, która nadzoruje przebieg tej części. Ponadto, badaniami polegającymi na przeprowadzaniu badań materiału biologicznego, w tym genetycznego, pobranego od osoby dla celów naukowych może kierować inna niż lekarz osoba posiadająca kwalifikacje niezbędne do ich przeprowadzenia, a jeżeli badania te zawierają część medyczną to osoba kierująca badaniami zobowiązana jest do współpracy z lekarzem nadzorującym przebieg części medycznej. Wydaje się, że mając na uwadze zakres regulacji ZawLekU, brak jest podstaw do przyjmowania odpowiedzialności lekarza kierującego eksperymentem medycznym za inne niż medyczne kwestie.

Zgodnie ze znowelizowanym w grudniu 2020 r. brzmieniem art. 23c ZawLekU eksperyment medyczny może być przeprowadzony po zawarciu przez podmiot przeprowadzający eksperyment medyczny umowy ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej na rzecz jego uczestnika oraz osoby, której skutki eksperymentu mogą



bezpośrednio dotknąć, z wyjątkiem przypadków niecierpiących zwłoki ze względu na bezpośrednie zagrożenie życia uczestnika eksperymentu leczniczego, w których można wyjątkowo odstąpić od obowiązku zawarcia umowy ubezpieczenia OC.

Zakres obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu przeprowadzającego eksperyment medyczny, termin powstania obowiązku ubezpieczenia oraz minimalną sumę gwarancyjną tego ubezpieczenia określa Rozporządzenie Ministra Finansów, Funduszy i Polityki Regionalnej z dnia 23 grudnia 2020 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu przeprowadzającego eksperyment medyczny [53].

Pewna niejasność wprowadzonych nowelizacją ZawLekU przepisów dotyczących ubezpieczenia OC wiąże się z użyciem określenia „*podmiot przeprowadzający eksperyment medyczny*”, które nie jest jednoznaczne pojęciowo. Określenie to może bowiem odnosić się do jednostek organizacyjnych organizujących eksperymenty, do których zalicza się np. uniwersytety medyczne. W tym zakresie, zmianę należy ocenić pozytywnie. Przeprowadzenie wykładni j językowej nie wyklucza rozumienia pojęcia „*podmiot przeprowadzający eksperyment medyczny*” również jako lekarza przeprowadzającego eksperyment. Wydaje się, że intencją ustawodawcy nie było objęcie obowiązkiem ubezpieczenia badaczy. Potwierdza to wykładnia przepisów stosowana przez Ministerstwo Zdrowia wskazuje, że „*zakres podmiotowy rozporządzenia dotyczy jednostek, które przeprowadzają eksperymenty medyczne. Z reguły należą do nich jednostki organizacyjne uczelni i instytutów badawczych, ale też innych podmiotów leczniczych. (...) Toteż jednostki te uznaje się za podmioty przeprowadzające eksperymenty medyczne w rozumieniu instytucjonalnym*” [54]. Należy jednak zauważyć, że komunikat nie ma charakteru wiążącego i może stanowić jedynie wskazówkę interpretacyjną.

Ubezpieczenie odpowiedzialności cywilnej podmiotu przeprowadzającego eksperyment medyczny należy odróżnić od umowy obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora za szkody wyrządzone w związku z prowadzeniem badania klinicznego, wprowadzonego celem ułatwienia dochodzenia ewentualnych roszczeń odszkodowawczych uczestników badań klinicznych prowadzonych na podstawie FarmPr. Przepisy FarmPr. regulujące prowadzenie badań klinicznych produktów leczniczych stanowią przepisy szczególne w stosunku do ZawLekU a zatem będą miały pierwszeństwo przed tą ustawą. Powyższe stanowisko

znajduje potwierdzenie w komunikacie Ministra Zdrowia z dnia 15 lutego 2021 r. [54], wydanego w związku z wątpliwościami interpretacyjnymi dotyczącymi zakresu zastosowania obu rozporządzeń dotyczących obowiązkowego ubezpieczenia OC.

Prawo międzynarodowe – z wyłączeniem prawa Unii Europejskiej – reguluje kwestie ochrony zdrowia raczej na poziomie ogólnym, a nie stricte w odniesieniu do eksperymentów medycznych. Wykładnia tych aktów pozwala na określenie granic dopuszczalności eksperymentu medycznego. Wśród kluczowych regulacji międzynarodowych należy wymienić uchwaloną, na Trzeciej Sesji Ogólnego Zgromadzenia ONZ, 10 grudnia 1948 r. w Paryżu, Powszechną Deklarację Praw Człowieka [55]. Dokument ten stanowi niewątpliwie jedno z największych i najtrwalszych osiągnięć ONZ. Wśród szerokiego katalogu praw i wolności, wymienia przysługujące każdemu prawo do stopy życiowej, zapewniającej zdrowie i dobrobyt, włączając w to wyżywienie, odzież, mieszkanie, opiekę lekarską i konieczne świadczenia socjalne oraz prawo do ubezpieczenia na wypadek bezrobocia, choroby, niezdolności do pracy, wdowieństwa, starości lub utraty środków do życia. W latach sześćdziesiątych Zgromadzenie Ogólne ONZ uchwaliło Międzynarodowy Pakt Praw Obywatelskich i Politycznych, Międzynarodowy Pakt Praw Gospodarczych, Społecznych i Kulturalnych [56] oraz Protokół Fakultatywny do Międzynarodowego Paktu Praw Obywatelskich i Politycznych. Z perspektywy praw pacjenta istotne były następujące postanowienia paktu praw obywatelskich i politycznych: prawo do życia (art. 6), prawo do poszanowania integralności psychicznej, fizycznej i moralnej (art. 7), prawo do wolności i bezpieczeństwa osobistego (art. 9 ust. 1), prawo do prywatności (art. 17), a także w ramach Paktu Praw Gospodarczych, Społecznych i Kulturalnych – prawo do korzystania z najwyższej osiągalnego stanu zdrowia fizycznego i psychicznego (art. 12) [17]. Powołane wyżej regulacje mają charakter uniwersalny.

Normy odnoszące się do eksperymentów medycznych, wywodzone są m.in. z Europejskiej Konwencji o Ochronie Praw Człowieka i Podstawowych Wolności [57] oraz Europejskiej Karty Społecznej [58]. Doniosłość regulacji prawnych, związanych z postępowaniem nauki medycznej w celu zapewnienia maksymalnego bezpieczeństwa pacjentów, wyrażono w Rekomendacji Zgromadzenia Parlamentarnego Rady Europy Nr 779 z 1976 r., w sprawie praw chorych i umierających, w którym wskazano, że stały i szybki postęp w naukach medycznych tworzy problemy, a nawet niesie ze sobą

pewne zagrożenia w zakresie podstawowych praw człowieka i integralności ludzi chorych.

Kwestie ochrony praw pacjenta wobec rozwoju medycyny stały się przedmiotem zainteresowań Rady Europy i Parlamentu Europejskiego. Zalecenia Zgromadzenia Parlamentarnego Rady Europy oraz zalecenia Komitetu Ministrów Rady Europy jakkolwiek niewiążące, przyczyniły się do zbliżenia rozwiązań prawnych, przyjmowanych w krajach członkowskich. Ukoronowaniem prac, zmierzających do wspólnego uregulowania zagadnień związanych z prawami pacjenta, była Konwencja o ochronie praw człowieka i godności istoty ludzkiej wobec zastosowań biologii i medycyny [59]. Cel i przedmiot Konwencji określa art. 1, stanowiący *„Strony niniejszej Konwencji chronią godność i tożsamość istoty ludzkiej i gwarantują każdemu, bez dyskryminacji, poszanowanie dla jego integralności oraz innych podstawowych praw i wolności w sferze zastosowań biologii i medycyny”*. Do najważniejszych zasad Konwencji należy zawarte w art. 2 postanowienie stanowiące, że interes i dobro istoty ludzkiej przeważają nad wyłącznym interesem społeczeństwa i nauki. Zgodnie z art. 3 Konwencji, strony Konwencji zobowiązane są zapewnić słuszny dostęp do opieki zdrowotnej właściwej jakości. Rozdział drugi Konwencji poświęcony jest – kluczowej w eksperymentach medycznych – problematyce zgody pacjenta. Należy podkreślić, iż Polska podpisała Konwencję, lecz nie doszło do jej ratyfikacji. Pomimo tego, akt ten ma istotny wpływ na stosowanie istniejących regulacji prawnych jako pewien system wartości, który powinien być brany pod uwagę, co najmniej przy interpretacji przepisów prawa [17].

## **7. Aspekty deontologiczne prowadzenia eksperymentów medycznych**

Normy zawarte w Kodeksie Etyki Lekarskiej mają charakter norm deontologicznych. Stanowienie norm deontologicznych nie należy do właściwości organów państwa. Normy deontologiczne, same przez się charakteru prawnego nie posiadają. Należą bowiem do niezależnego od prawa zbioru norm etycznych. Jak wskazał Trybunał Konstytucyjny, upoważnienie zawarte w ustawie o izbach lekarskich, do uchwalenia przez zjazd lekarzy norm deontologicznych, jest jedynie ustawowym potwierdzeniem powszechnie uznawanego prawa korporacji lekarskiej (także i innych korporacji zawodowych) do określania zasad deontologicznych w zgodzie z uznawanym przez te korporacje systemem wartości [60].

Na szczególną relację zasad etyki medycznej z praktyką i prawem medycznym oraz ich autonomiczny charakter wobec prawa zwrócił uwagę L. Bosek. Wskazał on, że w systemach *common law* szczególna pozycja etyki medycznej w prawie medycznym jest uzasadniona praktycznie, ponieważ samoregulacja deontologiczna wykazuje się generalnie wyższą skutecznością. Akcentowane są w szczególności pierwotny względem państwa i prawa pozytywnego status moralności, legitymizujący np. wyroki norymberskie w sprawach lekarskich [19].

Zgodnie ze stanowiskiem ONZ *„zasady etyki medycznej mogą być przyjmowane po to, aby ograniczyć szkodliwość społeczną zachowań niezabronionych przez ustawę, a nawet tych zachowań, które zostały wprost dopuszczone przez przepisy ustawowe państw członkowskich”*. L. Bosek wskazuje dalej, że *„ONZ wymaga, aby niezgodność zasad etyki medycznej i przepisów prawa usuwać, zmieniając przepisy prawa”* [19]. Istnieją wątpliwości czy stanowisko ONZ nie jest zbyt daleko idące, przy czym L. Bosek wskazuje, że jest ono szeroko reprezentowane. Polski TK, w wyrokach dotyczących norm etycznych różnych grup zawodowych, wyraził pogląd o niepozytywistycznym charakterze zasad etyki medycznej. Trybunał Konstytucyjny wskazał, że normy nie mają charakteru norm prawnych i w konsekwencji brak podstaw do orzekania *„o utracie mocy obowiązującej”* zawodowych norm etycznych z powodu niezgodności z prawem, np. konstytucyjnym. W kręgu zainteresowań TK normy deontologiczne pozostają o tyle, o ile klauzule generalne przepisów prawa odsyłają do norm pozaprawnych, jakimi są zasady etyki i deontologii zawodowej. W takich przypadkach TK orzeka o zgodności z Konstytucją normach prawnych, interpretowanych z uwzględnieniem ich *„dookreślenia”* przez system norm etyki i deontologii zawodowej, przyjętej w środowisku lekarskim [15]. Normy deontologiczne obowiązujące uniwersalnie to przede wszystkim opisane wyżej Kodeks Norymberski oraz szczegółowa i okresowo nowelizowana Deklaracja Helsińska.

W Polsce Kodeks Etyki Lekarskiej przyjęto w 1991 r. podczas Nadzwyczajnego II Krajowego Zjazdu Izb Lekarskich. Nowelizacja KEL miała miejsce dwukrotnie, pierwszy raz w 1993 roku na III Krajowym Zjeździe Lekarzy oraz drugi w 2003 roku na Nadzwyczajnym VII Krajowym Zjeździe Lekarzy [61].

Kodeks etyki lekarskiej stanowi, że zasady etyki lekarskiej wynikają z ogólnych norm etycznych i zobowiązują lekarza do przestrzegania praw człowieka i

dbania o godność zawodu lekarskiego. Zgodnie z art. 6 KEL lekarz ma swobodę wyboru w zakresie metod postępowania, które uzna za najskuteczniejsze. Powinien jednak ograniczyć czynności medyczne do rzeczywiście potrzebnych choremu, zgodnie z aktualnym stanem wiedzy. Według art. 13 KEL obowiązkiem lekarza jest respektowanie prawa pacjenta do świadomego udziału w podejmowaniu decyzji dotyczących jego zdrowia, przy czym informacja udzielona pacjentowi powinna być sformułowana w sposób dla niego zrozumiały. Co istotne, lekarz powinien poinformować pacjenta o stopniu ewentualnego ryzyka zabiegów diagnostycznych i leczniczych oraz spodziewanych korzyściach, związanych z wykonywaniem tych zabiegów, a także o możliwościach zastosowania innego postępowania medycznego. W zakresie eksperymentów medycznych istotne znaczenie ma art. 15 KEL, który ustanawia obowiązek uzyskania świadomej zgody pacjenta na postępowanie diagnostyczne, lecznicze i zapobiegawcze. Kwestii eksperymentów medycznych poświęcony jest Rozdział II KEL, zatytułowany: Badania naukowe i eksperymenty biomedyczne. Na podstawie art. 41a KEL lekarz przeprowadzający badania naukowe, a w szczególności eksperymenty medyczne, zobowiązany jest przestrzegać norm i obowiązków, wynikających z Kodeksu Etyki Lekarskiej oraz ogólnie przyjętych zasad etyki badań naukowych. Dopuszczalność eksperymentu reguluje art. 42 KEL, który stanowi, że eksperymenty medyczne z udziałem człowieka mogą być przeprowadzane przez lekarza, o ile służą poprawie zdrowia pacjenta, biorącego udział w doświadczeniu lub wnoszą istotne dane poszerzające zakres wiedzy i umiejętności lekarskich. Przepis art. 42 KEL rozróżnia zatem eksperyment badawczy i eksperyment leczniczy. Dopuszczalność ryzyka, związanego z eksperymentem leczniczym, zgodnie z którym przeprowadzający eksperyment powinien być przeświadczony, że spodziewane korzyści dla pacjenta przeważają w istotny sposób nad nieuniknionym ryzykiem, a lekarz przeprowadzając eksperyment leczniczy nie może narażać pacjenta na ryzyko w istotnym stopniu większe niż to, które grozi osobie niepoddanej temu eksperymentowi i może podejmować wyłącznie ryzyko minimalne. W przeciwieństwie do KEL, przepisy ZawLekU nie regulują elementu ryzyka w odniesieniu do eksperymentu leczniczego. W art. 21 ust. 2 zd. 2 ZawLekU stwierdzono jedynie, że może on być przeprowadzony, jeżeli dotychczas stosowane metody medyczne nie są skuteczne lub jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca [62].

Kwestię zgody na udział w eksperymencie medycznym reguluje art. 43 KEL, który stanowi obowiązek uzyskania zgody od osoby, która ma być poddana eksperymentowi medycznemu, po uprzednim poinformowaniu jej o wszystkich aspektach doświadczenia, które mogą jej dotyczyć oraz o prawie do odstąpienia w każdym czasie od udziału w eksperymencie, a osoba wyrażająca zgodę na udział w eksperymencie nie może czynić tego pod wpływem zależności od lekarza czy pozostawania pod jakąkolwiek presją. KEL reguluje także udział w eksperymentach osób z grup szczególnie wrażliwych. Lekarz uczestniczący w eksperymentach medycznych musi je przeprowadzać zgodnie z zasadami badań naukowych, a eksperymenty z udziałem człowieka powinny być poprzedzone badaniami *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach. Uregulowane są nadto kwalifikacje przeprowadzającego eksperyment oraz kwestie etyczne związane z publikacjami. W zakresie regulacji eksperymentów medycznych, normy deontologiczne zawarte w KEL, są stosunkowo nierozbudowane w porównaniu z normami prawnymi, obowiązującymi na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Należy zauważyć, że oba systemy normatywne są ze sobą w tym zakresie zgodne.

Zarówno Deklaracja Helsińska, jak i KEL nakładają na lekarzy nieprzewidziane w prawie powszechnym, obowiązki publikacyjne związane z eksperymentami medycznymi. Zgodnie z art. 36 Deklaracji Helsińskiej, autorzy, badacze, redaktorzy, sponsorzy i wydawcy są moralnie zobligowani do publikowania i rozpowszechniania wyników badań naukowych. Badacze są ponadto zobowiązani do publicznego udostępnienia wyników swoich badań, prowadzonych z udziałem ludzi jak również są odpowiedzialni za kompletność i dokładność swoich publikacji. Mają obowiązek przestrzegać przyjętych zasad etycznych odnoszących się do prezentowania wyników badań. Powinność publikacji dotyczy zarówno wyników pozytywnych jak i negatywnych oraz wyników nierozstrzygujących. W art. 48 KEL ustanowiony został obowiązek publikacyjny, zgodnie z którym wszelkie odkrycia i spostrzeżenia, związane z wykonywaniem zawodu, lekarz winien przekazywać środowisku lekarskiemu i publikować przede wszystkim w prasie medycznej.

Oba powołane wyżej akty nakazują dokonywania odpowiedniej anonimizacji danych uczestników badań (art. 9 i 14 Deklaracji Helsińskiej i art. 51 ust. 2 KEL) wobec czego, pomimo nakazów zawartych w normach deontologicznych idących dalej niż prawo powszechne, brak jest podstaw do stwierdzenia sprzeczności z prawem

powszechnie obowiązującym. Zbieżność dwóch systemów normatywnych, norm prawnych i norm etycznych jest zapewne wynikiem tego, że normy etyczne miały zasadniczy wpływ na kształt norm prawnych, regulujących kwestie medycyny innowacyjnej.

## Rozdział II

### Prawne zasady dopuszczalności innowacyjnego leczenia pacjentów

#### 1. Regulacje prawne dotyczące badań klinicznych w prawie unijnym oraz wpływ na ustawodawstwo krajowe

Porządek prawny współczesnej Europy obejmuje prawo krajowe, międzynarodowe oraz unijne, przy czym żaden z tych systemów nie może być postrzegany jako odrębny z pominięciem rozbudowanych powiązań między nimi. Wzajemne zależności pomiędzy reżimami prawnymi różnego szczebla stały się normą ery globalizacji [63]. Sposób funkcjonowania instytucji Unii Europejskiej określa m.in. art. 13 TUE [64], zgodnie z którym *„każda instytucja działa w granicach uprawnień przyznanych jej na mocy Traktatów, zgodnie z procedurami, na warunkach i w celach w nich określonych”*. Zgodnie z art. 153 ust. 1 TFUE Unia wspiera i uzupełnia działania państw członkowskich w poszczególnych dziedzinach, obejmujących m.in. ochrony zdrowia. Ponadto, art. 207 ust. 4 TFUE wskazuje, że wspólna polityka handlowa Unii Europejskiej może obejmować handel usługami w zakresie kultury oraz audiowizualnymi, a także handel usługami społecznymi oraz w zakresie edukacji i zdrowia. Kompetencje Unii Europejskiej w dziedzinie zdrowia publicznego są jednak ograniczone, gdyż stanowią jedynie uzupełnienie działań państw członkowskich. Ponadto działania Unii muszą być prowadzone w poszanowaniu obowiązków państw członkowskich w zakresie określania ich polityki dotyczącej zdrowia, jak również organizacji i świadczenia usług zdrowotnych i opieki medycznej [65].

Instytucje Unii Europejskiej w celu wykonania kompetencji, mogą korzystać z różnych rozwiązań prawnych, w katalogu których, zgodnie z art. 288 TFUE, znajdują się rozporządzenia, dyrektywy, decyzje, zalecenia i opinie. Rozporządzenia mają zasięg ogólny i wiążą w całości oraz są bezpośrednio stosowane we wszystkich państwach członkowskich. W przeciwieństwie do rozporządzeń, dyrektywy wiążą państwa członkowskie, do których są kierowane wyłącznie w zakresie rezultatu, który ma zostać osiągnięty, pozostawia jednak organom krajowym swobodę wyboru formy i środków zastosowanych w celu implementacji przepisów dyrektywy. Należy zauważyć, że art. 288 TFUE nie upoważnia instytucji Unii do przyjmowania wymienionych w nim aktów. Nie jest to bowiem przepis kompetencyjny. Jak wskazano wyżej, upoważnienia do stanowienia poszczególnych aktów prawnych są



przewidziane w szczegółowych przepisach traktatów, zgodnie z zasadą kompetencji powierzonych. Na mocy art. 288 TFUE instytucjom unijnym przysługuje jedynie kompetencja do wyboru formy i środków prawnych, za pomocą których wykonywać będą swoje kompetencje, przysługujące im na mocy odrębnych przepisów. Należy jednak zauważyć, że decyzja o skorzystaniu z instytucji dyrektywy lub rozporządzenia wywiera istotny wpływ na zakres harmonizacji przepisów poszczególnych państw członkowskich, przy czym najściślejsze ujednoczenie osiągnięte jest za pomocą rozporządzeń.

W dziedzinie ochrony zdrowia, w szczególności w zakresie badań klinicznych produktów leczniczych, instytucje unijne początkowo korzystały z dyrektyw jako środka ujednoczania porządków prawnych. W zakresie badań klinicznych, przeprowadzone w latach dziewięćdziesiątych XX wieku, obserwacje dotyczące prowadzenia badań klinicznych wskazały, że na obszarze Unii Europejskiej prowadzonych jest szereg złożonych badań klinicznych, trwających do kilku lat, zwykle obejmujących licznych uczestników, prowadzonych w różnych ośrodkach badawczych, często zlokalizowanych w różnych państwach członkowskich, przy czym regulacje w zakresie zasad rozpoczynania i prowadzenia badań klinicznych oraz stawianych, w ramach ich prowadzenia, wymagań znacznie się różni w poszczególnych państwach członkowskich. Wiążące się z tym opóźnienia i trudności niekorzystnie wpływały na efektywne prowadzenie badań we Wspólnocie. Zaobserwowano konieczność uproszczenia i harmonizacji przepisów administracyjnych, dotyczących prowadzenia takich badań, poprzez ustanowienie jasnej, przejrzystej procedury i stworzenie warunków, pozwalających na efektywną koordynację badań klinicznych we Wspólnocie przez odpowiednie władze [34].

W celu unifikacji porządków prawnych poszczególnych krajów członkowskich w zakresie badań klinicznych wprowadzono Dyrektywę 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka [34]. Celem Dyrektywy 2001/20/WE było uproszczenie i harmonizacja przepisów administracyjnych regulujących badania kliniczne w poszczególnych państwach Unii Europejskiej.

Obserwacje poczynione po kilku latach obowiązywania Dyrektywy 2001/20/WE wskazały, że udało się osiągnąć jedynie częściową harmonizację w zakresie regulacji badań klinicznych. W dalszym ciągu utrudnione było prowadzenie badań klinicznych w kilku państwach członkowskich jednocześnie. Uregulowanie problematyki badań klinicznych w prawie unijnym, w drodze dyrektywy, powodowało konieczność implementacji przyjętych rozwiązań do krajowych porządków prawnych. Rozbieżności w zakresie implementacji postanowień Dyrektywy 2001/20/WE do porządków prawnych poszczególnych państw członkowskich powodowały, że przepisy poszczególnych krajów nie były tożsame. W konsekwencji w zakresie badań międzynarodowych zachodził szereg formalnych utrudnień w prowadzeniu badań klinicznych. Liczba zezwoleń na prowadzenie badań klinicznych spadła o około 25% w latach 2007–2011, a czas oczekiwania na zezwolenie istotnie się wydłużył [66]. Dyrektywa 2001/20/WE powodowała szereg praktycznych trudności, wzrost kosztów administracyjnych i obsługi badania klinicznego. Brakowało także narzędzi informatycznych, usprawniających przepływ informacji, dotyczących prowadzonych badań i konsultacji pomiędzy organami państwowymi poszczególnych państw członkowskich [67].

Komisja Europejska doszła do wniosku, że uregulowanie prowadzenia badań klinicznych w UE w postaci rozporządzenia byłoby najlepszym narzędziem do gromadzenia solidnej bazy danych, spełniających wymogi badań w dziedzinie produktów leczniczych [66]. Formułę rozporządzenia uznano także za korzystną dla sponsorów i badaczy, w szczególności w przypadkach badań klinicznych prowadzonych w więcej niż jednym państwie członkowskim. Rozporządzenie, w przeciwieństwie do dyrektywy, jest stosowane we wszystkich państwach członkowskich bez potrzeby implementacji.

W konsekwencji, badacze i sponsorzy mogą bezpośrednio odnosić się do przepisów rozporządzenia, również w odniesieniu do zgłaszania danych, dotyczących bezpieczeństwa oraz oznakowania badanych produktów leczniczych. Formuła rozporządzenia powinna pozwolić na zmniejszenie różnic w prowadzeniu badań między poszczególnymi państwami członkowskimi [67]. Prace nad nowym rozporządzeniem zakończono w pierwszej połowie 2014 r. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych, stosowanych u ludzi oraz

uchylenia dyrektywy 2001/20/WE [68], weszło w życie 16 października 2014 r., lecz będzie mogło być stosowane dopiero po wdrożeniu odpowiednich narzędzi informatycznych, przy czym termin wdrożenia przesuwają się w czasie z uwagi na przeciągającą się procedurę tworzenia tychże narzędzi. Zgodnie z przepisami regulującymi wejście w życie Rozporządzenia 536/2014, ukończenie prac nad systemem jest warunkiem rozpoczęcia stosowania przepisów Rozporządzenia. Funkcjonalność systemu będzie przedmiotem niezależnego audytu, a po stwierdzeniu pełnej funkcjonalności portalu UE i bazy danych UE, Komisja Europejska, na podstawie art. 92 ust. 3 Rozporządzenia, opublikuje stosowne zawiadomienie w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej. Zgodnie z art. 99 Rozporządzenia, jego przepisy stosuje się po upływie sześciu miesięcy po dniu publikacji wskazanego wyżej zawiadomienia.

Wprowadzone rozporządzeniem zmiany obejmują m.in. modyfikację definicji badań klinicznych oraz wprowadzają scentralizowaną procedurę otrzymywania zezwolenia na prowadzenie badań klinicznych. Rozporządzenie ma zmierzać do harmonizacji i uproszczenia procedur administracyjnych regulujących prowadzenie badań klinicznych w poszczególnych państwach członkowskich. W preambule Rozporządzenia 536/2014 wskazano, że istnieją naukowe podstawy do założenia, iż celem przyszłych badań klinicznych będą dokładniej określone populacje pacjentów, takie jak podgrupy tworzonych przy wykorzystaniu informacji genomicznych. Wobec powyższego, niezbędne będzie prowadzenie badań na terenie kilku lub wszystkich państw członkowskich. Nowe procedury pozwoleń na badania kliniczne powinny sprzyjać angażowaniu jak największej liczby państw członkowskich w badaniach klinicznych. Uproszczenie procedur powinno wyeliminować wielokrotne przedkładanie w dużej mierze identycznych informacji do organów poszczególnych państw członkowskich i zastąpić je procedurą, polegającą na jednokrotnym złożeniu dokumentacji wniosku oraz udostępnienia jej treści wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim poprzez jeden portal, służący do składania wniosków.

Kwestie dotyczące funkcjonalności portalu reguluje art. 80 Rozporządzenia 536/2014, zgodnie z którym Europejska Agencja Leków, we współpracy z państwami członkowskimi oraz Komisją Europejską, ma za zadanie stworzyć i prowadzić portal na poziomie Unii, stanowiący jeden punkt, za pośrednictwem którego przekazywane są dane i informacje dotyczące badań klinicznych, zgodnie z rozporządzeniem. Portal

UE, zgodnie z wytycznymi zawartymi w rozporządzeniu, ma być technicznie zaawansowany i przyjazny użytkownikowi, tak aby uniknąć niepotrzebnych nakładów pracy. Europejska Agencja Leków, we współpracy z państwami członkowskimi i Komisją, zobligowana jest do opracowania specyfikacji funkcjonalnych dla portalu UE i bazy danych UE wraz z terminem ich wdrożenia.

Weryfikacja pełnej funkcjonalności portalu UE i bazy danych UE oraz spełniania przez system specyfikacji funkcjonalnych, powierzona została Komisji Europejskiej. Po stwierdzeniu wypełnienia warunków Komisja Europejska zobowiązana jest do opublikowania stosownego zawiadomienia w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej. Publikacja tego zawiadomienia uzależnia wejście w życie Rozporządzenia 536/2014.

Należy zauważyć, że Rozporządzenie 536/2014 nie jest regulacją całościową w tym sensie, że niektóre kwestie pozostawione są do regulacji wewnętrznych poszczególnych państw członkowskich. Państwa członkowskie mają prawo do wskazania organu lub organów zaangażowanych w ocenę wniosku o pozwolenie na przeprowadzenie badania klinicznego oraz zorganizowanie udziału komisji etycznych. Określając odpowiedni organ lub organy, państwa członkowskie powinny zapewnić udział osób nieposiadających wiedzy fachowej, tj. w szczególności pacjentów lub organizacji pacjentów. Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi, ocena powinna być przeprowadzana grupowo przez osoby, które łącznie posiadają niezbędne kwalifikacje i doświadczenie. Osoby oceniające wniosek powinny być niezależne od sponsora, ośrodka badań klinicznych oraz od badaczy biorących udział w badaniu, nie powinny również podlegać jakimkolwiek innym niepożądanym wpływom. Komisja etyczna, zgodnie z art. 2 ust. 1 pkt 11 Rozporządzenia 536/2014 oznacza niezależny podmiot, ustanowiony w państwie członkowskim, zgodnie z prawem tego państwa członkowskiego i uprawniony do wydawania opinii do celów niniejszego rozporządzenia, z uwzględnieniem opinii osób nieposiadających wiedzy fachowej, w szczególności pacjentów lub organizacji pacjentów. W Polsce komisje etyczne funkcjonują pod nazwą „komisje bioetyczne”.

Niezależnie od kwestii regulacyjnych wskazanych powyżej, państwom członkowskim pozostawiono uregulowanie kwestii odpowiedzialności karnej i cywilnej za szkody wyrządzone w trakcie badania klinicznego, zarówno w zakresie odpowiedzialności cywilnej jak i karnej. Prawo krajowe reguluje kwestie związku

przyczynowo – skutkowego, wymiaru odszkodowania i kary oraz kwestie proceduralne w sprawach związanych z odpowiedzialnością odszkodowawczą. Rozporządzenie 536/2014 reguluje kwestie związane z ochroną uczestników i świadomej zgody w Rozdziale piątym, pozostawiając państwom członkowskim szczegółowe regulacje w tym zakresie, co umożliwia osadzenie tych instytucji w porządkach prawnych poszczególnych krajów członkowskich.

Państwom członkowskim pozostawiono nadto uprawnienia kontrolne, w tym prawo do cofnięcia pozwolenia na badanie kliniczne, zawieszenia badania klinicznego bądź wymagania od sponsora wprowadzenia w nim zmian oraz uprawnienia w zakresie prowadzenia inspekcji. Kluczowe zagadnienia, nieuregulowane w rozporządzeniu, obejmują dialog z regulatorem przed złożeniem wniosku, dostęp do leku po zakończeniu badania klinicznego, zasady finansowania badań klinicznych, obejmujące m.in. zakres świadczeń finansowanych przez sponsora, a finansowanych ze środków publicznych, zachęty finansowe w zakresie wspierania prowadzenia badań, w tym aspekty podatkowe, ułatwienia dla badań niekomercyjnych oraz kwestie reklamy badań klinicznych [69].

## **2. Regulacje prawne dotyczące badań klinicznych w prawie krajowym**

Badania kliniczne produktów leczniczych są w prawie polskim uregulowane przede wszystkim w ustawie z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne oraz szeregu aktów wykonawczych do tej ustawy. Przepisy te implementują Dyrektywę 2001/20/WE. Na podstawie upoważnienia ustawowego Minister Zdrowia wydał do FarmPr szereg rozporządzeń wykonawczych. Rozporządzenia zostały wydane w następujących sprawach: w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej [70], zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego [71], szczegółowego sposobu przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego [72], wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania [73], w sprawie Inspekcji badań klinicznych [74] oraz w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego. W ramach delegacji ustawowej, rozporządzeniem uregulowane zostały wymogi, co do sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich oraz kwestie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora. [75] Szereg kwestii proceduralnych uregulowanych jest

w ustawie z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Badania kliniczne przeprowadza się na podstawie art. 37b–37ag FarmPr. oraz rozporządzeń wykonawczych, wydanych przez Ministra Zdrowia. Zgodnie z definicją legalną, zawartą w art. 2 pkt 2 FarmPr., badaniem klinicznym jest każde badanie prowadzone z udziałem ludzi, w celu odkrycia lub potwierdzenia klinicznych, farmakologicznych, w tym farmakodynamicznych skutków działania jednego lub wielu badanych produktów leczniczych, lub w celu zidentyfikowania działań niepożądanych jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych, lub śledzenia wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych, mając na względzie ich bezpieczeństwo i skuteczność. Każde badanie kliniczne produktu leczniczego jest eksperymentem medycznym.

Zgodnie z art. 37b ust. 1 pr. farm. badania kliniczne prowadzi oraz przedstawia sprawozdania z badań klinicznych zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej. Paradygmatem badań klinicznych jest założenie, że dobro pacjenta jest nadrzędne w stosunku do interesu nauki lub społeczeństwa i może być przeprowadzone dopiero po dokonaniu analizy przewidywanych ryzyk i korzyści.

Jeden ze wspólnych celów Unii Europejskiej, jakim jest swobodny przepływ produktów leczniczych na obszarze UE [76] i wynikająca z niego konieczność ujednolicenia badań produktów leczniczych przed ich dopuszczeniem do obrotu oraz unifikacji procedur badawczych, ma wpływ na ustawodawstwo krajowe również w zakresie dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Regulacje w tym zakresie, zawarte są w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie szczegółowego sposobu przedstawiania dokumentacji, dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego [77], które wprowadza obowiązek składania dokumentacji w formacie CTD, określonym w załączniku do rozporządzenia. Jednolity format dokumentacji wynika z ustaleń międzynarodowych i stanowi krok w celu ujednolicenia zasad prowadzenia badań klinicznych.

Kolejnym organem państwowym, działającym na rynku badań klinicznych, jest Agencja Badań Medycznych, utworzona na mocy ustawy z dnia 21 lutego 2019 r. o Agencji Badań Medycznych [78]. Agencja jest państwową osobą prawną, a jej działalność polega na dofinansowaniu badań naukowych i prac rozwojowych w

dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu oraz projektów interdyscyplinarnych, wyłonionych w drodze konkursu, ze szczególnym uwzględnieniem badań klinicznych, obserwacyjnych i epidemiologicznych; wydawaniu opinii i ekspertyz w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu na rzecz organów administracji publicznej lub innych podmiotów w wyniku realizacji zawartych umów; inicjowaniu i rozwijaniu współpracy międzynarodowej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu oraz inicjowaniu i realizacji własnych badań naukowych i prac rozwojowych. Organami Agencji są Prezes Agencji powoływany przez ministra właściwego do spraw zdrowia oraz Rada Agencji.

Celem Agencji jest w szczególności wspieranie niekomercyjnych badań klinicznych, które, według wskazań Ministerstwa Zdrowia, stanowią zaledwie około 2 proc. wszystkich takich badań w kraju [79]. Agencja ma być wyspecjalizowaną jednostką, zrzeszającą krajowych i zagranicznych ekspertów, którzy będą pracować nad innowacyjnością polskiej medycyny. Agencja ma być także partnerem dla światowych instytucji, tj. np. NIH (National Institutes of Health, działająca w Stanach Zjednoczonych). Kluczowymi obszarami działalności Agencji będą onkologia i kardiologia [79].

Należy zauważyć, że trwają prace legislacyjne nad projektem ustawy o badaniach klinicznych produktów leczniczych. Ustawa o badaniach klinicznych produktów leczniczych ma regulować materię, uregulowaną Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych, stosowanych u ludzi oraz uchylecia dyrektywy 2001/20/WE. Projekt ustawy nie został jeszcze podany do wiadomości publicznej [80].

Agencja Badań Medycznych przekazała Ministrowi Zdrowia projekt ustawy o badaniach klinicznych i ujawniła jego główne założenia. Założenia projektu przewidują powstanie Naczelnej Komisji Bioetycznej, której członkami mają być prawnicy, lekarze, filozofowie, teolodzy oraz przedstawiciele organizacji pacjentów. Kadencja komisji, która zajmie się oceną wniosku o przeprowadzenie badania, będzie czteroletnia i na jej bazie ma powstać sieć lokalnych komisji.

Projekt przewiduje oparcie systemu ubezpieczeń na dwóch filarach. Pierwszy filar ma stanowić Fundusz Ochrony Uczestników Badań Klinicznych, funkcjonujący przy ABM. Fundusz miałby wypłacać odszkodowania pacjentowi,

który doznał uszczerbku na zdrowiu w wyniku badania klinicznego, niezależnie od tego czy powstanie szkody było zawinione. Fundusz ma być finansowany ze składek sponsorów badań. Drugim filarem projektowanego systemu ubezpieczeń pacjenta ma być ubezpieczenie odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora. Suma gwarancyjna ma być zmniejszona w stosunku do przepisów obecnych [81].

Ponadto, w określonych przypadkach pacjenci będą mogli uzyskiwać gratyfikację za udział w badaniach. Projekt ustawy o badaniach klinicznych przewiduje, że głównym badaczem w eksperymencie medycznym będzie mogła zostać pielęgniarka lub położna z wykształceniem wyższym.

### **3. Dobra Praktyka Kliniczna**

Zarówno w Polsce, jak i w innych krajach UE, wielokrotnie prowadzone są kliniczne badania międzynarodowe, w tym prowadzone w celu dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu w USA. Powoduje to konieczność prowadzenia badań zgodnie z wymogami, nie tylko przepisów polskich i Unii Europejskiej, lecz także przepisów USA. W konsekwencji podmioty prowadzące badania kliniczne narzucają sobie normy, które nie wynikają z bezwzględnie obowiązujących przepisów prawa, a powodują dostosowanie prowadzonych badań do wymogów innych państw. Jest to jeden z przykładów występującej na rynku samoregulacji. Jak wskazuje się w doktrynie, samoregulacja oznacza pozaprawną, tj. nieopartą na prawie stanowionym, metodę wprowadzania wspólnych standardów i reguł [82]. Samoregulacja polega zazwyczaj na przyjmowaniu przez określone stowarzyszenia lub samorządy, działające w ramach określonych branż lub zawodów, kodeksów praktyki. Samoregulacja umożliwia podejmowanie stosunkowo szybkich i elastycznych reakcji na zmieniające się realia rynkowe lub naukowe oraz pozwala na elastyczne tworzenie reguł. W przypadku badań klinicznych jako dziedziny bardzo skomplikowanej i błyskawicznie rozwijającej się, uregulowania prawne siłą rzeczy pozostają w tyle za rozwojem biomedycyny a legislatorzy krajowi i unijni nie nadążają za zmieniającymi się realiami.

Istotną rolę w dziedzinie badań klinicznych pełnią dodatkowe źródła prawa o charakterze międzynarodowym. Na przestrzeni lat wypracowane zostały międzynarodowo akceptowane wymagania dotyczące etyki i jakości badań klinicznych produktów leczniczych. Wymagania te mają na celu zarówno zagwarantowanie ochrony praw, bezpieczeństwa, dobra uczestników badań



klinicznych, jak i wiarygodności wyników prowadzonych badań. Najistotniejszym przykładem takich regulacji jest Deklaracja Helsińska Światowego Stowarzyszenia Lekarzy.

Bardzo istotną rolę w procesie stosowania prawa i w praktyce rejestracyjnej pełnią także wytyczne, opracowane przez Międzynarodową Radę ds. Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH). ICH jest organizacją powołaną z inicjatywy Unii Europejskiej, USA, Japonii oraz ekspertów przemysłu farmaceutycznego, której zadaniem jest ujednoczenie wymagań rejestracyjnych produktów leczniczych w krajach Unii Europejskiej, USA i Japonii [83]. Standardy postępowania w zakresie prowadzenia badań klinicznych określają opracowane w 1996 r. wytyczne dobrej praktyki klinicznej, tj. ICH Guideline for Good Clinical Practice (ICH GCP) [84]. Wytyczne, które rozwinęły postanowienia Deklaracji Helsińskiej, stały się międzynarodowym standardem regulującym sposób planowania i prowadzenia badania klinicznego, zasady monitorowania i nadzoru nad badaniem, zasady prowadzenia dokumentacji oraz sposób przeprowadzania analizy danych i przekazywania wyników badań w formie raportu. Doniosłość wytycznych ICH dla prawodawstwa Unii Europejskiej znalazła potwierdzenie w preambule do rozporządzenia 536/2014, na mocy której dokonano ich swoistej inkorporacji wskazując, że uzgodniono szczegółowy zestaw wytycznych, dotyczących dobrej praktyki klinicznej, które stanowią obecnie przyjęty na szczeblu międzynarodowym standard w zakresie planowania, prowadzenia i rejestrowania badań klinicznych oraz związanej z nimi sprawozdawczości. Zestaw ten jest spójny z zasadami mającymi swe źródło w Deklaracji Helsińskiej Światowego Stowarzyszenia Lekarzy. W preambule Rozporządzenia 536/2014 wskazano nadto, że w przypadku wątpliwości, pojawiających się ewentualnie przy stosowaniu przepisów określonych rozporządzenia, należy uwzględnić wytyczne ICH dotyczące dobrej praktyki klinicznej.

W prawie polskim definicja legalna Dobrej Praktyki Klinicznej zawarta jest w art. 2 pkt FarmPr., a pojęcie to oznacza *„zespół uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących etyki i jakości badań naukowych, przy prowadzeniu badań klinicznych, gwarantujących ochronę praw, bezpieczeństwo,*

*dobro uczestników tych badań oraz wiarygodność ich wyników*”. Na mocy delegacji ustawowej udzielonej Ministrowi Zdrowia w art. 37g FarmPr. w drodze rozporządzenia, uregulowane zostały szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Klinicznej, z uwzględnieniem sposobu planowania, prowadzenia, monitorowania, dokumentowania i raportowania badań klinicznych, mając na uwadze bezpieczeństwo uczestników badań klinicznych oraz zapewnienie właściwego przeprowadzania badań klinicznych. Dobra Praktyka Kliniczna reguluje w szczególności obowiązki badacza, obowiązki sponsora, wymogi prawne co do protokołu badania klinicznego i broszury badacza, elementy umowy dotyczącej prowadzenia badań klinicznych, podstawową dokumentację badania klinicznego w zależności od etapu badania [85].

W porównaniu z zasadami ICH GCP, uznawanymi przez społeczność międzynarodową, rozporządzenie w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej nie zawiera rozdziału opisującego prawa i obowiązki komisji bioetycznych. Jest to zapewne konsekwencją tego, że prawa i obowiązki komisji bioetycznych zostały uregulowane w odrębnym rozporządzeniu [86]. Rozporządzenie – w przeciwieństwie do z zasad ICH GCP – zawiera dodatkowy rozdział 6, odnoszący się do umów dotyczących prowadzenia badań klinicznych. Wydaje się, że mając na uwadze doniosłość tych umów dla uczestników badań, podmiotów leczniczych, a nawet budżetu państwa, aktywność polskiego ustawodawcy, wprowadzenie regulacji w tym zakresie należy ocenić pozytywnie.

#### **4. Organy kontrolne w procesie przeprowadzania badań klinicznych**

##### **4.1 Komisja bioetyczna**

Zgodnie z art. 29 ZawLekU, eksperyment medyczny może być przeprowadzony wyłącznie po wyrażeniu pozytywnej opinii o projekcie przez niezależną komisję bioetyczną. Do składu komisji powołuje się osoby posiadające wysoki autorytet moralny i wysokie kwalifikacje specjalistyczne. Komisje bioetyczne i Odwoławcza Komisja Bioetyczna wydają także opinie, dotyczące badań klinicznych, jeżeli inne ustawy tak stanowią, w zakresie określonym w tych ustawach. Komisje bioetyczne powołują okręgowe rady lekarskie na obszarze swojego działania, rektorzy uczelni prowadzących kształcenie w zakresie nauk medycznych lub nauk o zdrowiu oraz dyrektor instytutu badawczego, nadzorowanego przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

Komisja bioetyczna wyraża opinię o projekcie eksperymentu medycznego, w drodze uchwały, przy uwzględnieniu kryteriów etycznych oraz celowości i wykonalności projektu. W przypadku opinii negatywnej, uprawnionym podmiotom przysługuje prawo do wniesienia odwołania. Odwołanie od uchwały komisji bioetycznej, wyrażającej opinię, może wnieść podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny, kierownik podmiotu leczniczego, w którym eksperyment medyczny ma być przeprowadzony lub komisja bioetyczna właściwa dla ośrodka, który ma uczestniczyć w wieloośrodkowym eksperymencie medycznym. Odwołanie wnosi się za pośrednictwem komisji bioetycznej, która podjęła uchwałę, do Odwoławczej Komisji Bioetycznej w terminie 14 dni od dnia otrzymania uchwały wyrażającej opinię. W posiedzeniu Odwoławczej Komisji Bioetycznej uczestniczy podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny w celu prezentacji projektu i udzielania wyjaśnień. Odwoławcza Komisja Bioetyczna może zażądać uzupełnienia informacji na temat projektowanego eksperymentu. Koszty związane z postępowaniem prowadzonym przez Odwoławczą Komisję Bioetyczną ponosi Minister Zdrowia i Opieki Społecznej.

Rozstrzygnięcia Odwoławczej Komisji Bioetycznej zapadają w formie uchwały będącej pozytywną lub negatywną opinią na temat projektowanego eksperymentu, utrzymująca w mocy opinię komisji bioetycznej lub zmieniająca opinię o projekcie badawczym. Opinię wraz z uzasadnieniem przesyła się odwołującemu się oraz komisji bioetycznej, która wydała opinię stanowiącą przedmiot odwołania.

Pod względem kwalifikacji administracyjnoprawnej należy rozróżnić „uchwałę komisji bioetycznej w sprawie eksperymentu medycznego” w rozumieniu art. 29 ust. 1 ZawLekU., od opinii dotyczącej badań klinicznych w rozumieniu art. 37b FarmPr, zgodnie z którym warunkiem prowadzenia badania klinicznego jest m.in. uzyskanie opinii komisji bioetycznej, z której wynika, że przewidywane korzyści terapeutyczne oraz korzyści dla zdrowia publicznego usprawiedliwiają dopuszczenie ryzyka. Naczelny Sąd Administracyjny w postanowieniu [87] z dnia 18 kwietnia 2007 r., wskazał, że uchwała komisji bioetycznej w sprawie projektu eksperymentu medycznego, pomimo określenia jej w art. 29 ust. 1 ZawLekU mianem „*pozytywnej opinii*” stanowi w istocie decyzję administracyjną organu administracji publicznej, rozstrzygającą sprawę administracyjną, wszczętą wnioskiem lekarza, jako podmiotu mającego w wydaniu tej decyzji interes prawny, w związku z czym podlega

zaskarżeniu do sądu administracyjnego. Stanowisko to oparte jest na domniemaniu formy decyzji administracyjnej, zgodnie z którym, gdy przepis prawa nic nie mówi o sposobie załatwienia sprawy, a uprawnienie strony nie powstaje bezpośrednio z mocy prawa, lecz w wyniku konkretyzacji normy prawnej, organ administracji państwowej – o ile nie jest przewidziana inna forma jego działania – obowiązany jest dokonać tej konkretyzacji w drodze decyzji administracyjnej [88]. Komisje bioetyczne, zarówno pierwszej, jak i drugiej instancji mają kompetencje do decydowania czy wnioskowany przez lekarza projekt eksperymentu może być zaopiniowany pozytywnie, czy też nie. W przypadku decyzji negatywnej przeprowadzenie eksperymentu jest prawnie niedopuszczalne, ponieważ warunkiem koniecznym przeprowadzenia eksperymentu jest pozytywna opinia komisji bioetycznej. Opinia komisji bioetycznej stanowi zatem akt będący samodzielnym rozstrzygnięciem sprawy administracyjnej, wszczynanej na wniosek badacza, rozpatrywanej według określonego przez ustawodawcę trybu, wobec czego należy uznać ją za decyzję administracyjną, zaskarżalną skargą do Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego. Kwalifikacji tej nie zmienia zastosowane przez ustawodawcę nazewnictwo i użycie wyrażenia „*opinia*”, a nie „*decyzja*”. Bez pozytywnej opinii nie może być przeprowadzony eksperyment, co świadczy o tym, że określona prawnie sfera działalności, wchodzącej w zakres wykonywania zawodu lekarza, została poddana reglamentacji prawnej. Brak pozytywnej opinii sprawia bowiem, że eksperyment jest nielegalny [89]. Jak słusznie wskazał Naczelny Sąd Administracyjny w postanowieniu z dnia 18 kwietnia 2007 r. „*opinia komisji stanowi władcze orzeczenie organu administracji o prawach i obowiązkach (tzw. podmiotów zewnętrznych) wynikających z przepisów prawa*” [87].

Inny jest charakter prawny uchwał komisji bioetycznych, podejmowanych na podst. art. 371 ust. 1 FarmPr, które nie mają charakteru decyzji administracyjnych. Różnica ta wynika z regulacji art. 371 ust. 4 FarmPr, zgodnie z którym badanie kliniczne można rozpocząć, jeżeli komisja bioetyczna wydała pozytywną opinię w sprawie prowadzenia badania oraz Prezes URPL wydał pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego. W konsekwencji opinia komisji bioetycznej, podejmowana na podstawie art. 371 ust. 1 FarmPr, stanowi przesłankę wydania decyzji administracyjnej przez Prezesa URPL. Innymi słowy, opinia komisji bioetycznej stanowi konieczny element procedury prowadzącej do wydania przez Prezesa URPL decyzji administracyjnej w przedmiocie wydania pozwolenia na prowadzenie badania

klinicznego. Opinia taka nie stanowi natomiast w tym przypadku decyzji administracyjnej [90].

#### **4.2. Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**

Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych jest centralnym organem administracji rządowej, właściwym w sprawach związanych w szczególności z dopuszczaniem do obrotu produktów leczniczych, badaniami klinicznymi oraz obowiązkami notyfikacyjnymi. Kompetencje i zadania Prezesa Urzędu oraz wspierającego go w działaniach Urzędu określa ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [91].

Do zadań Prezesa Urzędu należy prowadzenie postępowań i wykonywanie czynności w zakresie produktów leczniczych, w szczególności wydawanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, prowadzenie Rejestru Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP, wydawanie, pozwoleń na prowadzenie badania klinicznego albo badania klinicznego weterynaryjnego, prowadzenie Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych, prowadzenie Inspekcji Badań Klinicznych, opracowywanie i wydawanie Farmakopei Polskiej, współpraca z organami administracji publicznej i instytucjami badawczymi oraz właściwymi instytucjami Unii Europejskiej, w tym m.in. Europejską Agencją Leków (EMA).

Prezes Urzędu wykonuje swoje zadania za pomocą Urzędu. Do wykonywania zadań Urząd zatrudnia pracowników merytorycznych z odpowiednim wykształceniem, doświadczeniem oraz przygotowaniem zawodowym, tj. osoby posiadające wiedzę specjalistyczną i potrafiącą tę wiedzę wykorzystać. Zasoby kadrowe Urzędu obejmują specjalistów z wielu dziedzin związanych z zakresem działalności organu. W konsekwencji Prezes Urzędu nie ma obowiązku powoływania biegłych do dokonania ocen, wymagających wiadomości specjalnych w sprawach z zakresu działania organu [92]. W zakresie badań klinicznych, na podstawie art. 371 ust. 4 FarmPr, do kompetencji Prezesa URPL należy m.in. wydawanie pozwoleń na prowadzenie badania klinicznego. Konieczność uzyskania pozwoleń administracyjnych jest warunkiem legalności prowadzenia badań klinicznych w Polsce, a naruszenie tego obowiązku podlega odpowiedzialności karnej na mocy art. 126a ust. 1 pkt 3 FarmPr.

Prezes Urzędu jest zobligowany do wydania decyzji w sprawie wydania lub odmowy wydania pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego w terminie 60 dni począwszy od dnia złożenia niewadliwego wniosku oraz wymaganej dokumentacji. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z art. 371 ust. 2 FarmPr. badanie kliniczne można rozpocząć, jeżeli Prezes Urzędu nie zażądał we wskazanym terminie uzupełnienia informacji niezbędnych do wydania pozwolenia. Koncepcję tzw. „*milczącej zgody*” lub „*zgody domniemanej*” ustawodawca polski wprowadził w wyniku implementacji dyrektywy 2001/20/WE, nakazującej państwom członkowskim przyjąć, jako zasadę domniemanie udzielenia zgody, jeżeli wynik głosowania w Komitecie Etyki jest pozytywny, a właściwy organ władzy nie zgłosił zastrzeżeń w przewidzianym czasie. W praktyce sponsorzy niejednokrotnie pisemnie informują Prezesa URPL o upływie ustawowego terminu do wydania decyzji i skorzystania z przywileju „*zgody domniemanej*” następnego dnia po upływie terminu przewidzianego w art. 37p ust. 1 pr. farm [93]. Nie ma przeszkód dla podejmowania tego rodzaju działań, zwłaszcza, że list notyfikujący może być częścią dokumentacji badania, sprawdzanej przez audytorów lub inspektorów, a nadto w ten sposób sponsor wypełnia obowiązek informacyjny wynikający z art. 371 ust. 5 FarmPr [93]. Należy zauważyć, że zgodnie z art. 371 ust. 3 FarmPr. Instytucji domniemanej zgody nie stosuje się w przypadku badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do terapii genowej lub terapii komórkowej, bądź badanych produktów leczniczych, zawierających organizmy genetycznie zmodyfikowane.

Wydanie przez Prezesa URPL pozwolenia lub odmowa wydania pozwolenia następują w drodze decyzji administracyjnej. Od decyzji Prezesa Urzędu Rejestracji Leków, w przedmiocie badań klinicznych, stronie służy środek zaskarżenia w postaci wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy do Prezesa URPL, w terminie 14 dni od dnia doręczenia decyzji na podstawie art. 127 § 3 i art. 129 § 2 kpa [94] oraz skarga do Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Warszawie w terminie 30 dni od dnia doręczenia decyzji [95]. Skargę wnosi się za pośrednictwem Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Po wydaniu decyzji o pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego lub w przypadku domniemanej zgody, Prezes URPL dokonuje wpisu badania klinicznego do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych. Centralna Ewidencja Badań Klinicznych

jest prowadzona w postaci systemu informatycznego a zakres informacji w niej zawartych reguluje art. 371 ust. 7 FarmPr. Należy zauważyć, że informacje zawarte w Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych nie obejmują wszystkich informacji, zawartych we wnioskach składanych przez sponsorów do Prezesa URPL o wydanie pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego, jak również do bazy EudraCT prowadzonej przez EMA.

### **4.3 Europejska Agencja Leków**

Komisja Europejska, zgodnie z Traktatem o Unii Europejskiej [64], wspiera ogólny interes Unii Europejskiej oraz czuwa nad stosowaniem Traktatów i środków przyjmowanych przez instytucje na ich podstawie oraz nadzoruje stosowanie prawa Unii pod kontrolą Trybunału Sprawiedliwości Unii Europejskiej. Komisja Europejska wykonuje budżet i zarządza programami, jak również pełni funkcje koordynacyjne, wykonawcze i zarządzające na warunkach przewidzianych w Traktatach. Z pewnymi wyjątkami w zakresie wspólnej m.in. polityki zagranicznej i bezpieczeństwa, Komisja Europejska reprezentuje Unię na zewnątrz i podejmuje inicjatywy w zakresie rocznego i wieloletniego programowania Unii, w celu osiągnięcia porozumień międzyinstytucjonalnych. Komisji przysługuje inicjatywa ustawodawcza [64]. Komisja Europejska pełni zarówno funkcje wykonawcze jak i ustawodawcze. Na mocy traktatów, państwa członkowskie przekazały Komisji Europejskiej pewien zakres kompetencji do wykonywania i wdrażania prawa w wielu obszarach działania unii.

Unia Europejska stosunkowo wcześniej podjęła starania zmierzające do standaryzacji procedur wprowadzania do obrotu produktów leczniczych. Początek procedurze scentralizowanej dało przyjęte w roku 1993 rozporządzenie Rady, ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych, stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych [96], które wprowadziło podstawy prawne, dla utworzenia unijnego organu działającego na rynku farmaceutycznym. Zgodnie z art. 71 Rozporządzenia nr 2309/93, po sześciu latach od wejścia w życie tego rozporządzenia, Komisja opublikowała ogólne sprawozdanie w sprawie doświadczeń, nabytych w wyniku stosowania procedur określonych w rozporządzeniu. Wnioski Komisji wskazywały na konieczność poprawy stosowania procedur wprowadzania produktów leczniczych na rynek Wspólnoty oraz konieczność

zmiany pewnych administracyjnych aspektów Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Leczniczych. Komisja rekomendowała uproszczenie nazwy Agencji ds. Oceny Produktów Leczniczych. Ze sprawozdania wynikała jednoznacznie celowość utrzymania zasad ogólnych regulujących procedurę scentralizowaną.

Wskazane powyżej założenia zostały wprowadzone w życie na mocy rozporządzenia z dnia 31 marca 2004 r., ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków. Na podstawie rozporządzenia (WE) nr 726/2004, Komisja Europejska ma kompetencje do wydawania decyzji w przedmiocie udzielania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych w ramach procedury scentralizowanej na poziomie unijnym. Istotne uprawnienia w tym zakresie przysługują Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Leczniczych, która od czasu wejścia w życie Rozporządzenia 726/2004 działa pod nazwą Europejska Agencja Leków. Angielska nazwa Agencji brzmi The European Medicines Agency (w powszechnym użyciu stosowany jest skrót EMA). Europejska Agencja Leków jest jedną z wielu agencji, wykonujących w ramach UE funkcje z zakresu administracji gospodarczej. Agencje unijne są specyficznym rodzajem organów unijnych. Są one prawnie odrębne od instytucji unijnych, tj. Rady Europy, Parlamentu Europejskiego i Komisji Europejskiej. Agencje są osobami prawnymi, tworzonymi w celu realizowania określonych zadań w zakresie jednego z obszarów działania Unii. Agencje wykonują zadania o charakterze zarządczym, technicznym lub naukowym i w zależności od rodzaju powierzonych zadań, dysponują różnymi budżetami i personelem. Rozporządzenie ustanawiające daną agencję określa zawsze szczegółowo liczbę członków zarządu oraz kategorie podmiotów mogących być jego członkami, przy czym członkami tego organu są zawsze przedstawiciele państw członkowskich i jeden lub kilku przedstawicieli Komisji [97]. Wszystkie agencje, niezależnie od źródła pochodzenia swoich środków finansowych, w zakresie gospodarowania nimi, podlegają kontroli zewnętrznej ze strony Europejskiego Trybunału Obrachunkowego [97].

Europejska Agencja Leków wspiera Komisję Europejską w procesie wydawania decyzji w przedmiocie wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych w ramach procedury



scentralizowanej na poziomie unijnym. Rozporządzenie 536/2014 reguluje instytucjonalizację współpracy w zakresie prowadzenia badań klinicznych, przy czym szczególną rolę w tym zakresie powierzono Europejskiej Agencji Leków. Agencja wspiera funkcjonowanie współpracy państw członkowskich w ramach procedur wydawania pozwoleń, prowadząc i aktualizując portal i bazę danych UE [67].

Agencja jest odpowiedzialna za koordynację istniejących środków naukowych, przekazanych jej do dyspozycji przez państwa członkowskie w celu oceny i kontroli produktów leczniczych. Agencja składa się z szeregu komitetów, specjalizujących się w określonych w trybie rozporządzenia spraw. W zakresie produktów leczniczych stosowanych u ludzi należy wyróżnić komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych; Komitetu ds. Roślinnych Produktów Leczniczych; Komitetu ds. Terapii Zaawansowanych oraz Komitetu Pediatrycznego. Pracami Agencji kieruje Zarząd i dyrektor Zarządzający. Wsparcia Komitetom udziela Sekretariat.

Zadaniem Agencji jest dostarczanie państwom członkowskim i instytucjom Wspólnoty opinii naukowych w odniesieniu do oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych, stosowanych u ludzi oraz koordynacja badań naukowych w tym zakresie, przekazywanie informacji na temat nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii pracownikom służby zdrowia oraz koordynacja ogłoszeń dotyczących bezpieczeństwa, wydawanych przez właściwe władze krajowe oraz nadzoru jakości produktów leczniczych wprowadzonych do obrotu. Agencja ma kompetencje do podejmowania decyzji zgodnie z art. 7 ust. 1 Rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii. Agencja zapewnia informacje na temat podejrzewanych niepożądanych działań produktów leczniczych dopuszczonych w Unii, poprzez prowadzenie bazy danych dostępnej dla państw członkowskich

Prowadzona przez Agencję baza obejmuje streszczenia charakterystyk produktów, ulotkę oraz informację na etykiecie, przeznaczone dla pacjenta lub użytkownika. Rozporządzenie przewiduje stopniowy rozwój bazy tak, aby finalnie obejmowała wszystkie produkty lecznicze wprowadzonych do obrotu we Wspólnocie. Europejska Agencja Leków dysponuje bardzo licznymi danymi z badań klinicznych, przy czym większość z nich nie jest udostępniana publicznie. Kwestia dostępu do baz

danych Europejskiej Agencji Leków budzi szereg kontrowersji. Unia Europejska funkcjonuje w oparciu o założenie szerokiego dostępu do danych, zgromadzonych przez agencje unijne. Kwestię dostępu do informacji reguluje Rozporządzenie (WE) nr 1049/2001 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 30 maja 2001 r. w sprawie publicznego dostępu do dokumentów Parlamentu Europejskiego, Rady i Komisji [98]. Europejska Agencja Leków odmawia jednak dostępu do szeregu dokumentów, w tym raportów z przeprowadzonych badań klinicznych w celu ochrony tajemnicy handlowej. Podstawę odmowy stanowi art. 4 ust. 2 Rozporządzenia nr 1049/2001, zgodnie z którym instytucje odmawiają dostępu do dokumentu w przypadku, gdy ujawnienie go naruszyłoby m.in. ochronę interesów handlowych osoby fizycznej lub prawnej, w tym własności intelektualnej. Baza danych UE jest publicznie dostępna, chyba że w odniesieniu do wszystkich lub niektórych zawartych w niej danych i informacji uzasadniona jest poufność. Przyczynami uzasadniającymi poufność informacji są m.in. ochrona informacji objętych tajemnicą handlową, w szczególności poprzez uwzględnienie statusu pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu, chyba że istnieje nadrzędny interes publiczny, uzasadniający ujawnienie informacji lub konieczne jest zapewnienie skutecznego nadzoru prowadzenia badania klinicznego przez państwa członkowskie. Należy zauważyć, że dane zawarte w dokumentacji wniosku nie są publicznie dostępne przed podjęciem decyzji w sprawie badania klinicznego, chyba że istnieje nadrzędny interes publiczny uzasadniający ujawnienie danych [98]. Wyważenie interesów handlowych, prowadzących badania oraz interesu publicznego w dostępie do raportów z badań, nie jest sprawą prostą i należy ostrożnie podchodzić do zgłaszanych postulatów szerokiej jawności raportów z badań klinicznych [99], ponieważ mogłaby ona istotnie zagrozić prowadzonym badaniom, a obawa przed upublicznieniem niekorzystnych dla firm farmaceutycznych danych z prowadzonych badań mogłaby negatywnie wpłynąć na zakres przekazywanych EMA danych. Mimo związanych z zagadnieniem kontrowersji wydaje się, że zachowawcze stanowisko EMA w tym zakresie zasługuje na aprobatę.

W ramach współpracy ze Światową Organizacją Zdrowia, Agencja może wydawać opinie naukowe, w odniesieniu do oceny niektórych produktów leczniczych stosowanych u ludzi, które są przeznaczone wyłącznie na rynki spoza Wspólnoty. Agencja ściśle współpracuje z działającą na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej U.S. Food and Drug Administration zwaną FDA [100]

Z uwagi na szeroki zakres współpracy z instytucjami państw członkowskich, Agencja zobowiązana jest do identyfikowania możliwych źródeł konfliktu między wydawanymi w ramach jej działalności opiniami naukowymi i opiniami wydanymi przez inne organy, ustanowione na podstawie prawa wspólnotowego, mające podobne zadania w związku z kwestiami ogólnymi. Rozporządzenie ustanawia procedury, które należy stosować w przypadku wystąpienia takiego konfliktu.

Instytucjonalizację współpracy instytucji międzynarodowych wspiera polskie prawo, m.in. poprzez art. 37(af) FarmPr, który nakłada na Prezesa URPL obowiązek współpracy w zakresie kontroli badań klinicznych z organami i organizacjami międzynarodowymi, tj. m.in. z Komisją Europejską i Europejską Agencją Leków oraz z innymi państwami członkowskimi. Przepis art. 37(af) FarmPr zawiera normę bezwzględnie obowiązującą, wobec czego Prezes URPL nie jest uprawniony do odmowy współpracy ze wskazanymi powyżej podmiotami. Formy współpracy nie zostały unormowane, a nałożony na Prezesa URPL obowiązek obejmuje m.in. uczestnictwo w audytach przeprowadzanych przez EMA, uczestnictwo w tworzeniu międzynarodowych dokumentów zawierających wytyczne z zakresu kontroli i inspekcji [101].

## Rozdział III

### Badania kliniczne

#### 1. Regulacje wspólne dla wszystkich rodzajów badań

##### 1.1 Zakres, cel i dopuszczalność badań klinicznych

Badania kliniczne produktów leczniczych prowadzone są w celu weryfikacji bezpieczeństwa i skuteczności działania nowych substancji i produktów leczniczych. Pomyślnie przeprowadzenie badań klinicznych jest warunkiem koniecznym do dokonania rejestracji produktu leczniczego i wprowadzenia go na rynek.

Z uwagi na związane z badaniami istotne ryzyka dla uczestników badań, prowadzone muszą być one w ściśle regulowany sposób. Regulacje dotyczą zarówno wymagań prawnych, organizacyjnych, jak i metodologicznych. Kwestie metodologii badań klinicznych wykraczają poza ramy niniejszej pracy. Tytułem ogólnego wprowadzenia należy wspomnieć, że badania kliniczne prowadzone są w czterech etapach (fazach). Warunkiem *sine qua non* przejścia do kolejnej fazy jest pozytywne zakończenie fazy poprzedniej [102]. W I fazie wstępnie oceniane jest bezpieczeństwo badanej substancji. Badane są jej metabolizm, wchłanianie, wydalanie, ewentualną toksyczność oraz interakcje z innymi przyjmowanymi substancjami na grupie kilkudziesięciu zdrowych osób. Co istotne, w przypadku badań leków na choroby nowotworowe I Fazę badań łączy się z Fazą II, aby nie narażać osób zdrowych na działanie silnie toksycznych związków [103]. Na etapie Fazy II, na grupie osób chorych, bada się, czy dany lek jest bezpieczny i jakie są jego działania. Ocenia się również optymalne efektywne dawkowanie substancji. W Fazie II kontynuowana jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa badanego leku, jak również badane dane dotyczące wchłaniania, metabolizmu i wydalania leku w zależności od płci i wieku. Co istotne, badania prowadzone są z zastosowaniem metody ślepej próby, zgodnie z którą badacz ani uczestnik badania nie wiedzą, czy choremu podawana jest substancja będąca przedmiotem badania, czy też placebo. Faza II oceniana jest pozytywnie, jeżeli stosunek korzyści do ryzyka, wynikającego ze stosowania badanej substancji jest wyraźnie większy. Taka ocena pozwala na przejście do III fazy badań. Faza III badań klinicznych ma na celu ostateczne potwierdzenie skuteczności badanej substancji w leczeniu danej choroby. Badany jest związek pomiędzy bezpieczeństwem leku a jego

skutecznością podczas krótkotrwałego oraz długotrwałego stosowania. Badania prowadzone są na dużych grupach uczestników, sięgających kilku tysięcy chorych, a czas ich trwania wynosi od roku do kilku lat. Podobnie jak w fazie II stosowane są metody podwójnej ślepej próby oraz losowego doboru pacjentów[103]. Pozytywne zakończenie III Fazy badań umożliwia zarejestrowanie i wprowadzenie produktu leczniczego do obrotu. Faza IV stanowi ostatni etap badań klinicznych, dotyczy leków zarejestrowanych i wprowadzonych do obrotu. Faza IV ma na celu dodatkową weryfikację bezpieczeństwa leku we wszystkich wskazaniach zalecanych przez producenta i dla wszystkich grup chorych.

## **1.2 Świadoma zgoda pacjenta na badanie kliniczne**

Każdy zabieg leczniczy jest ingerencją w sferę osobistą pacjenta, wobec czego pacjentowi przysługuje prawo wyboru czy zamierza poddać się czynnościom medycznym czy też nie. Legalne wykonanie zabiegów leczniczych możliwe jest, co do zasady, z wyjątkami przewidzianymi w ustawie, wyłącznie za zgodą pacjenta. Niezwykle istotną kwestią jest zatem kwestia zgody pacjenta na udzielenie świadczeń zdrowotnych. Zgodnie z art. 32 ZawLekU, lekarz może przeprowadzić badanie lub udzielić innych świadczeń zdrowotnych, z zastrzeżeniem wyjątków przewidzianych w ustawie, po wyrażeniu zgody przez pacjenta. Na podstawie art. 34 ZawLekU, lekarz może wykonać zabieg operacyjny albo zastosować metodę leczenia lub diagnostyki stwarzającą podwyższone ryzyko dla pacjenta, po uzyskaniu jego pisemnej zgody, przy czym przed wyrażeniem zgody, lekarz ma obowiązek udzielenia pacjentowi wyczerpujących informacji. Konieczność uzyskania zgody pacjenta dotyczy także farmakoterapii, szczególnie tej o podwyższonym ryzyku wystąpienia powikłań lub objawów niepożądanych.

Należy zauważyć, że jak słusznie wskazał Sąd Najwyższy, sama aprobata pacjenta dokonania zabiegu, uzyskana w sytuacji braku uprzedniego udzielenia mu przystępnej informacji, nie może być traktowana jako zgoda w rozumieniu art. 32 i 34 ZawLekU. Aby pacjent mógł dokonać świadomego wyboru, musi zostać poinformowany o innych metodach terapeutycznych, a zakres informacji wynika z art. 31 ust. 1 ZawLekU. Obowiązek informacyjny obejmuje poinformowanie pacjenta o metodach leczenia zarówno stosowanych w danej placówce jak i metodach, których nie stosuje się w szpitalu, gdzie postawiono diagnozę. Pacjent nie jest bowiem zobligowany do kontynuowania leczenia w danej placówce, a może podjąć leczenie w

innych szpitalach, o różnym poziomie referencyjnym albo o różnych możliwościach leczenia [104]. Informacja udzielana przez lekarza przed zabiegiem powinna obejmować wszelkie dane, pozwalające pacjentowi na podjęcie decyzji o wyrażeniu zgody na zabieg z pełną świadomością tego, na co się godzi i czego może się spodziewać. Lekarz zobowiązany jest do poinformowania pacjenta o rodzaju i celu zabiegu. Powinien również przedstawić pacjentowi informacje o wszystkich następstwach, które są zwykle skutkiem zabiegu, zarówno pożądanym ze względu na jego cel jak i o innych jego skutkach określanych jako skutki uboczne. Informacja powinna nadto obejmować dające się przewidzieć możliwe następstwa zabiegu, przy czym za wystarczające orzecznictwo uznaje generalne wskazanie rodzaju możliwych następstw zabiegu oraz wyjaśnienie czy zagrażają życiu pacjenta bądź jaki mogą wywierać wpływ na prawidłowe funkcjonowanie organizmu [105]. O wyrażeniu przez pacjenta zgody na leczenie można mówić tylko wówczas, gdy została ona poprzedzona udzieleniem pacjentowi dostatecznych i przystępnych informacji, określonych w art. 31 ust. 1 ZawLekU obejmujących informacje o jego stanie zdrowia, dotyczące rozpoznania oraz proponowane i możliwe metody diagnostyczne, lecznicze, a nadto dające się przewidzieć następstwach ich zastosowania albo zaniechania, wyniki leczenia oraz rokowania na przyszłość. Powyższa wiedza jest niezbędnym elementem do wyrażenia zgody przez pacjenta na określony sposób leczenia. Przyjmuje się, że zgoda pacjenta udzielona bez rozeznania jest niepełna [106]. Od zasady wyrażania zgody bezpośrednio przez pacjenta przewidziano wyjątki odnoszące się do osób małoletnich, osób ubezwłasnowolnionych całkowicie oraz pacjentów chorych psychicznie bądź upośledzonych umysłowo. Udzielenie zgody na leczenie pozostaje wtedy, co do zasady, w kompetencjach przedstawiciela ustawowego, opiekuna faktycznego lub sądu opiekuńczego.

Powyższe, przedstawione w ogólnym zarysie zasady, mają zastosowanie do standardowego leczenia. W odniesieniu do innowacyjnych zabiegów medycznych, zakres wymogów odnoszących się do uzyskania zgody pacjenta jest wyższy, co należy wiązać z podwyższonym ryzykiem skorelowanym z tego rodzaju leczeniem. Przed wszystkim należy zauważyć, że zgodnie z art. 39 Konstytucji RP, nikt nie może być poddany eksperymentom naukowym, w tym medycznym, bez dobrowolnie wyrażonej zgody. Warunki udzielenia zgody, związane z eksperymentami medycznymi,

polegającymi na przeprowadzaniu badań klinicznych, określone są w ustawie prawo farmaceutyczne.

Zgodnie z art. 37b FarmPr., badania kliniczne przeprowadza się przy założeniu, że prawa, bezpieczeństwo, zdrowie i dobro uczestnika badania klinicznego jest nadrzędne w stosunku do interesu nauki i społeczeństwa. Jednym z warunków przeprowadzenia badania klinicznego jest uzyskanie od uczestnika badania klinicznego świadomej zgody. Zgoda ta winna być wyrażona podczas, przeprowadzonej przed badaniem klinicznym, rozmowy z badaczem lub z członkiem jego zespołu, zapoznaniem się przez potencjalnego uczestnika badań z celami, ryzykiem i niedogodnościami, związanymi z badaniem klinicznym, w którym miałby uczestniczyć oraz warunkami jego prowadzenia. Ponadto, potencjalny uczestnik musi zostać poinformowany o przysługującym mu prawie do wycofania się z badania klinicznego w każdej chwili. Dopiero po poinformowaniu potencjalnego uczestnika badań o istocie, znaczeniu, skutkach i ryzyku badania klinicznego, może on wyrazić świadomą zgodę na uczestniczenie w badaniu. Świadoma zgoda winna być udzielona na piśmie, a dokument potwierdzający wyrażenie świadomej zgody przechowuje się wraz z dokumentacją badania klinicznego. W przypadku, gdy potencjalny uczestnik badań klinicznych jest osobą niezdolną do wyrażenia świadomej zgody, może ona zostać udzielona przez jego przedstawiciela ustawowego.

Szczegółowe regulacje dotyczące świadomej zgody, zawarte są w przepisie art. 37f FarmPr., zgodnie z którym wyrażenie świadomej zgody jest to wyrażone na piśmie, opatrzone datą i podpisane oświadczenie woli o wzięciu udziału w badaniu klinicznym. Oświadczenie taki ma być złożone dobrowolnie przez osobę zdolną do złożenia takiego oświadczenia, a w przypadku osoby niezdolnej do złożenia takiego oświadczenia – przez jej przedstawiciela ustawowego. Oświadczenie musi obejmować adnotację, że zostało złożone po otrzymaniu odpowiednich informacji dotyczących istoty, znaczenia, skutków i ryzyka związanego z badaniem klinicznym. Przepisy prawa dopuszczają złożenie oświadczenia o wyrażeniu świadomej zgody inaczej niż w formie pisemnej. W wypadkach, gdy oświadczenie nie może być złożone na piśmie, za równoważną formę pisemnej uznaje się zgodę wyrażoną ustnie w obecności co najmniej dwóch świadków. Nie budzi wątpliwości, że taką formę złożenia oświadczenia o wyrażeniu świadomej zgody można dopuścić jedynie w sytuacjach, kiedy niemożliwość złożenia podpisu jest wynikiem okoliczności związanych z

fizycznym, somatycznym zdrowiem pacjenta, a nie w przypadku wątpliwości natury psychicznej.

W literaturze podnosi się, że sformułowanie „świadoma” nie jest zbyt trafne, ponieważ zgoda na udział w badaniu wyrażona w stanie wyłączającym świadomość byłaby bezwzględnie nieważna, a zatem dla jej skuteczności i ważności zgoda taka musi być świadoma [93]. Udzielenie świadomej zgody należy oceniać przez pryzmat stanu psychicznego pacjenta, który musi pozwalać na świadome podjęcie decyzji, a nadto przez zakres przedstawionych przez lekarza informacji, dotyczących stanu zdrowia pacjenta i proponowanych zabiegów [107].

### **1.3 Formularze świadomej zgody**

Zgoda pacjenta na badanie kliniczne uzyskiwana jest przy wykorzystaniu formularzy świadomej zgody. Wzór formularza świadomej zgody jest obligatoryjnym załącznikiem do wniosku do o rozpoczęcie badania klinicznego produktu leczniczego składanego do Prezesa Urzędu jak również do wniosku do komisji bioetycznej o wydanie opinii o badaniu klinicznym produktu leczniczego. Zarówno komisja bioetyczna, jak i Prezes Urzędu mają możliwość żądania wprowadzenia poprawek do formularza świadomej zgody, jednak w praktyce możliwości te są rzadko wykorzystywane [108]. Badania nad formularzami świadomej zgody wskazują, że stosowane w nich opisy są nadmiernie szczegółowe, dokumenty pisane są hermetycznym językiem prawniczym. Zauważono nadmierne wydłużenie dokumentów, nadmiar terminologii medycznej oraz błędy w tłumaczeniu z języka angielskiego [108]. Niejasność formularzy świadomej zgody może powodować wątpliwości co do realizacji prawa uczestnika badania do uzyskania pełnej informacji.

Uproszczoną treść formularza świadomej zgody stosuje się w badaniach pediatrycznych dla uzyskania zgody małoletniego uczestnika badania klinicznego. Formularz świadomej zgody dostosowany jest do wieku uczestnika. Przy wykorzystaniu formularza przedstawiane są małoletniemu badania kliniczne i stosowane procedury badania. Formularze małoletnich nazywane są *assent*, przygotowywane są zgodnie z potrzebami grup wiekowych, zawierają odpowiednie obrazki, kolory oraz zdjęcia. Na potrzeby niektórych badań przygotowywane są różne typy formularzy, w zależności od wieku małoletnich. Formularze dla rodziców lub opiekunów prawnych w badaniach pediatrycznych również mają formułę stosunkowo przystępną. Stosowane są pomoce wizualne, które z założenia mają pomagać w



zrozumieniu tekstu i podjęciu decyzji, dotyczącej uczestnictwa w badaniu klinicznym [109].

Analiza formularzy informacji, stosowanych w badaniach pediatrycznych, wskazuje na celowość wprowadzenia pewnej personalizacji formularzy świadomej zgody i dostosowanie do możliwości poznawczych potencjalnego uczestnika badań, wprowadzenie pomocy wizualnych oraz stosowanie informacji zwrotnej, pozwalającej na sprawdzenie zrozumienia tekstu i ocenę przez badacza czy pacjent świadomie wyraził zgodę na udział w badaniu. Zgodnie z zaleceniami FDA, dotyczącymi sposobu przedstawienia informacji, umożliwiającego ich przyswojenie, tekst formularza powinien odpowiadać czytelności na poziomie 6-8 klasy Szkoły Podstawowej i być zrozumiałe dla osób w wieku 12-14 lat [109].

Rozwój technologii spowodował powstanie narzędzia, umożliwiającego weryfikację przyswojenia przez uczestnika badań informacji, przekazanych w procesie uzyskiwania świadomej zgody w postaci eConsent, czyli elektronicznego formularza świadomej zgody. Formuła eConsent pozwala na łatwą dostępność informacji, jej czytelność oraz dostosowana do preferencji pacjenta ilość i formę informacji. Pacjent otrzymuje podstawowe informacje i następnie sam decyduje, który fragment wymaga wyjaśnienia poprzez dostępne w tekście hyperlinki do dodatkowych materiałów, filmów lub nagrań. Pozwala to na lepsze zrozumienie przekazanych pacjentowi treści oraz świadome podjęcie decyzji [110]. Należy zauważyć, że art. 37f FarmPr., wymaga, aby wyrażenie świadomej zgody było dokonane na piśmie, co – de lege lata – ogranicza możliwość wykorzystania formularza elektronicznego eConsent jako jedynej formy uzyskania zgody.

#### **1.4 Charakter prawny zgody na zabieg medyczny**

Problematyka prawna zgody jako takiej, nie tylko zgody na zabieg medyczny, nie jest jednoznaczna. Instytucja zgody jest znana prawu cywilnemu, administracyjnemu, handlowemu, rodzinnemu i powszechnie w nich wykorzystywana. Jednocześnie w większości dziedzin prawa brak jest definicji legalnej zgody. W zakresie prawa administracyjnego definicję legalną zawiera Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych [111]. Zgodnie z zawartą w art. 4 ust. 11 powołanego rozporządzenia, definicją „zgoda” osoby, której dane dotyczą oznacza dobrowolne,

konkretne, świadome i jednoznaczne okazanie woli, którym osoba, której dane dotyczą, w formie oświadczenia lub wyraźnego działania potwierdzającego, przyzwala na przetwarzanie dotyczących jej danych osobowych. Na gruncie powołanego wyżej przepisu, zgoda na przetwarzanie danych osobowych to okazanie woli przez osobę, której dane dotyczą, którego treścią jest przyzwolenie na przetwarzanie danych osobowych. Okazanie woli może mieć postać oświadczenia albo wyraźnego działania potwierdzającego oraz musi charakteryzować się dobrowolnością, konkretnością, świadomością i jednoznacznością [112].

Definicja zgody, zawarta w powołanym przepisie, pozwala na zakwalifikowanie jej jako oświadczenia woli w rozumieniu art. 60 k.c., zgodnie z którym wola osoby dokonującej czynności prawnej może być wyrażona przez każde zachowanie się tej osoby, które ujawnia jej wolę w sposób dostateczny. Jest to o tyle ciekawe, że kwalifikacja zgody, jako oświadczenia woli, jest przedmiotem dyskusji w doktrynie. Kwestia ta zostanie szerzej omówiona poniżej, w odniesieniu do zgody na zabieg medyczny, ponieważ jej charakter prawny również budzi kontrowersje. W doktrynie prawa medycznego wyróżnić można dwa zasadnicze poglądy [113].

Po pierwsze, w doktrynie i orzecznictwie prezentowany jest pogląd, że zgoda jest oświadczeniem woli, do którego można stosować przepisy k.c. o wadach oświadczenia woli [114]. Jak wskazuje się w doktrynie, oświadczenie woli jest podstawowym instrumentem prawnym kształtowania przez podmioty prawa cywilnego ich sytuacji prawnej. Oświadczenie woli jest czynnością konwencjonalną, której treść, wyrażona mową, gestem, impulsem elektronicznym itp., ustalana jest na podstawie określonych reguł znaczeniowych [115]. W doktrynie wskazuje się, że u podstaw oświadczenia woli leży realnie przeżywany przez człowieka akt woli (wewnętrzne postanowienie, powzięcie decyzji – jako czynność o charakterze psychicznym), ukierunkowany na wywołanie określonych skutków prawnych (tzw. wola wewnętrzna, zamiar). Z oświadczeniem woli mamy do czynienia wówczas, gdy ta wewnętrzna wola zostanie przez podmiot prawa cywilnego wyrażona, czyli ujawniona na zewnątrz (uzewnętrzniona) [116]. Ustawodawca nie precyzuje, w jaki sposób powinno się to odbyć, pozostawiając decyzję osobie składającej oświadczenie woli [117]. W nauce prawa na tej podstawie sformułowano zasadę swobody formy oświadczenia woli, aprobowaną także przez orzecznictwo [117]. Za kwalifikacją zgody na zabieg medyczny, jako oświadczenia woli, opowiedział się Sąd Najwyższy

w uzasadnieniu wyroku z dnia 17 grudnia 2004 r. [118], w treści którego wskazano, że „można bronić poglądu kwalifikującego zgodę pacjenta jako oświadczenie woli, bowiem jej wyrażenie jest zdarzeniem, które zmierza do wywołania skutku prawnego w postaci uchylecia bezprawności działania lekarza dokonującego zabiegów, o których mowa w art. 34 ust. 1 *ZawLekU*” [118]. W nauce prawa, jak również w orzecznictwie, zaprezentowano swoisty katalog cech, które pozwala na kwalifikowanie zachowanie podmiotu prawa cywilnego jako oświadczenia woli, jeżeli wyraża wolę wywołania określonego skutku prawnego [119] [120], jest wolne od przymusu fizycznego lub innych okoliczności, wyłączających świadome albo swobodne powzięcie decyzji i wyrażenie woli oraz jest na tyle zrozumiałe, aby przynajmniej w drodze wykładni można było ustalić jego sens [116].

Drugi prezentowany powszechnie pogląd odrzuca tezę, że zgoda ma charakter czynności prawnej, proponując kwalifikację zgody na zabieg medyczny jako „jednostronnego odwołałego działania prawnego zbliżonego do oświadczenia woli” [121]. Jedną z podstaw tej koncepcji jest poddawanie w wątpliwość woli wywołania skutków prawnych przez osobę wyrażającą zgodę. M. Safjan zauważa, że zgoda nie jest czynnością prawną, ponieważ jej istota nie sprowadza się do wywołania skutków prawnych, ale do zadysponowania – w drodze autonomicznej decyzji – własnym dobrem osobistym i jako taka nie może być kwalifikowana, jako oświadczenie woli sensu stricto [122]. Część autorów kwalifikuje, zgodę pacjenta do kategorii czynów, a konkretnie działań prawnych, zbliżonych do oświadczeń woli [123]. Koncepcja ta została twórczo rozwinięta przez K. Mularskiego, który wyróżnił kategorię prawną „czynności podobnych do czynności prawnych”, stanowiących takie czynności konwencjonalne, których reguły sensu nie są konstruowane przez prawodawcę, a z których wytworami prawodawca w określonych okolicznościach wiąże określone skutki prawne [124]. K. Mularski kwalifikuje zgodę na zabieg medyczny jako czynność prawną, podobną do czynności prawnych. Koncepcja ta jest nadzwyczaj interesująca, zwłaszcza w kontekście wad czynności podobnych do czynności prawnych. Autor, wskazuje, że złamanie reguł konstytutywnych czynności podobnych do czynności prawnych powoduje, iż są one bezskuteczne w tym sensie, że nie wywołują skutków prawnych, które by wywołały, gdyby nie dana wada [124]. Za kwalifikacją zgody pacjenta, jako przejawu woli podobnego do oświadczenia woli

opowiedział się Sąd Apelacyjny w Warszawie, wskazując, że na taki charakter zgody wskazują uregulowania art. 32 ust. 4, art. 32 ust. 5 oraz art. 34 ust. 4 ZawLekU [125].

Pomimo przeważającego poparcia w literaturze i orzecznictwie dla drugiej koncepcji, obie można uznać za nadal aktualne. Wydaje się, że brak jest podstaw do kategorycznego przesądzenia w zakresie charakteru prawnego aktu zgody pacjenta. Nie bez znaczenia jest okoliczność, że doniosłość praktyczna kwalifikacji zgody pacjenta na zabieg medyczny, jako oświadczenia woli lub zdarzenia prawnego – czynności podobnej do czynności prawnej – jest stosunkowo niewielka. Dla oceny czy zgoda została udzielona w sposób skuteczny znaczenie ma nie tylko spełnienie przesłanek ważności prawnej, ale szereg innych okoliczności, w tym np. stan psychiczny pacjenta oraz zakres informacji, udzielonych pacjentowi, dotyczących stanu zdrowia pacjenta i proponowanych zabiegów.

Przyjęcie, że zgoda pacjenta na zabieg operacyjny jest przejawem woli podobnym do oświadczenia woli oznacza, że odpowiednie zastosowanie znajdują do niej przepisy odnoszące się do oświadczeń woli oraz czynności prawnych. Wśród tych przepisów szczególnie istotną rolę odgrywają regulacje dotyczące skutków złożenia wadliwego oświadczenia woli (art. 82 i nast. k.c.) jak również normujące formę czynności prawnych (art. 73 i nast. k.c.). Z uwagi na niebudzącą wątpliwości odwoływalność zgody na zabieg medyczny, stosunkowo rzadko zajdzie potrzeba sięgania do konstrukcji wad oświadczenia woli, w celu uchylenia się od skutków prawnych złożonego oświadczenia woli, jeżeli zostało ono złożone np. pod wpływem błędu, który mógł być spowodowany wadliwym lub niepełnym poinformowaniem pacjenta o planowanym leczeniu.

Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry nie reguluje skutków prawnych, niezachowania pisemnej formy zgody pacjenta na zabieg operacyjny oraz na zastosowanie metody leczenia lub diagnostyki, stwarzającej zwiększone ryzyko dla pacjenta. Wobec tego zastosowanie znajduje art. 74 § 1 k.c. [126]. Należy zauważyć, że art. 37f. Farm.Pr. także nie reguluje skutków prawnych niezachowania formy pisemnej, w szczególności nie wskazuje, że jest ona wymagana pod rygorem nieważności. W konsekwencji, ocenę skutków prawnych niezachowania formy pisemnej dla oświadczenia o udzieleniu zgody na udział w badaniu klinicznym również dokonuje się na podstawie art. 74 § 1 k.c. Powołany przepis stanowi, że zastrzeżenie formy pisemnej bez rygoru nieważności ma tylko ten skutek, że w razie

niezachowania zastrzeżonej formy nie jest w sporze dopuszczalny dowód ze świadków ani dowód z przesłuchania stron celem wykazania faktu dokonania czynności. Reguła ta nie ma zastosowania, gdy zachowanie formy pisemnej jest zastrzeżone jedynie dla wywołania określonych skutków prawnych. Innymi słowy, czynność prawna, dokonana bez zachowania formy pisemnej jest ważna, a ograniczenia dotyczą jedynie postępowania dowodowego przed sądem. Wyjątki od zakazu prowadzenia dowodu przewidziane zostały w art. 74 § 2 k.c. Na podstawie tego przepisu, mimo niezachowania formy pisemnej, dokumentowej albo elektronicznej, przewidzianej dla celów dowodowych, dowód z zeznań świadków lub z przesłuchania stron jest dopuszczalny, jeżeli obie strony wyrażą na to zgodę, żąda tego konsument w sporze z przedsiębiorcą albo fakt dokonania czynności prawnej jest uprawdopodobniony za pomocą dokumentu. Przepis art. 74 § 2 k.c. pozwala na dopuszczenie dowodu ze świadków na okoliczność udzielenia zgody w sporach z pacjentem, będącym uczestnikiem badania klinicznego.

Z powyższego wynika, że zgoda na udział w badaniu klinicznym udzielona w formie elektronicznej nie byłaby nieważna i to również w przypadku nieskorzystania z podpisu elektronicznego [127]. Ma to znaczenie w świetle powstania nowej formy uzyskania zgody, tj. formy elektronicznej tzw. e-consent.

Kwestia udzielenia świadomej zgody przez uczestnika na udział w badaniach klinicznych weryfikowana jest na różnych etapach badania klinicznego. Po raz pierwszy weryfikacja ta ma miejsce na etapie uzyskiwania opinii komisji bioetycznej, która na podstawie art. 37r ust. 1 pkt 8 FarmPr bada poprawność procedury, którą stosuje się przy uzyskiwaniu świadomej zgody oraz uzasadnienie dla prowadzenia badania klinicznego z udziałem osób niezdolnych do wyrażenia świadomej zgody, przy uwzględnieniu szczególnych ograniczeń wymienionych w art. 37h i 37i. Prawidłowość uzyskania świadomej zgody jest badana w ramach monitorowania badania klinicznego, prowadzonego na podstawie § 10 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej.

## **1.5 Świadoma zgoda w przypadku niektórych grup uczestników**

Ogólne wymagania w zakresie udzielenia świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym są uzupełnione regulacjami, dotyczącymi uczestnictwa w badaniach klinicznych przez określonych uczestników. Dotyczy to badań klinicznych z udziałem osób małoletnich lub z udziałem osób niepełnosprawnych albo

niebędących w stanie wyrazić opinii. Odmienne czy też dodatkowe wymogi, odnoszące się do badań klinicznych z udziałem wymienionych wyżej grup, podyktowane są koniecznością udzielenia szczególnego wsparcia i ochrony osobom małoletnim lub niepełnosprawnym.

Badania kliniczne z udziałem pacjentów małoletnich mogą być prowadzone jedynie w przypadkach, gdy grupa pacjentów potencjalnie odniesie bezpośrednie korzyści z badania klinicznego. Kolejnym warunkiem prowadzenia badania klinicznego z udziałem małoletnich jest to, aby jego przeprowadzenie było niezbędne dla potwierdzenia danych uzyskanych w badaniach klinicznych, których uczestnikami były osoby zdolne do wyrażenia świadomej zgody lub w badaniach klinicznych prowadzonych innymi metodami naukowymi. Planowane badanie kliniczne musi bezpośrednio dotyczyć choroby występującej u danego małoletniego lub być możliwe do przeprowadzenia tylko z udziałem małoletnich. Ponadto badanie winno być zaplanowane sposobem minimalizującym ból, lęk i wszelkie inne możliwe do przewidzenia ryzyka związane z chorobą i wiekiem pacjenta.

Ponadto, zgodnie z art. 37h FarmPr., badanie kliniczne z udziałem małoletnich może być prowadzone wyłącznie po spełnieniu ściśle określonych wymogów dotyczących uzyskania świadomej zgody. Warunki te obejmują przede wszystkim uzyskanie świadomej zgody przedstawiciela ustawowego i małoletniego na zasadach określonych w art. 25 ZawLekU. Przed uzyskaniem zgody badacz lub inna wskazana przez niego osoba, posiadająca doświadczenie w postępowaniu z małoletnimi zobowiązana jest przekazać małoletniemu zrozumiałe dla niego informacje dotyczące badania klinicznego jak również związane z badaniem ryzyka i korzyści. Badacz zobowiązany jest zapewnić małoletniego, zdolnego do wyrażania opinii i oceny powyższych informacji, że w każdej chwili uwzględni jego życzenie dotyczące odmowy udziału w badaniu klinicznym lub wycofania się z tego badania. Zgodnie z art. 37h ust. 1 pkt 2 FarmPr., rozmowa dotycząca udziału w badaniu klinicznym małoletniego winna zostać przeprowadzona przez badacza lub osobę wskazaną przez niego, posiadającą doświadczenie w postępowaniu z małoletnimi. Zgodnie z art. 25 ZawLekU, jeżeli istnieje możliwość przeprowadzenia eksperymentu badawczego o porównywalnej efektywności z udziałem osoby posiadającej pełną zdolność do czynności prawnych to taki eksperyment z udziałem małoletniego nie jest dopuszczalny.

Akty normatywne nie zawierają definicji legalnej „*małoletniego*”. Wobec tego zakres pojęciowy należy wyprowadzić poprzez odwołanie do pojęcia „*osoby pełnoletniej*”. Osoba fizyczna osiąga pełnoletność z chwilą ukończenia 18 lat albo przez zawarcie małżeństwa. Ta druga przesłanka dotyczy przede wszystkim kobiet, które uzyskały zezwolenie sądu na wcześniejsze zawarcie małżeństwa na podstawie art. 10 k.r.o. Co istotne, pełnoletność uzyskuje się przez samo osiągnięcie wieku lat 18, a do uzyskania pełnoletności, a ewentualny braku sprawności umysłowej nie wpływa na uzyskanie pełnoletności, pomimo że może uzasadniać orzeczenie ubezwłasnowolnienia. Pojęcie „*pełnoletni*” w rozumieniu art. 10 § 1 k.c. jest tożsame z pojęciem „*dorosły*” w rozumieniu art. 43 k.p.a. [128]. Jedynie na marginesie warto zauważyć, że osobą małoletnią w rozumieniu przepisów karnych jest osoba, która nie ukończyła 18. roku życia, bez względu na jej status matrymonialny [129].

Prowadzący badania kliniczne winni zatem przyjąć, że osobami małoletnimi są osoby, które nie ukończyły 18 lat. Biorąc pod uwagę, że uzyskanie pełnoletności poprzez zawarcie małżeństwa występuje stosunkowo rzadko, do przypadków tych badacz powinien podchodzić ze znaczną ostrożnością i zasięgać pomocy w weryfikowaniu pełnoletności takiej osoby.

Należy nadto zauważyć, że sytuacja prawna małoletniego jest inna przed ukończeniem lat 13 i po ukończeniu 13 roku życia, a przed osiągnięciem pełnoletności. Małoletni do 13 roku życia nie ma zdolności do czynności prawnych, a po ukończeniu tego wieku uzyskuje ograniczoną zdolność do czynności prawnych.

Małoletni jest reprezentowany przez swojego przedstawiciela ustawowego, którym jest najczęściej rodzic (matka lub ojciec małoletniego). W przypadku braku rodziców albo w sytuacji, kiedy rodzice utracili władzę rodzicielską, małoletni przed ukończeniem 13. roku życia pozostaje pod opieką, a jego przedstawicielem ustawowym jest, ustanowiony przez sąd opiekuńczy, opiekun lub kurator dla małoletnich, którzy ukończyli lat 13. Na udział małoletniego w badaniu klinicznym zgodę wyraża na piśmie jego przedstawiciel ustawowy. Należy jednak zauważyć, że zróżnicowany jest zakres uprawnień rodziców, jako przedstawicieli ustawowych oraz opiekunów lub kuratorów ustanowionych na podstawie przepisów k.r.o.

Jeżeli małoletni ma rodziców, będących jego przedstawicielami ustawowymi, to zgodę na udział takiej osoby w badaniu klinicznym wyrażają rodzice. W doktrynie sporne jest czy do wyrażenia woli udziału dziecka w badaniu klinicznym wystarcza

zgoda jednego z rodziców, czy konieczne jest uzyskanie w tej sprawie zgodnego oświadczenia dwojga rodziców. W art. 98 § 1 k.r.o. ustawodawca wprowadził zasadę samodzielnej reprezentacji dziecka przez każdego z rodziców posiadających władzę rodzicielską. Zasada samodzielnej reprezentacji nie ma jednak zastosowania w przypadku istotnych spraw dziecka, jeżeli jedno z rodziców zgłosiło sprzeciw. Zgodnie z przepisem art. 97 § 2 k.r.o. o istotnych sprawach dziecka, rodzice rozstrzygają wspólnie. W razie braku porozumienia rodziców co do rozstrzygnięcia istotnej sprawy, dotyczącej dziecka spór rozstrzyga sąd opiekuńczy (art. 97 § 2 *in fine* k.r.o.). Wątpliwości interpretacyjne budzi rozumienie pojęcia „sprawy istotnej”. W doktrynie postulowane jest rozstrzygnięcie o istotności sprawy na podstawie kryterium subiektywnego, związanego z sytuacją dziecka w konkretnej rodzinie. W zakresie zgody na udział w badaniu klinicznym ta wskazówka interpretacyjna wydaje się mało przydatna. J. Masełbas postuluje, aby wymóg uzyskania zgody jednego lub obojga rodziców zależał od ryzyka związanego z badaniem klinicznym, przy czym dla określenia stopnia ryzyka zaleca odwołanie się do klasyfikacji ryzyka, występującego w badaniach klinicznych zawartych w rekomendacjach grupy roboczej dla przygotowania wytycznych, dotyczących implementacji dyrektywy 2001/20/WE w zakresie badań z udziałem populacji pediatrycznej [130]. W konsekwencji, w badaniach wiążących się z minimalnym ryzykiem zgoda na udział małoletniego w badaniu klinicznym wystarczająca byłaby zgoda jednego rodzica, a w badaniach, w których występuje większe ryzyko, a stosowana metoda terapii lub badany produkt leczniczy są słabo poznane, zgodę winni wyrazić oboje rodzice [130]. Stanowisko to wydaje się być bardzo pragmatyczne i przekonujące. Z drugiej jednak strony, dla jak największego bezpieczeństwa prawnego badacza, zasadne jest pozyskiwanie zgody od obojga rodziców małoletniego uczestnika badań, ewentualnie przynajmniej jedno z nich powinno wyrazić zgodę na wyrażenie zgody przez drugiego z nich na udział ich dziecka w badaniu klinicznym [130]. Rozważyć także można uzyskanie od rodzica, wyrażającego zgodę na udział małoletniego w badaniach, oświadczenia, iż drugi rodzic nie wyraził sprzeciwu co do udziału małoletniego w badaniu. Należy także pamiętać, że niejednokrotnie wymogi w zakresie uzyskania zgody mogą być określone w protokole badania w sposób odmienny od opisanego powyżej. W takich przypadkach badacz powinien mieć na uwadze, że protokół badania może wprowadzać dodatkowe wymagania sponsora, natomiast nie może uregulować



procedury uzyskania świadomej zgody w sposób mniej restrykcyjny niż wynika to z przepisów prawa.

Zgodnie z art. 25 ust. 2 zd. 2 ZawLekU, lekarz prowadzący eksperyment medyczny musi uzyskać również zgodę małoletniego, jeśli małoletni ukończył lat 16. Zgoda taka stanowi element wzmocnienia ochrony autonomii praw pacjenta [131]. Zgodnie z powołanym przepisem, zgoda małoletniego winna być wyrażona w formie pisemnej. Lekarz ma nadto obowiązek uzyskania zgody małoletniego, który nie ukończył 16. roku życia, ale jest zdolny do zrozumienia tego, na czym jego udział w eksperymencie ma polegać i jakie niesie konsekwencje dla niego oraz rozumieć, że jego zgoda na udział w eksperymencie ma być dobrowolna, samodzielna i odwoływalna.

Konsekwencje braku zgody małoletniego na udział w badaniu klinicznym oceniane są w doktrynie w sposób rozbieżny. Z jednej strony W. Maselbas wskazuje, że *„w przypadku gdy osoba małoletnia, która ukończyła 16 lat, sprzeciwia się udziałowi w badaniu klinicznym, zgoda jej przedstawiciela ustawowego nie jest wystarczająca i dodatkowo musi się w tej kwestii wypowiedzieć sąd opiekuńczy”* [130]. Z drugiej strony, K. Milewska stoi na stanowisku, że *„w przypadku gdy przedstawiciel ustawowy odmawia zgody na udział chorego w eksperymencie leczniczym, można zwrócić się o wyrażenie zgody do sądu opiekuńczego właściwego ze względu na siedzibę podmiotu przeprowadzającego eksperyment. Sąd opiekuńczy nie może natomiast uchylić decyzji samego uczestnika, który świadomie i z rozeznaniem odmówił udziału w badaniu klinicznym”* [93]. Wydaje się, że z uwagi na ogromną doniosłość prawną świadomej zgody na udział w badaniach klinicznych oraz normę zawartą w art. 39 Konstytucji RP, zgodnie z którą nikt nie może być poddany eksperymentom naukowym, w tym medycznym, bez dobrowolnie wyrażonej zgody, jak również przepisy międzynarodowe w tym zakresie, przekonujące wydaje się drugie z przedstawionych stanowisk. Nie można przy tym porównywać zgody na udział w badaniu klinicznym, będącym eksperymentem medycznym, z wyrażeniem zgody na udział w terapii. W zakresie braku konieczności uzyskiwania każdorazowej zgody małoletniego na udział w terapii wypowiedział się Trybunał Konstytucyjny w wyroku z dnia 11 października 2011 r., K 16/10, OTK-A 2011 [132] i wskazał na brak takiej konieczności z uwagi na względy pragmatyczne. Należy jednak wskazać, że udział w badaniach klinicznych wiąże się z dodatkowym ryzykiem dla uczestnika, w

porównaniu ze standardowym leczeniem. Jeżeli zatem małoletni uczestnik, po uzyskaniu informacji, obejmującej m.in. zakres ryzyka, podejmie decyzję o niebraniu udziału w eksperymencie, to brak jest aksjologicznych przesłanek uzasadniających zmianę tej decyzji przez sąd opiekuńczy.

#### **1.6 Świadoma zgoda w przypadku badań klinicznych z udziałem osób ubezwłasnowolnionych albo niebędących w stanie wyrazić opinii**

Kolejną grupą, w stosunku do której ustawodawca wprowadził szczególne wymogi w zakresie warunków uczestnictwa w badaniach klinicznych oraz wyrażenia zgody na udział w badaniu są osoby niezdolne do wyrażenia opinii oraz osoby ubezwłasnowolnione. Warunki udziału powyższych grup określa art. 37i FarmPr. Badanie kliniczne z udziałem osób ubezwłasnowolnionych oraz mających zdolność do czynności prawnych, lecz niebędących w stanie wyrazić opinii w sprawie swojego uczestnictwa w badaniu klinicznym, może być prowadzone, jeżeli są spełnione dodatkowo określone warunki. Kandydatowi na uczestnika badań należy udzielić zrozumiałych informacji, dotyczących badania klinicznego oraz związanego z nim ryzyka i korzyści. Ponadto osobie zdolnej do wyrażania opinii i oceny powyższych informacji należy udzielić zapewnienia, że jej życzenie dotyczące odmowy udziału w badaniu klinicznym lub wycofania się z tego badania będzie w każdej chwili uwzględnione. Badanie kliniczne winno z udziałem osób niezdolnych do wyrażenia opinii oraz osób ubezwłasnowolnionych może być prowadzone wyłącznie, jeżeli jest niezbędne w celu potwierdzenia danych, uzyskanych w badaniach klinicznych, których uczestnikami były osoby zdolne do wyrażenia świadomej zgody oraz bezpośrednio dotyczyć występującej u danej osoby choroby, zagrażającej jej życiu lub powodującej kalectwo. Badanie kliniczne winno być zaplanowane w sposób minimalizujący ból, lęk i wszelkie inne możliwe do przewidzenia ryzyka związane z chorobą i wiekiem pacjenta, przy czym zastosowanie badanego produktu leczniczego powinno się wiązać z odniesieniem przez pacjenta korzyści oraz muszą istnieć podstawy pozwalające przypuszczać, że nie będzie wiązało się z żadnym ryzykiem.

W przypadku badania klinicznego z udziałem osób całkowicie ubezwłasnowolnionych kompetencję do wyrażenia świadomej zgody na udział osoby ubezwłasnowolnionej w badaniach klinicznych wyraża jej przedstawiciel ustawowy. Jeżeli potencjalny uczestnik badania jest w stanie z rozeznaniem wyrazić opinię w sprawie swojego uczestnictwa w badaniu klinicznym należy ponadto uzyskać jego

pisemną zgodę. W konsekwencji powyższego, w procesie uzyskiwania świadomej zgody uczestnika, niezbędne jest dokonanie oceny kompetencji osoby ubezwłasnowolnionej do wyrażenia opinii w sprawie jej udziału w badaniu klinicznym [133]. Wydaje się, że implikuje to celowość udziału lekarza psychiatry lub psychologa w procesie uzyskiwania świadomej zgody pacjenta ubezwłasnowolnionego, ponieważ niezbędne są kompetencje do dokonania takiej oceny. Podobnie jak w przypadku osób małoletnich, wydaje się, że jeżeli osoba taka odmówi udziału w badaniu klinicznym lub zażąda wycofania z niego, to jej zdanie powinno wiązać badacza. Należy zauważyć, że zgodnie z art. 25 ust. 4 ZawLekU, jeżeli osoba ubezwłasnowolniona całkowicie jest w stanie z rozeznanie wypowiedzieć opinię w sprawie swojego uczestnictwa w eksperymencie leczniczym, konieczne jest uzyskanie pisemnej zgody tej osoby. Wydaje się, że z normy zawartej w przepisie art. 25 ust. 6 ZawLekU, regulującej możliwość wystąpienia do sądu opiekuńczego w przypadku, gdy przedstawiciel ustawowy odmawia zgody na udział w badaniu klinicznym, *a contrario* można wywnioskować, że ustawodawca nie przewiduje możliwości zastąpienia zgody kumulatywnej małoletniego lub osoby ubezwłasnowolnionej całkowicie decyzją sądu opiekuńczego [134].

W przypadku osób mających pełną zdolność do czynności prawnych, które nie są w stanie wyrazić opinii w sprawie swojego uczestnictwa w badaniu klinicznym, świadomą zgodę na udział w badaniu klinicznym wydaje sąd opiekuńczy, właściwy ze względu na miejsce prowadzenia badania klinicznego. Niezależnie od powyższych wymogów, osób ubezwłasnowolnionych oraz niezdolnych do wyrażenia opinii nie można poddać badaniom klinicznym, jeżeli osoby w okresie, kiedy posiadały pełną zdolność do czynności prawnych, świadomie odmówiły uczestnictwa w tych badaniach klinicznych.

Na praktyczne aspekty prowadzenia badań klinicznych z udziałem osób mających pełną zdolność do czynności prawnych, które nie są w stanie wyrazić opinii w sprawie swojego uczestnictwa w badaniu klinicznym, związane z koniecznością uzyskania zgody sądu opiekuńczego zwrócili uwagę K. Miłowska P. Zięcik [135]. Autorzy ci zwrócili uwagę na, wiążącymi się z koniecznością uzyskania zgody sądu, komplikacjami związanymi z prowadzeniem badań w stanach nagłych, wskazując na konieczność pewnej współpracy sponsora badania z właściwym sądem w celu umożliwienia podejmowania szybkich decyzji przez sąd. Autorzy ci wskazują na

celowość wyznaczenia jednego sędziego do orzekania w takich sprawach i poinformowania sędziego o celu i zasadach badania klinicznego w stanach nagłych [135].

Należy podkreślić, że polska procedura cywilna nie przewiduje tego rodzaju rozwiązań. Wychodząc z założenia, że rozwiązania nieznanie procedurze nie są dobrym rozwiązaniem problemów w sądownictwie można rozważyć postulat utworzenia wyspecjalizowanych sądów do rozpoznawania spraw w zakresie zezwoleń na udział w badaniach klinicznych. Nie byłoby to rozwiązanie bez precedensu, sąd właściwy do rozpoznawania niektórych spraw z zakresu prawa autorskiego i praw pokrewnych funkcjonował do roku na podstawie Rozporządzenie Ministra Sprawiedliwości [136] do 2018 r., a obecnie na mocy nowelizacji kodeksu postępowania cywilnego wprowadzane są wyspecjalizowane sądy właściwe w sprawach własności intelektualnej [137]. Wyznaczenie właściwych sądów, które w praktyce sprowadza się do wskazania właściwych wydziałów istniejących sądów, pozwoliłoby na szybkie uzyskanie specjalizacji w tym zakresie przez sędziów, a w konsekwencji umożliwiłoby terminowe rozstrzygnięcie spraw z uwzględnieniem specyfiki badań klinicznych, która niekoniecznie jest znana orzekającym w sądach opiekuńczych.

## **2. Rodzaje badań klinicznych**

Zgodnie z definicją legalną zawartą w art. 37 a FarmPr, badanie kliniczne produktu leczniczego jest to eksperyment medyczny z użyciem produktu leczniczego, przeprowadzany na ludziach w rozumieniu przepisów ZawLekU. Do badań klinicznych produktów leczniczych stosuje się wprost przepisy o eksperymentach medycznych przeprowadzanych na ludziach, w rozumieniu przepisów ZawLekU. Jednoznaczne odesłanie w tym zakresie zawiera powołany art. 37a ust. 2 FarmPr oraz przepisy art. 37ag FarmPr. W konsekwencji należy przyjąć, że zakwalifikowanie badań klinicznych jako eksperymentów medycznych „*ma charakter jedynie normatywny i pozostaje niezależnie od tego, czy konkretna interwencja spełniająca ustawowe kryteria badania klinicznego może być uznana za eksperyment, w znaczeniu czy to ustawowym, czy metodologicznym*” [138]. Kwalifikacja legalna badań klinicznych, jako eksperymentów medycznych, powoduje istotne konsekwencje w zakresie stosowania rygorystycznych wymagań dotyczących prowadzenia badań klinicznych do wszelkich rodzajów badań nad produktami leczniczymi i to niezależnie

od poziomu ryzyka dla uczestnika badania. Wydaje się, że nie zawsze jest to pożądane. Problem ten został dostrzeżony przez ustawodawcę unijnego w okresie obowiązywania Dyrektywy 2001/20/WE. Jednym z celów wprowadzenia Rozporządzenia 536/2014 było sprecyzowanie definicji badania klinicznego, zawartej w dyrektywie 2001/20/WE. Zgodnie z definicją legalną, zawartą w art. 2 ust. 2 Dyrektywy 2001/20/WE, badanie kliniczne jest to „każde badanie, którego uczestnikami są ludzie, i które ma na celu odkrycie lub weryfikację klinicznego, farmakologicznego i/lub innego farmakodynamicznego skutku jednego lub więcej badanych produktów leczniczych, i/lub identyfikację jakichkolwiek skutków niepożądanych jednego lub więcej badanych produktów leczniczych, i/lub badanie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania jednego lub więcej produktów leczniczych w celu określenia jego (ich) bezpieczeństwa i/lub skuteczności”.

Definicja zawarta w Dyrektywie 2001/20/WE okazała się nadmiernie szeroka i nie uwzględniała zróżnicowanego charakteru badań klinicznych i zróżnicowanych ryzyk, związanych z prowadzeniem badań. W literaturze przedmiotu wskazywano, że w przepisach powszechnie obowiązującego prawa, zarówno krajowego, jak i unijnego brak było na ówczesnym etapie wyczerpującej regulacji dotyczących badań nieinterwencyjnych [139]. W preambule do rozporządzenia 536/2014 wskazano, że zdefiniowanie kategorii badań na podstawie szczegółowych kryteriów pozwoli uwzględnić wytyczne międzynarodowe i będzie zgodne z unijnym prawem regulującym kwestie produktów leczniczych, w którym stosowany jest podział na „badanie kliniczne” i „badanie nieinterwencyjne”.

Rozporządzenie 536/2014 wprowadziło zatem szerokie pojęcie „badania biomedycznego”, którego kategorię stanowi badanie kliniczne. Badanie biomedyczne, zgodnie z definicją legalną, zawartą art. 2 ust. 1 Rozporządzenia 536/2014, oznacza każde badanie dotyczące ludzi, które ma na celu odkrycie lub potwierdzenie klinicznych, farmakologicznych lub innych farmakodynamicznych skutków produktów leczniczych, stwierdzenie działań niepożądanych produktów leczniczych lub zbadanie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania jednego lub większej liczby produktów leczniczych i wreszcie mające na celu upewnienie się, co do bezpieczeństwa lub skuteczności tych produktów leczniczych.

Spośród badań biomedycznych wyróżnione są „badanie kliniczne” i „badanie nieinterwencyjne”, przy czym zakres tych pojęć jest rozłączny. Badanie

nieinterwencyjne jest zdefiniowane jako „*badanie biomedyczne inne niż badanie kliniczne*”. Rozporządzenie 536/2014 WE nie ma zastosowania do badań nieinterwencyjnych.

Zastosowane w Rozporządzeniu 536/2014 WE kategorie badań klinicznych zostały oparte na Zaleceniach Rady Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD) z dnia 10 grudnia 2012 r., dotyczących postępowania z badaniami klinicznymi [140]. Zalecenia te dotyczyły badań, prowadzonych przez ośrodki akademickie, jednakże w treści zaleceń postulowano ich zastosowanie również do innych rodzajów badań klinicznych. Zalecenia wprowadziły kategoryzację ryzyka w oparciu o przesłanki, związane ze statusem rejestracyjnym badanego produktu medycznego oraz w oparciu o przewidywane procedury dodatkowe, stosowane w badaniach. Badania kliniczne zostały podzielone na kilka kategorii. Kategoria A obejmuje badania z użyciem zarejestrowanych produktów leczniczych, stosowanych zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi. Kategoria B obejmuje badania z użyciem zarejestrowanych produktów leczniczych, stosowanych zgodnie poza wskazaniami rejestracyjnymi, przy czym podkategoria B (1) obejmuje badania prowadzone w oparciu o opublikowane dowody naukowe, zalecenia lub ustaloną praktykę medyczną, a podkategoria B (2) obejmuje badania prowadzone bez oparcia o wymienione wyżej przesłanki. Kategoria C obejmuje badania z użyciem niezarejestrowanych produktów leczniczych. Kategorie zastosowane w Rozporządzeniu 536/2014 WE odpowiadają kategoriom badań klinicznych, zdefiniowanym w zaleceniach OECD. Kategorie A i B (1) odpowiadają definicji badania klinicznego o niskim stopniu interwencji, określonej w Rozporządzeniu 536/2014 WE, natomiast kategorie OECD oznaczone jako B (2) i C, odpowiadają definicji badania klinicznego, zawartej w Rozporządzeniu 536/2014 WE.

Wśród badań klinicznych wyróżnione zostały badania, dla prowadzenia których ustawodawca unijny postuluje wprowadzenie pewnych odrębnych regulacji. Odrębność ta może mieć na celu wdrożenie mniej restrykcyjnych procedur ich wprowadzenia, tj. w przypadku badań o niskim stopniu interwencji, która to kategoria została wyodrębniona z uwagi na relatywnie niskie ryzyko dla jego uczestników. Inny cel przyświecał wyodrębnieniu kategorii badań klinicznych niekomercyjnych, wyodrębnionych z uwagi na sposób finansowania. W przypadku tych badań,

ustawodawca unijny ma na celu dążenie do ich popularyzacji, poprzez odpowiednie zachęty do ich prowadzenia.

## **2.1 Badania kliniczne o niskim stopniu interwencji**

Jak słusznie wskazano w preambule Rozporządzenia WE 536/2014, wiele badań klinicznych wiąże się z minimalnym dodatkowym ryzykiem dla bezpieczeństwa uczestników, w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną. Badania takie określone zostały jako badania o niskim stopniu ingerencji i zdefiniowane w art. 3 ust. 2 Rozporządzenia WE 536/2014. Termin „*badanie kliniczne o niskim stopniu interwencji*” oznacza badanie kliniczne, w którym badane produkty lecznicze, z wyjątkiem placebo, są dopuszczone do obrotu. Zgodnie z protokołem badania klinicznego, badane produkty lecznicze są stosowane zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bądź stosowanie badanych produktów leczniczych jest oparte na dowodach i poparte opublikowanymi dowodami naukowymi, dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności badanych produktów. Ponadto, dodatkowe procedury diagnostyczne lub procedury monitorowania stwarzają minimalne dodatkowe ryzyko dla bezpieczeństwa uczestników, w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną.

Ustawodawca unijny dostrzegł, że badania kliniczne o niskim stopniu interwencji mają często istotne znaczenie dla oceny metod leczenia i diagnostyki stosowanych standardowo oraz umożliwiają optymalne wykorzystanie produktów leczniczych. Wobec tego badania te przyczyniają się do wysokiego poziomu zdrowia publicznego. W preambule rozporządzenia postuluje się, aby takie badania kliniczne podlegały mniej restrykcyjnym przepisom odnoszącym się do monitorowania, wymogów dotyczących podstawowej dokumentacji oraz identyfikowalności badanych produktów leczniczych. Jednocześnie, z uwagi na konieczność zapewnienia bezpieczeństwa uczestnikom badań, powinny one podlegać tej samej procedurze składania wniosków co inne badanie kliniczne.

Zgodnie z dyspozycją art. 25 Rozporządzenia 536/2014 WE, we wniosku o zezwolenie na prowadzenie badania oraz liście przewodnim, Sponsor zobowiązany jest wskazać czy planowane badanie jest badaniem klinicznym o niskim stopniu interwencji. Informacja ta jest weryfikowana przez państwo członkowskie, pełniące rolę sprawozdawcy przy ocenie wniosku i ewentualnych zmian wniosku (art. 6 i 18 Rozporządzenia 536/2014 WE). Zgodnie z art. 30 Rozporządzenia 536/2014 WE, w

przypadku badań klinicznych o niskim stopniu interwencji, po spełnieniu przewidzianych warunków, świadomą zgodę można uzyskać w sposób uproszczony. Przepisy art. 48 i 51 Rozporządzenia 536/2014 WE wprowadzają pewne ułatwienia w zakresie monitorowania i przechowywania, zwrotu i niszczenia badanych produktów leczniczych w odniesieniu do badań klinicznych o niskim stopniu interwencji.

Ponadto, zgodnie z art. 76 ust. 2 Rozporządzenia 536/2014 WE w zakresie badań klinicznych o niskim stopniu interwencji, wyłączone jest stosowanie systemu odszkodowań, o którym mowa w art. 76 ust. 1 Rozporządzenia 536/2014 WE, w przypadkach, w których potencjalna szkoda, która mogłaby wystąpić u uczestnika, wynikająca ze stosowania badanego produktu leczniczego, zgodnie z protokołem badania klinicznego, na terytorium danego państwa członkowskiego jest objęta obowiązującym i stosowanym systemem odszkodowań.

Mając na uwadze, że badanie kliniczne o niskim stopniu interwencji jest badaniem, w którym badane produkty lecznicze, z wyjątkiem placebo, są dopuszczone do obrotu, a dodatkowe procedury diagnostyczne lub procedury monitorowania, stwarzają minimalne dodatkowe ryzyko dla bezpieczeństwa uczestników, w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną wydaje się, że zakres pojęciowy badania klinicznego o niskim stopniu interwencji może w jakimś stopniu pokrywać się z zakresem pojęciowym pozarejestrowego zastosowania produktu leczniczego.

## **2.2 Badania kliniczne sponsorowane**

Ustawa prawo farmaceutyczne przewiduje, że sponsorem jest osoba fizyczna, osoba prawna lub jednostka organizacyjna, nieposiadająca osobowości prawnej, odpowiedzialna za podjęcie, prowadzenie i finansowanie badania klinicznego, posiadająca siedzibę w jednym z państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Rozporządzenie 536/2014 WE definiuje sponsora jako osobę fizyczną, przedsiębiorstwo, instytucję lub organizację, która jest odpowiedzialna za podjęcie badania klinicznego, zarządzanie nim oraz organizację jego finansowania.

Sponsorem badań może być zatem każda osoba fizyczna oraz osoby prawne, przy czym, prawo nie nakłada żadnych dodatkowych warunków co przedmiotu działalności takich osób. W konsekwencji sponsorem badań klinicznych mogą być



zatem państwowe osoby prawne, komunalne osoby prawne, osoby prawne będące podmiotami gospodarczymi, w tym w szczególności spółki handlowe kapitałowe, ale również stowarzyszenia, związki zawodowe, partie polityczne lub kościoły [141]. Ponadto, sponsorem badań klinicznych może być jednostka organizacyjna, nieposiadająca osobowości prawnej, taka jak np. spółki osobowe.

Rozporządzenie 536/2014 WE wprowadziło pojęcie sponsorów niekomercyjnych, do których odnosi się regulacja art. 78 Rozporządzenia 536/2014 WE oraz badań niekomercyjnych, do których odnosi się art. 81 Rozporządzenia 536/2014 WE. Pojęcia te nie zostały zdefiniowane, jednakże zakres pojęciowy można wywieść zarówno z reguł językowych jak i z brzmienia preambuły do Rozporządzenia 536/2014 WE. Według słownika języka polskiego pod red. W. Doroszewskiego „komercyjny” oznacza obliczony na zysk, przynoszący dochód, handlowy, kupiecki, komercyjny [142]. W praktyce, spośród osób prawnych, sponsorami są najczęściej firmy farmaceutyczne. Pierwsze badania kliniczne, sponsorowane przez firmy farmaceutyczne na terenie Polski, miały miejsce jeszcze przed zmianą ustrojową, a ich początki datowane są na rok 1984 [135].

Na sponsorze spoczywa większość obowiązków w zakresie badań klinicznych, w tym w szczególności obowiązki organizacyjne, administracyjne oraz finansowe. Z uwagi na to, że FarmPr nie stawia szczególnych wymogów w zakresie tego, kto może być sponsorem oraz co do kwalifikacji sponsorów, nie może budzić wątpliwości, że poza zakresem obowiązków sponsora pozostają obowiązki badacza, który prowadzi czynności medyczne z udziałem uczestników badania.

Zgodnie z art. 37 k Farm Pr., sponsor finansuje świadczenia opieki zdrowotnej, związane z badaniem klinicznym i objęte protokołem badania klinicznego nieobjęte zakresem świadczeń gwarantowanych, określonych w ustawie z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej, finansowanych ze środków publicznych. Sponsor w szczególności zobowiązany jest bezpłatnie dostarczać uczestnikom badania klinicznego badane produkty lecznicze, komparatory jak również urządzenia stosowane do ich podawania. Badania kliniczne nie są finansowane przez NFZ. Niezależnie od tego, że badania kliniczne nie są finansowane ze środków publicznych, pacjenci, którzy w nich uczestniczyli zachowują prawo do wszystkich świadczeń gwarantowanych. W praktyce, zasadnicze wątpliwości budzi kwestia, które ze świadczeń powinny być finansowane przez sponsora a które przez NFZ. Precedensowym

orzeczeniem w tej kwestii był wyrok Sądu Apelacyjnego w Poznaniu [143], w uzasadnieniu, którego Sąd wskazał, że w stanie prawnym obowiązującym do dnia 1 maja 2011 r. pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych uprawnieni byli do wszystkich świadczeń gwarantowanych, określonych w art. 15 ust. 2 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej, finansowanych ze środków publicznych, również wówczas, gdy udzielone świadczenie gwarantowane stanowiło kryterium kwalifikacji do badania klinicznego. Obowiązek sponsora badania klinicznego sprowadzał się zatem do finansowania tych świadczeń, które nie zostałyby udzielone pacjentowi, gdyby nie był objęty badaniem klinicznym [143]. Sąd potwierdził prawo pacjentów, uczestniczących w badaniach klinicznych, do świadczeń gwarantowanych, określonych w art. 15 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej, finansowanych ze środków publicznych, nawet w sytuacji, w której udzielone świadczenie gwarantowane stanowiło kryterium kwalifikacji pacjenta do badania klinicznego [144]. Tezę tę potwierdził również Sąd Apelacyjny w Katowicach, który wskazał, że *„obowiązek finansowania przez sponsora procedur stanowiących kryterium kwalifikacji do badania klinicznego, nawet jeżeli są one świadczeniami gwarantowanymi, powstał dopiero z chwilą nowelizacji ustawy Prawo farmaceutyczne, która weszła w życie z dniem 1 maja 2011 r. Brak jest przesłanek do przyjęcia, że obowiązek taki istniał również wcześniej”* [145]. W aktualnym stanie prawnym pewne wątpliwości interpretacyjne, dotyczące zakresu finansowania świadczeń zdrowotnych przez sponsora, budzi art. 37k ust. 1a FarmPr., zgodnie z którym sponsor pokrywa również koszty świadczeń opieki zdrowotnej, które są niezbędne w celu usunięcia skutków pojawiających się powikłań zdrowotnych, wynikających z zastosowania badanego produktu leczniczego, a konieczność ich udzielenia wynika z zastosowania badanego produktu leczniczego jak również koszty niezbędne do zakwalifikowania pacjenta do udziału w badaniu klinicznym. Sponsor jest zobligowany do finansowania ww. świadczeń nawet jeżeli świadczenia te są świadczeniami gwarantowanymi w rozumieniu przepisów ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej, finansowanych ze środków publicznych.

Zasadnicze wątpliwości interpretacyjne budzi obowiązek sponsora dotyczący finansowania świadczeń związanych z powikłaniami zdrowotnymi, do których doszło w wyniku zastosowania badanego produktu. Jak słusznie zauważa W. Masełbas, powikłaniem może być działanie niepożądane produktu referencyjnego już

dopuszczonego do obrotu, który zgodnie z definicją zawartą w art. 2 pkt 2c pr. farm. jest również traktowany jako badany produkt leczniczy [133]. Trudności mogą wiązać się z ustaleniem, które powikłania zdrowotne wynikają z zastosowania badanego produktu leczniczego, a które są wynikiem standardowej terapii.

Wątpliwości budzą również przepisy dotyczące finansowania przez sponsora świadczeń, niezbędnych do zakwalifikowania pacjenta do udziału w badaniu klinicznym. O ile koszty te mają związek wyłącznie z postępowaniem kwalifikacyjnym do badania, to nie powinny one budzić wątpliwości. Jak jednak zauważył W. Maselbas, niejednokrotnie warunkiem udziału w badaniu jest uprzedni udział w wysokospecjalistycznej procedurze (tj. np. przeszczep nerki), które to świadczenia miałyby być – według kontroli NFZ – ponoszone przez sponsora [133]. Wydaje się, że właściwa interpretacja art. 37k ust. 1a pkt 3 FarmPr. powinna polegać na takim rozumieniu przepisu, zgodnie z którym sponsor ponosi koszty świadczeń opieki zdrowotnej, niezbędne w toku procesu kwalifikacji pacjenta do badania klinicznego, jednakże nie świadczeń udzielanych w przeszłości, nawet jeśli ich uzyskanie jest niezbędne do zakwalifikowania pacjenta do udziału w badaniu klinicznym.

Problem finansowania przez Sponsora badań klinicznych świadczeń udzielanych uczestnikowi badań klinicznych jest przedmiotem prac legislacyjnych. W projekcie ustawy o badaniach klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz o zmianie niektórych innych ustaw przekazanych w trybie dostępu do informacji publicznej, dostrzeżona została konieczność zwiększenia przejrzystości zasad podziału obowiązków sponsora i płatnika publicznego w zakresie finansowania świadczeń opieki zdrowotnej udzielanych w związku z prowadzonym badaniem klinicznym. Projektodawca zdefiniował ryzyka, których należy unikać jako dyskryminacja pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym w dostępie do świadczeń gwarantowanych, podwójne finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej zarówno przez płatnika publicznego, jak i sponsora, obciążanie budżetu państwa finansowaniem świadczeniami opieki zdrowotnej, które powinien finansować sponsor oraz obciążanie sponsorów badań klinicznych finansowaniem świadczeń gwarantowanych, które powinien finansować płatnik publiczny. Kwestie te reguluje projektowany art. 62 ust. 1 ustawy, zgodnie z którym sponsor zobowiązany jest do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej związanych z badaniem klinicznym i

objętych protokołem badania klinicznego, niemieszczących się w zakresie świadczeń gwarantowanych, o których mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. W szczególności sponsor dostarcza bezpłatnie uczestnikom badania klinicznego badane produkty lecznicze oraz urządzenia stosowane do ich podawania.

### **2.3 Niekomercyjne badania kliniczne**

Doświadczenie zdobyte w okresie obowiązywania dyrektywy 2001/20/WE pokazuje, że znaczna część badań klinicznych prowadzona jest przez sponsorów niekomercyjnych. Sponsorzy niekomercyjni często polegają na finansowaniu, pochodzącym w całości lub w części ze środków publicznych lub od organizacji charytatywnych. Ustawodawca unijny zdecydował, że państwa członkowskie powinny podejmować działania w celu wspierania badań klinicznych, prowadzonych przez sponsorów niekomercyjnych zmierzające do maksymalnego wykorzystania wkładu takich sponsorów, zachęcenia ich do dalszego prowadzenia badań naukowych, przy jednoczesnym utrzymaniu standardów jakości badań klinicznych.

W ostatnim czasie Polska podjęła działania, zmierzające do wspierania badań niekomercyjnych. Zadania w tym zakresie powierzone zostały nowopowstałej Agencji Badań Medycznych, utworzonej na mocy ustawy z dnia 21 lutego 2019 r. o Agencji Badań Medycznych. Za pośrednictwem ABM Polska podpisze porozumienie z Europejską Siecią Infrastruktury ds. badań Klinicznych [146] (European Clinical Research Infrastructure Network), funkcjonujący pod akronimem ECRIN. ECRIN jest publiczną organizacją non-profit, łączącą partnerów naukowych w Europie, w celu ułatwiania organizacji badań klinicznych międzynarodowych. ECRIN wspiera głównie badania kliniczne niekomercyjne, poprzez dostarczanie narzędzi niezbędnych do przygotowania i przeprowadzenia badania oraz zarządzania badaniem. Wsparcie i promowanie badań klinicznych niekomercyjnych są regulowane w przygotowanym przez agencję Badań Medycznych Ministrowi Zdrowia projekcie ustawy o badaniach klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz o zmianie niektórych innych ustaw. W projekcie ustawy zawarto m.in. przepisy szczególne dla badań finansowanych w całości ze środków publicznych, w szczególności przez Agencję Badań Medycznych, kształtując ułatwienia dla ewentualnej komercjalizacji produktu

lecniczego w oparciu o wyniki badania klinicznego finansowanego w całości z takich środków.

### **3. Umowy dotyczące prowadzenia badań klinicznych**

Umowy dotyczące badań klinicznych, poza ogólnymi przepisami prawa cywilnego i prawa spółek, muszą uwzględniać regulacje zawarte w ustawie z 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 maja 2012 r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego i wreszcie rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej.

Umowy dotyczące przeprowadzenia badania klinicznego sponsor zawiera z badaczem i ośrodkiem badawczym w formie pisemnej. W Polsce często spotykane jest zawieranie umów trójstronnych, regulujących prawa sponsora, ośrodka badawczego i badacza. Należy zauważyć, że jakkolwiek rozwiązanie takie jest powszechne to zawieranie jednej, trójstronnej umowy nie jest obowiązkowe.

Rozporządzenie w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej wskazuje obligatoryjne elementy umowy pomiędzy sponsorem a badaczem, obejmujące zobowiązanie stron do przestrzegania protokołu badania klinicznego; przestrzegania zasad zbierania i raportowania danych; umożliwienia dostępu do dokumentów źródłowych przedstawicielom sponsora oraz osobom prowadzącym audyt oraz ochrony danych osobowych uczestników badania klinicznego, uzyskanych w związku z prowadzeniem tego badania. Umowy dotyczące badań klinicznych muszą nadto regulować zobowiązania finansowe dotyczące badania klinicznego.

Na mocy nowelizacji FarmPr. z dnia 30 listopada 2017 r., nie jest już niezbędne przedkładanie wraz z wnioskiem o zezwolenie na prowadzenie badania klinicznego zawartych umów. Niezbędne jest nadal przedłożenie informacji dotyczących transakcji finansowych oraz rekompensat wypłacanych uczestnikom oraz badaczom lub ośrodkom badawczym, w których jest prowadzone badanie kliniczne, za udział w badaniu klinicznym jak również opis wszelkich innych umów zawartych między sponsorem a ośrodkiem badawczym, w którym jest prowadzone badanie kliniczne. *Ratio legis* zmian dotyczących obowiązku przedłożenia umów o badanie kliniczne stanowiło powszechne przeświadczenie, że wcześniejszy wymóg spowodował, iż

Polska stała się mniej atrakcyjna dla potencjalnych sponsorów i odnotowano odpływ badań klinicznych z Polski. Ustawodawca założył, że nowe rozwiązanie zahamuje odpływ badań klinicznych z Polski [147].

Rozporządzenie w sprawie wzorów dokumentów, przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego, przewiduje obowiązek przedłożenia jako załączników do wniosku do komisji bioetycznej o wydanie opinii o badaniu klinicznym produktu leczniczego oraz wniosek do Prezesa Urzędu o rozpoczęcie badania klinicznego produktu leczniczego. Wśród załączników tych istotne znaczenie mają protokół badania klinicznego i broszura badacza. Dokumenty te sponsor winien dostarczyć badaczowi i ośrodkowi badawczemu przed zawarciem umowy, pozwalając one bowiem na określenie zakresu obowiązków stron. Protokół badania klinicznego określa dokładny schemat przeprowadzenia badania klinicznego. Broszura badacza obejmuje natomiast istotne dane, dotyczące badanego produktu leczniczego. Sponsor i badacz są zobowiązani do zawarcia umowy obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej za szkody wyrządzone w związku z prowadzeniem badania klinicznego. Wysokość minimalnej sumy gwarancyjnej w nim zawartej zależy od liczby uczestników badania klinicznego.

Powyższe wymogi określają konieczne elementy umowy dotyczącej badania klinicznego. Strony mogą jednak w takiej umowie szerzej uregulować swoje prawa i obowiązki. Należy bowiem pamiętać, że do umowy o badanie kliniczne zastosowanie znajduje przepis art. 353<sup>1</sup> k.c., zgodnie z którym strony zawierające umowę mogą ułożyć stosunek prawny według swego uznania, byleby jego treść lub cel nie sprzeciwiały się właściwości (naturze) stosunku prawnego, ustawie ani zasadom współzycia społecznego. Zgodnie z zasadą swobody umów, treść umowy mogą stanowić wszelkie postanowienia stron, o ile treść lub cel stosunku prawnego stosunku nie sprzeciwia się ustawie; zasadom współzycia społecznego ani właściwości stosunku prawnego. Przepis art. 353<sup>1</sup> k.c. współtworzy normę z art. 58 k.c., zgodnie z którym nieważne są czynności sprzeczne z ustawą lub zasadami współzycia społecznego. Jeżeli nieważnością jest dotknięta tylko część czynności prawnej to czynność ta pozostaje w mocy co do pozostałych części, o ile z okoliczności nie wynika, iż bez postanowień dotkniętych nieważnością czynność nie zostałaby dokonana. Nieważność oznacza, że czynność prawna nie wywołała i nie może wywołać żadnych skutków prawnych objętych wolą stron. Nieważność ta powstaje z mocy prawa i datuje się od

chwili dokonania nieważnej czynności prawnej [148]. W największym uproszczeniu można zatem stwierdzić, że zasada swobody umów pozwala stronom na uregulowanie stosunków umownych zgodnie z wolą stron, jednakże swoboda ta pozostaje ograniczona w szczególności ustawą oraz zasadami współżycia społecznego, a przekroczenie tych granic powoduje nieważność czynności lub jej części.

Uregulowanie obowiązków stron w sposób wykraczający poza konieczne elementy wskazane w FarmPr., rozporządzeniu w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz rozporządzeniu w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej, pozwala na lepsze zabezpieczenie interesów stron, w szczególności w zakresie ustalenia zasad odpowiedzialności za szkody wyrządzone badaniem klinicznym, przygotowania, przechowywania czy udostępniania dokumentacji medycznej związanej z badaniem klinicznym.

Należy pamiętać, że swoboda umów sięga daleko. W przypadku umów międzynarodowych, zezwala na wybór prawa właściwego dla stosunku umownego oraz na wybór jurysdykcji. Kwestię prawa właściwego, w zakresie prawa unijnego, reguluje Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie prawa właściwego dla zobowiązań [149], zwane powszechnie Rzym I. Co istotne, na mocy ustawy prawo prywatne międzynarodowe, również w przypadku umów zawartych z osobami mającymi miejsce zamieszkania poza terytorium UE, prawo właściwe dla zobowiązania umownego określa rozporządzenie Rzym I [150]. Kwestie jurysdykcji w prawie unijnym określa Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie jurysdykcji i uznawania orzeczeń sądowych oraz ich wykonywania w sprawach cywilnych i handlowych, zwane powszechnie Bruksela I [151].

Rozporządzenie Rzym I zakłada prymat wyboru prawa i zgodnie z art. 3 Rozporządzenia Rzym I stanowi, że umowa podlega prawu wybranemu przez strony. Wybór prawa powinien być dokonany wyraźnie lub w sposób jednoznaczny wynikać z postanowień umowy lub okoliczności sprawy. Strony mogą dokonać wyboru prawa właściwego dla całej umowy lub tylko dla jej części. Rozporządzenie Rzym I reguluje również prawo właściwe w przypadku braku wyboru prawa. I tak, zgodnie z art. 4 ust. 1 lit. b, umowa o świadczenie usług podlega prawu państwa, w którym usługodawca ma miejsce zwykłego pobytu.

Warto w tym miejscu zauważyć, że określenie „*miejsce zwykłego pobytu*” odnosi się także do spółek i innych podmiotów, posiadających osobowość prawną lub jej nieposiadających i oznacza miejsce siedziby ich głównego organu zarządzającego. Za miejsce zwykłego pobytu osoby fizycznej, działającej w ramach prowadzonej przez nią działalności gospodarczej, uznaje się miejsce głównego przedsiębiorstwa. Ustalenie miejsca zwykłego pobytu na potrzeby ustalenia prawa właściwego dokonuje się na chwilę zawarcia umowy.

Wykładni wymaga również pojęcie „*świadczenia usług*”, jest to bowiem niezbędne dla ustalenia czy czynności wykonywane w ramach badań klinicznych należy kwalifikować jako świadczenie usług. Jak zauważa się w doktrynie, wykładnia pojęcia „*umowy o świadczenie usług*”, powinna być wspólna dla rozporządzenia Rzym I oraz rozporządzenia Bruksela I regulującego jurysdykcję oraz powinna uwzględniać wspólne sposoby rozumienia tego pojęcia w różnych aktach [152]. Wykładnia ta odpowiada tradycyjnemu sposobowi rozumienia kategorii umów o świadczenie usług w wielu państwach członkowskich, zgodnie z którym „*usługa*” to wszelkie prace, wykonywane na zamówienie innej osoby, zaś „*umowy o świadczenie usług*” obejmują m.in. umowy o usługi medyczne, o opiekę, pielęgnację lub utrzymywanie oraz o szkolenie [152]. Powyższa interpretacja nie odnosi się do umów z udziałem konsumentów. Wydaje się, że umowy o badania kliniczne pomiędzy sponsorem, badaczem, ośrodkiem badawczym lub firmami wspierającymi prowadzenie badań klinicznych na zlecenie firm farmaceutycznych (tzw. CRO od angielskiej nazwy Contract Research Organization) należy kwalifikować jako umowy o świadczenie usług. W przypadku umów transgranicznych, w ramach Unii Europejskiej, można przyjąć, że prawem właściwym będzie miejsce, w którym badacz, ośrodek badawczy lub CRO świadczą swoje usługi.

W zakresie jurysdykcji międzynarodowej, rozporządzenie Bruksela I, przyjmuje zasadę, że osoby mające miejsce zamieszkania na terytorium państwa członkowskiego mogą być pozywane, niezależnie od ich obywatelstwa, przed sądy tego państwa członkowskiego. Rozporządzenie Bruksela I przewiduje szereg wyjątków od tej zasady, dopuszcza również wybór sądów właściwych. Rozporządzenie Bruksela I przewiduje również jurysdykcję szczególną, zgodnie z którą, osoba, która ma miejsce zamieszkania na terytorium państwa członkowskiego może być pozwana w innym państwie członkowskim, przy czym w sprawach



dotyczących umowy, pozwanie może nastąpić przed sądy miejsca wykonania danego zobowiązania. Należy zauważyć, że powód ma prawo wyboru czy chce wnieść powództwo według właściwości ogólnej – przed sądy miejsca zamieszkania pozwanego czy też według właściwości szczególnej, przed sądy miejsca wykonania umowy. Rozporządzenie Bruksela I definiuje miejsce wykonania zobowiązania i w przypadku świadczenia usług należy przez to rozumieć „*miejsce w państwie członkowskim, w którym usługi zgodnie z umową były świadczone albo miały być świadczone*”. W przypadku umów dotyczących badań klinicznych, zawieranych między profesjonalistami, w przypadku braku wyboru jurysdykcji, pozwanie może nastąpić przed sądy miejsca wykonania danego zobowiązania tj. miejsca, w którym badacz, ośrodek badawczy lub CRO świadczyli swoje usługi.

Istotne ograniczenie swobody kontraktowania wprowadza ustawa o języku polskim [153]. Przed wejściem w życie ustawy o języku polskim, wybór języka, podobnie jak wybór prawa właściwego dla zobowiązań, pozostawiony był stronom.

Ustawodawca zdecydował się ograniczyć zakres ich dyspozycyjności, wprowadzając obowiązek używania języka polskiego na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w zakresie obrotu z udziałem konsumentów oraz przy wykonywaniu przepisów z zakresu prawa pracy. Obowiązek używania języka polskiego dotyczy również obrotu wykonywanego przez podmioty, o których mowa w art. 4 ustawy o języku polskim tj. konstytucyjnych organów państwa; organów jednostek samorządu terytorialnego i podległych im instytucji w zakresie, w jakim wykonują zadania publiczne; terenowych organów administracji publicznej; instytucji powołanych do realizacji określonych zadań publicznych oraz organów samorządu innego niż samorząd terytorialny i innych podmiotów wykonujących zadania publiczne. Posłużenie się zwrotem zadań publicznych, można twierdzić, że jest to wyliczenie przykładowe, nawet jeśli nie użyto zwrotu „*w szczególności*” [154]. W konsekwencji, mogą występować sytuacje, w których status jednej ze stron umowy o badanie kliniczne spowoduje konieczność zawarcia umowy w języku polskim. Wymóg ten może odnosić się w szczególności do ośrodków badawczych lub sponsorów. W pozostałym zakresie, umowy o badania kliniczne mogą być sporządzane również w językach obcych, zwłaszcza w zakresie badań międzynarodowych.

Powyższe uwagi odnoszą się również do innych umów dotyczących badań klinicznych, takich jak umowy regulujące ochronę informacji poufnych oraz inne umowy zawierane łącznie z umowami o badanie kliniczne.

#### **4. Odpowiedzialność cywilna za szkody wyrządzone w związku z prowadzeniem badania klinicznego**

Odpowiedzialność odszkodowawcza może być uzasadniona uszczerbkiem w różnego rodzaju chronionych prawnie dobrach podmiotu poszkodowanego. Może ona obejmować uszczerbek w dobrach i interesach majątkowych, których wartość da się ustalić w pieniądzu, jak również dobra i interesy, których wartość nie daje się wyrazić w pieniądzu. Z uszczerbkiem majątkowym mamy do czynienia w sytuacjach, w których majątek poszkodowanego na skutek zdarzenia wywołującego szkodę uległ pomniejszeniu, którą to postać szkody określamy jako „stratę” lub nie powiększył się tak, jak miałyby to miejsce, gdyby nie doszło do zdarzenia wywołującego szkodę, przy czym tę postać szkody określamy jako „utracone korzyści”. Z uszczerbkiem niemajątkowym mamy do czynienia w sytuacjach, gdy naruszenie prawnie chronionych dóbr nie wywołało negatywnej zmiany w majątku poszkodowanego, a dotyczy innych prawnie chronionych dóbr pokrzywdzonego takich jak. m.in. zdrowie. Szkada niemajątkowa określana jest jako „krzywda”. Odpowiedzialność odszkodowawcza obejmuje zarówno naprawienie szkody majątkowej, jak i krzywdy. W przepisach k.c. regulujących odpowiedzialność odszkodowawczą nazywa się uszczerbek niemajątkowy „krzywdą”, a naprawienie uszczerbku niemajątkowego „zadośćuczynieniem”. Niezależnie od powyższego należy przyjąć, że termin „szkada” odpowiada kategorii nadrzędnej obejmującej zarówno szkodę majątkową jak i niemajątkową zwaną krzywdą [155]. Analogicznie szersze pojęcie odszkodowania obejmuje zarówno odszkodowanie za szkodę majątkową jak i zadośćuczynienie za krzywdę.

Wyrządzenie szkody wskutek czynu niedozwolonego jest samoistnym źródłem stosunku obligacyjnego i skutkuje zaistnieniem odpowiedzialności odszkodowawczej deliktowej. Reżim tej odpowiedzialności odróżnia się od reżimu odpowiedzialności kontraktowej, w ramach którego zaistnienie obowiązku naprawienia szkody wymaga, aby szkoda była wynikiem niewykonania lub nienależytego wykonania istniejącego wcześniej między stronami stosunku zobowiązaniowego [156]. Podstawowym przepisem umożliwiającym nałożenie

obowiązku naprawienia szkody na podmiot, który wyrządził ją ze swojej winy jest art. 415 k.c., zgodnie z którym ten, to z winy swej wyrządził drugiemu szkodę, obowiązany jest do jej naprawienia. Przepis ten stanowi ogólną podstawę odpowiedzialności odszkodowawczej, która może mieć zastosowanie we wszystkich przypadkach, w których szkoda została wyrządzona zawinionym zachowaniem. Oznacza to, że art. 415 k.c. może być powołany jako podstawa odpowiedzialności za szkodę w razie braku istnienia szczególnej podstawy prawnej. Dyspozycja art. 415 k.c. tworzy regułę ogólną w reżimie odpowiedzialności deliktowej i za podstawową zasadę odpowiedzialności za szkodę wyrządzoną czynem niedozwolonym przyjmuje winę. Wina stanowi zasadę ogólną odpowiedzialności deliktowej, ale za szkodę odpowiadać można też bez winy, co uzasadnione jest względami ryzyka lub słuszności. Zasady winy, ryzyka i słuszności stosowane są od siebie niezależnie i odnoszą się do odmiennych postaci czynów niedozwolonych.

Zakres odpowiedzialności odszkodowawczej wynika przepisu z art. 361 k.c. zgodnie z którym powstanie cywilnej odpowiedzialności odszkodowawczej uzależnione jest od wystąpienia zdarzenia, z którego wynikła szkoda, wystąpienia szkody oraz związku przyczynowego pomiędzy tymi zdarzeniami. Przesłankami odpowiedzialności odszkodowawczej są zatem zachowanie się odpowiedzialnego, szkoda, która jest wynikiem tego zachowania, oraz normalny związek przyczynowy łączący zachowanie odpowiedzialnego ze szkodą. Osoba zobowiązana do naprawienia szkody odpowiada zatem za „normalne” następstwa działania lub zaniechania, z którego szkoda wynikła. Polski prawodawca przyjął teorię adekwatnego związku przyczynowego – zasadę przyczynowości [157].

W prawie polskim odpowiedzialność badacza i sponsora za szkody wyrządzone w związku z prowadzeniem badania klinicznego oparta jest na zasadzie winy. Z treści art. 415 k.c. wynika, że przesłanką odpowiedzialności odszkodowawczej jest zawinione zachowanie oraz wyrządzona w wyniku tego zachowania szkoda, przy czym żadna z powyższych przesłanek nie jest objęta domniemaniem. W przypadku zatem gdy poszkodowany dochodzi roszczenia o naprawienie szkody na podstawie art. 415 k.c. musi wykazać wszystkie przesłanki odpowiedzialności adresata jego roszczeń.

W konsekwencji dla przyjęcia odpowiedzialności sponsora i badacza i wypłaty odszkodowania konieczne jest wykazanie winy badacza lub sponsora. Wyrażona

w art. 415 k.c. wina, rozumiana jest jako ujemna ocena zachowania sprawcy lub innej osoby odpowiedzialnej. Ocena ta powinna obejmować element obiektywny, którym jest bezprawność oraz element subiektywny. Element subiektywny można określić jako „wina *sensu stricto* wskazująca na nieprawidłowe zachowanie się sprawcy, z powodu którego można postawić mu zarzut (...) W przepisie chodzi zatem o pewną wadliwość postępowania, zarówno obiektywnie, jak i subiektywnie” [158].

Wina sponsora może polegać np. na niestarannym przeprowadzeniu badań przedklinicznych, użyciu wadliwego produktu leczniczego, wprowadzeniu błędnego protokołu badania, beczynności lub podjęciu niewłaściwych działań w związku ze zgłoszeniami działań niepożądanych. Wina badacza może polegać na niezastosowaniu prawidłowych procedur medycznych, zasad dobrej praktyki klinicznej lub protokołu badania [135]. W orzecznictwie jako przykład winy badacza wskazuje się m.in. nieprawidłowości w zakresie uzyskania zgody uczestnika badania na udział w badaniu klinicznym [159].

Należy zauważyć, że sponsor i badacz są odpowiedzialni również za działania i zaniechania osób, za które prawnie ponoszą odpowiedzialność. Podstawą odpowiedzialności sponsora lub badacza na zasadzie art. 430 k.c., zgodnie z którym, kto na własny rachunek powierza wykonanie czynności osobie, która przy wykonywaniu tej czynności podlega jego kierownictwu i ma obowiązek stosować się do jego wskazówek, ten jest odpowiedzialny za szkodę wyrządzoną z winy tej osoby przy wykonywaniu powierzonej jej czynności. Odpowiedzialność na podstawie art. 430 k.c. może dotyczyć czynów członków zespołu badawczego, o ile przy ich wykonywaniu podlegają kierownictwu badacza lub sponsora i mają obowiązek stosowania się do wskazówek tych osób.

Obecna regulacja prawna w zakresie ubezpieczenia badań klinicznych i oparcie odpowiedzialności za szkody wyrządzone uczestnikom badań klinicznych na podstawie winy jest powszechnie krytykowane w doktrynie [93]. Oparcie odpowiedzialności badacza i sponsora na zasadzie winy powoduje, że poszkodowany uczestnik badania zobowiązany jest do wykazania szkody, związku przyczynowego między szkodą a działaniem lub zaniechaniem sprawcy szkody oraz winy. W konsekwencji ochrona ubezpieczeniowa nie obejmuje szkód wyrządzonych uczestnikowi badania w związku z prawidłowo przeprowadzonym badaniem klinicznym, w którym sponsorowi lub badaczowi nie można przypisać

nieprawidłowości zachowania. W doktrynie wskazuje się, że obecna regulacja prawna ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza nie zapewnia odpowiedniej ochrony uczestnikom badania klinicznego i postuluje się zmiany, polegające na tym, aby ubezpieczonym był bezpośrednio uczestnik badania klinicznego [135].

Wydaje się, że rozwiązaniem, które mogłoby wzmocnić ochronę praw uczestnika byłoby oparcie odpowiedzialności odszkodowawczej badacza i sponsora na zasadzie ryzyka. Odpowiedzialność odszkodowawcza na zasadzie ryzyka jest najsurowszym rodzajem odpowiedzialności odszkodowawczej. Przesłanką i jednocześnie granicą odpowiedzialności jest adekwatny związek przyczynowy. Odpowiedzialność odszkodowawcza na zasadzie ryzyka obejmuje zatem każdą szkodę pozostającą w związku przyczynowym ze zdarzeniem sprawczym, z którym ustawa wiąże odpowiedzialność na zasadzie ryzyka, chyba że w danym stanie faktycznym występują wskazane w ustawie okoliczności egzoneracyjne.

Istota oparcia odpowiedzialności odszkodowawczej na zasadzie ryzyka sprowadza się do nałożenia na dłużnika odpowiedzialności odszkodowawczej niezależnej od istnienia po jego stronie winy i bezprawności. Cechą odpowiedzialności na zasadzie ryzyka jest jej wyłączenie w ustawowo wymienionych przypadkach, tj. np. powstania szkody wskutek działania siły wyższej, wyłącznie z winy poszkodowanego lub wyłącznie z winy osoby trzeciej. Wprowadzenie odpowiedzialności na zasadzie ryzyka może mieć rozmaite podstawy aksjologiczne i zmierzać do realizacji różnych celów. Zasada ryzyka prowadzi do obciążenia ryzykiem odpowiedzialności podmiotów, które osiągają korzyści z działalności, przy wykonywaniu której może dojść do wyrządzenia szkody. Może chodzić o ochronę przed uszczerbkiem doznany przy rozwijaniu przez inny podmiot określonej działalności, która łączy się ze wzmożonym niebezpieczeństwem wyrządzania szkód. Wreszcie celem wprowadzenia odpowiedzialności na zasadzie ryzyka może być zapobieżenie trudnościom dowodowym co do winy, a nawet samego sprawstwa. Przy ocenie podstawy odpowiedzialności nie można pominąć, że zasada ryzyka zapewnia poszkodowanemu najpełniejszą ochronę jego dóbr [160].

Rozporządzenie nr 536/2014 nie ma charakteru wyczerpującego i wymaga od państw członkowskich wprowadzenia regulacji prawnych, które nie mogą zostać przyjęte na poziomie wspólnotowym. Państwom członkowskim pozostawiono m.in.

określenie zasad odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora. Regulacje prawne obowiązujące w poszczególnych krajach członkowskich różnią się między sobą. Tytułem przykładu można wskazać, że w Holandii ubezpieczenie uprawnia pacjenta do odszkodowania, w przypadku pogorszenia zdrowia związanego z uczestnictwem w badaniu, niezależnie od zawinienia, jednakże w przypadku dochodzenia odszkodowania w wysokości wyższej niż suma ubezpieczenia (stanowiąca granicę odpowiedzialności zakładu ubezpieczeń), niezbędne jest wykazanie co najmniej niedbalstwa badacza, sponsora lub szpitala [135]. We Francji odpowiedzialność sponsora i badacza jest oparta na zasadzie winy, jednakże zastosowano odwrócony ciężar dowodu. W celu zwolnienia się od odpowiedzialności, badacz lub sponsor zobowiązani są do wykazania, że nie ponoszą oni winy za daną szkodę [135]. Prawo francuskie przewiduje w takich przypadkach ewentualne odszkodowanie wypłacane z funduszy publicznych, na podstawie wniosku pacjenta [135]. Rozwiązania obowiązujące w Polsce nie przewidują obecnie możliwości dochodzenia odszkodowania w sytuacji braku zawinienia i jako takie mogą być ocenione jako stosunkowo restrykcyjne.

## **5. Ubezpieczenie odpowiedzialności cywilnej**

Uczestnictwo w badaniu klinicznym obarczone jest ryzykiem wyższym niż udział w innych procedurach medycznych, ponieważ można przyjąć założenie, że każdy eksperyment medyczny niesie ze sobą ryzyko dla zdrowia lub życia osoby biorącej w nim udział. Niezależnie od podjętych środków ostrożności, nie budzi wątpliwości, że nie jest możliwe całkowite wykluczenie ryzyka wystąpienia szkody. Podwyższone ryzyko związane z prowadzeniem eksperymentów medycznych spowodowało wprowadzenie obowiązkowego ubezpieczenia OC podmiotu przeprowadzającego eksperyment medyczny na podstawie art. 23c ZawLekU.

Zgodnie z powołanym przepisem eksperyment medyczny może być przeprowadzony po zawarciu przez podmiot przeprowadzający eksperyment medyczny umowy ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej na rzecz jego uczestnika oraz osoby, której skutki eksperymentu mogą bezpośrednio dotknąć, z wyjątkiem przypadków niecierpiących zwłoki ze względu na bezpośrednie zagrożenie życia uczestnika eksperymentu leczniczego, w których można wyjątkowo odstąpić od obowiązku zawarcia umowy ubezpieczenia OC.

Zakres obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu przeprowadzającego eksperyment medyczny, zwanego dalej "ubezpieczeniem OC", termin powstania obowiązku ubezpieczenia oraz minimalną sumę gwarancyjną tego ubezpieczenia określa Rozporządzenie Ministra Finansów, Funduszy i Polityki Regionalnej z dnia 23 grudnia 2020 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu przeprowadzającego eksperyment medyczny [53].

Należy podkreślić, że przepisy FarmPr. regulujące prowadzenie badań klinicznych produktów leczniczych stanowią *lex specialis*, wobec ZawLekU a zatem będą miały pierwszeństwo przed tą ustawą. Ubezpieczenie odpowiedzialności cywilnej podmiotu przeprowadzającego eksperyment medyczny należy zatem odróżnić od umowy obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora za szkody wyrządzone w związku z prowadzeniem badania klinicznego, wprowadzonego celem ułatwienia dochodzenia ewentualnych roszczeń odszkodowawczych uczestników badań klinicznych prowadzonych na podstawie FarmPr. Powyższe stanowisko znajduje potwierdzenie w komunikacie Ministra Zdrowia z dnia 15 lutego 2021 r. [54], wydanego w związku z wątpliwościami interpretacyjnymi dotyczącymi zakresu zastosowania obu rozporządzeń dotyczących obowiązkowego ubezpieczenia OC.

Na podstawie umowy ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej, ubezpieczyciel jest zobowiązany do wypłaty określonego odszkodowania za szkody majątkowe i niemajątkowe wyrządzone osobom trzecim, względem których odpowiedzialność za szkodę ponosi ubezpieczający albo ubezpieczony. Treścią umowy ubezpieczenia, w tym umowy ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej, jest obowiązek ubezpieczyciela do spełnienia określonego świadczenia w razie wystąpienia zdarzenia objętego ubezpieczeniem. Należy zauważyć, że ochrona ubezpieczeniowa nie redukuje ryzyka powstania szkody, ale zwiększa pewność uzyskania odszkodowania w razie zajścia wypadku ubezpieczeniowego. Istota ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej polega na zapewnieniu ochrony interesów majątkowych poszkodowanego i ubezpieczonego [161].

Przyjęty model ubezpieczenia badacza i sponsora powoduje, że uczestnik badania nie jest natomiast ubezpieczony. Wobec powyższego, dla ochrony praw

uczestnika badań, istotne jest udzielenie mu informacji o zasadach obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności sponsora i badacza.

Obowiązek zawarcia umowy ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej wprowadzony jest na podstawie art. 37b ust. 3 FarmPr. Wydane na podstawie powołanego przepisu rozporządzenie Ministra Finansów precyzuje zakres i warunki ubezpieczenia obowiązkowego [75]. Ubezpieczeniem obowiązkowym objęta jest odpowiedzialność cywilna badacza i sponsora za spowodowanie uszkodzenia ciała, rozstroju zdrowia lub śmierci uczestnika badania klinicznego w wyniku działania lub zaniechania ubezpieczonego (sponsora lub badacza) lub osób, za które ponosi on odpowiedzialność, w okresie trwania ochrony ubezpieczeniowej, wyrządzone w związku z prowadzeniem badania klinicznego. Zgodnie z § 2 ust. 1 Rozporządzenia w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora, ubezpieczeniem objęta jest odpowiedzialność badacza i sponsora oraz odpowiedzialność za działania i zaniechania osób, za które prawnie ponoszą odpowiedzialność ubezpieczeni. Ocena objęcia odpowiedzialności zakładu ubezpieczeń za szkody wyrządzone przez ww. osoby zależeć będzie od okoliczności poszczególnych spraw, w tym analizy łączących je z badaczem i sponsorem umów.

Rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora przewiduje minimalną sumę gwarancyjną ubezpieczenia OC, w odniesieniu do jednego zdarzenia oraz wszystkich zdarzeń, których skutki są objęte umową ubezpieczenia OC, uzależnioną od liczby uczestników badania klinicznego przyjmujących badany produkt leczniczy lub znajdujących się w grupie kontrolnej. Minimalna suma gwarancyjna wynosi 500.000 euro – jeżeli w badaniu uczestniczy do 10 osób; 1.000.000 euro – jeżeli w badaniu uczestniczy od 11 do 25 osób; 2.000.000 euro – jeżeli w badaniu uczestniczy od 26 do 50 osób; 4.000.000 euro – jeżeli w badaniu uczestniczy od 51 do 100 osób oraz 5.000.000 euro – jeżeli w badaniu uczestniczy ponad 100 osób.

W Polsce dotychczas toczyło się stosunkowo niewiele spraw dotyczących zadośćuczynienia za szkody wynikające z uczestnictwa w badaniach klinicznych. W nielicznych sprawach kwoty zadośćuczynienia, dochodzone przez powodów to kwoty rzędu od 100.000 zł do 300.000 zł. W szeregu spraw powództwa były oddalane, a w uzasadnieniach wyroków sądy powoływały się na prawidłowy proces udzielenia przez pacjentów świadomej zgody udziału w badaniu klinicznym oraz związane z tym



ryzyko. Podkreślona w orzecznictwie została istotna rola udzielenia pacjentowi pełnej informacji [162] [163] [164]. W przypadku naruszenia procedur uzyskania świadomej zgody na udział w badaniu, droga do uzyskania odszkodowania jest zdecydowanie bardziej otwarta. Do Sądu Rejonowego w Grudziądzu wpłynęły 64 sprawy, w których żądanie pozwu obejmowało zapłatę zadośćuczynienia za krzywdę związaną z udziałem w badaniu klinicznym. Najniższa zasądzona kwota zadośćuczynienia wyniosła 2.000 zł, a najwyższa 8.000 zł [165]. Wszystkie ww. sprawy zostały zainicjowane przez prokuraturę w związku z zakończoną sprawą karną, w której badacze zostali skazani za przestępstwa popełnione w toku badania klinicznego, w tym w szczególności w toku uzyskiwania świadomej zgody i wykonywania obowiązków informacyjnych wobec pacjentów [166]. Analiza dotychczasowego orzecznictwa sądów powszechnych w zakresie zasądzonych kwot prowadzi do wniosku, że kwoty wskazane w rozporządzeniu w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora są adekwatne do zgłaszanych roszczeń i nie zachodzi potrzeba zmian w tym zakresie.

## **6. Praktyka prowadzenia badań klinicznych w wybranych placówkach w Polsce**

### **6.1 Informacje udzielone przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**

Działając na podstawie ustawy o dostępie do informacji publicznej, zwrócono się do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz do działających na terenie Polski komisji bioetycznych z wnioskiem o udostępnienie danych.

Prezes Urzędu, w odpowiedzi na zapytanie, złożone na podstawie ustawy o dostępie do informacji publicznej, przekazał dane dotyczące liczby złożonych wniosków o pozwolenie na prowadzenie badań klinicznych, liczby odmów oraz przyczyn odmowy. Pomimo złożenia wniosku do Prezesa Urzędu, nie udostępnił on kopii decyzji odmownych, wydanych w latach 2015-2019 wraz z uzasadnieniem, wskazując na ich archiwizację i niemożność przekazania.

Dane liczbowe przekazane przez Prezesa Urzędu zostały przedstawione poniżej.

<b>Rok</b>	<b>Liczba wniosków o rozpoczęcie badania klinicznego w danym roku</b>	<b>Liczba decyzji odmownych</b>	<b>Przyczyny odmowy (podstawa prawna)</b>
<b>2015</b>	<b>465</b>	1	art. 37o pkt 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne
<b>2016</b>	<b>440</b>	1	art. 37o pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne
<b>2017</b>	<b>478</b>	0	
<b>2018</b>	<b>527</b>	0	
<b>2019</b>	<b>514</b>	2	w obu przypadkach art. 37o pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne

**Rycina nr 1**

**Opracowanie własne na podstawie danych liczbowych przekazanych przez Prezesa Urzędu**

Z przekazanych informacji wynika, że decyzje odmowne wydawane są w 0,165% przypadków. Należy sądzić, że tak mała ilość spowodowana jest nie tylko merytoryczną oceną wniosku, ale również nieuzupełnianiem braków formalnych, aby uniknąć decyzji odmownych. Zgodnie z art. 37n FarmPr brak uzupełnienia braków formalnych powoduje pozostawienie sprawy bez rozpoznania.

W trzech przypadkach podstawą prawną decyzji o odmowie wydania pozwolenia był art. 37o pkt 1 FarmPr, zgodnie z którym Prezes Urzędu wydaje decyzję o odmowie wydania pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego, gdy wniosek lub dokumentacja nie odpowiada wymaganiom określonym w ustawie. Niespełnienie wymogów ustawowych może polegać na złożeniu wniosku niezgodnego z wzorem określonym w rozporządzeniu, nieprzekazaniu informacji lub dokumentacji wymaganych przepisami prawa lub niewniesieniu opłaty za złożenie wniosku lub wniesieniu opłaty w nieprawidłowej wysokości. Przyczyny te można określić jako niespełnienie wymogów formalnych.

W jednym przypadku podstawę prawną decyzji odmownej stanowił art. 37o pkt 3 FarmPr., obligujący Prezesa Urzędu do wydania decyzji o odmowie pozwolenia na badanie w przypadku, gdy założenia badania klinicznego nie odpowiadają wymaganiom Dobrej Praktyki Klinicznej. Zgodnie z definicją legalną zawartą w art. 2 pkt 6 FarmPr. z Dobrą Praktyką Kliniczną jest zespół uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących etyki i jakości badań naukowych przy prowadzeniu badań klinicznych, gwarantujących ochronę praw, bezpieczeństwo, dobro uczestników tych badań oraz wiarygodność ich wyników. Wymogi Dobrej Praktyki Klinicznej zostały w prawie polskim uszczegółowione w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej. Brak zgodności założeń badania klinicznego z wymaganiami Dobrej Praktyki Klinicznej stanowi uzasadniony powód do wydania decyzji odmownej w odniesieniu do pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego [133]. Odmowę wydania pozwolenia na badanie na podstawie art. 37o pkt 3 FarmPr. należy zakwalifikować jako odmowę z powodów merytorycznych.

## 6.2 Informacje udzielone przez komisje bioetyczne

Przedmiotem analizy były dane udostępnione przez komisje bioetyczne w trybie dostępu do informacji publicznej. Informacji udzieliła Komisja Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Rzeszowie.

Rok badany	Uchwały dot. badań komercyjnych	Uchwały dot. Badań niekomercyjnych	Uchwały poprawki	Uchwała negatywna	Uchwały akceptujące Ośrodki
2015	8	13	33	1	43
2016	6	15	38	2	45
2017	12	13	56	2	25
2018	12	12	100	0	35

Rycina nr 2

Opracowanie własne na podstawie informacji uzyskanych od Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Rzeszowie

W trybie dostępu do informacji publicznej uzyskano informacje od Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Rok badany	Uchwały dot. opinii o badaniu klinicznym produktu leczniczego i wyrobu medycznego	Uchwały dot. opinii o zastosowaniu leków poza wskazaniami	Liczba uchwał negatywnych dot. opinii o badaniu klinicznym produktu leczniczego i wyrobu medycznego	Uchwały dot. opinii o projekcie eksperymentu medycznego (badania uniwersyteckie)	Liczba uchwał negatywnych dot. opinii o projekcie eksperymentu medycznego (badania uniwersyteckie)
2015-2019	40	29	0	693	5

Rycina nr 3

Opracowanie własne na podstawie informacji uzyskanych od Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Dane zostały uzyskane również od Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu.

Rok badany	Wnioski dot. uczelnianych badań	Sponsorowane badania obserwacyjne/nieinterwencyjne	Badania kliniczne produktu leczniczego	Istotne zmiany w protokole badania	Opinie negatywne
2015	552		15	14	1
2016	774	3	11	18	1
2017	643		15	22	1
2018	516	2	17	17	1
2019	516	2	21	26	1

**Rycina nr 4**

**Opracowanie własne na podstawie informacji uzyskanych od Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu**

Komisje Bioetyczne udostępniły uchwały negatywnie opiniujące projekty eksperymentów medyczno-badawczych. Przedłożone opinie negatywne, we wszystkich przypadkach, wydawane były ze względów merytorycznych. Komisje brały pod uwagę precyzyjność opisu planowanych badań, inwazyjność badania, planowaną grupę uczestników, doświadczenie badacza i ośrodka. Szczegółowo analizowany był zakres informacji dla uczestników eksperymentu, przy czym komisje analizowały sposób przedstawienia informacji w zależności od jej adresata, co należy ocenić bardzo pozytywnie. W przypadkach opinii negatywnych, komisje wskazywały zastrzeżenia do projektowanego eksperymentu, były szczegółowo uzasadnione. Ponadto, w niektórych wypadkach, w uzasadnieniu decyzji wskazany był zakres

zmian, których należałoby dokonać w przypadku ponownego składania wniosku o wydanie uchwały odpowiednio zmodyfikowanego projektu badawczego.

### **6.3 Badania ankietowe – profil ankietowanych**

Badania zostały przeprowadzone wśród lekarzy chętnych do wypełnienia ankiet z różnych miejscowości, przy czym miejsce wykonywania zawodu nie zostało wskazane w ankiecie. Badania ankietowe zostały przeprowadzone z udziałem lekarzy wykonujących pracę w Warszawie, Krakowie, Gdańsku, Poznaniu, Bydgoszczy, Zielonej Górze, Rzeszowie, Opolu, Lesznie, Lublinie i Łodzi.

W badaniu ankietowym udział wzięło 210 lekarzy specjalistów oraz 13 lekarzy bez specjalizacji. Część lekarzy miała więcej niż jedną specjalizację. W badaniu wzięli udział przedstawiciele następujących specjalizacji: anestezjologia i intensywne terapie (10), bez specjalizacji (13), chirurgia dziecięca (3), chirurgia ogólna (3), chirurgia onkologiczna (1), chirurgia plastyczna (1), chirurgia urazowa (1), choroby płuc dzieci (1), choroby wewnętrzne (14), choroby zakaźne (2), dermatologia (2), diabetologia (13), endokrynologia (6), gastroenterologia dziecięca (2), ginekologia (9), hematologia (1), hematoonkologia dziecięca (3), immunologia kliniczna (1), kardiologia (2), laryngologia (2), medycyna ratunkowa (1), medycyna rodzinna (3), medycyna sądowa (1), neonatologia (12), neurologia (9), neurologia dziecięca (3), okulistyka (2), onkologia kliniczna (21), ortopedia (11), patomorfologia (4), pediatria (25), psychiatra dziecięca (3), psychiatria (22), pulmonologia (5), radiologia (1), radioterapia (2), reumatologia (5), traumatologia (1) i urologia (2). Leczyby podane w nawiasach wskazują liczbę lekarzy danej specjalizacji.

Badanie objęło lekarzy łączących praktykę zawodową z pracą naukową oraz lekarzy zajmujących się wyłącznie praktyką.

Rycina nr 5

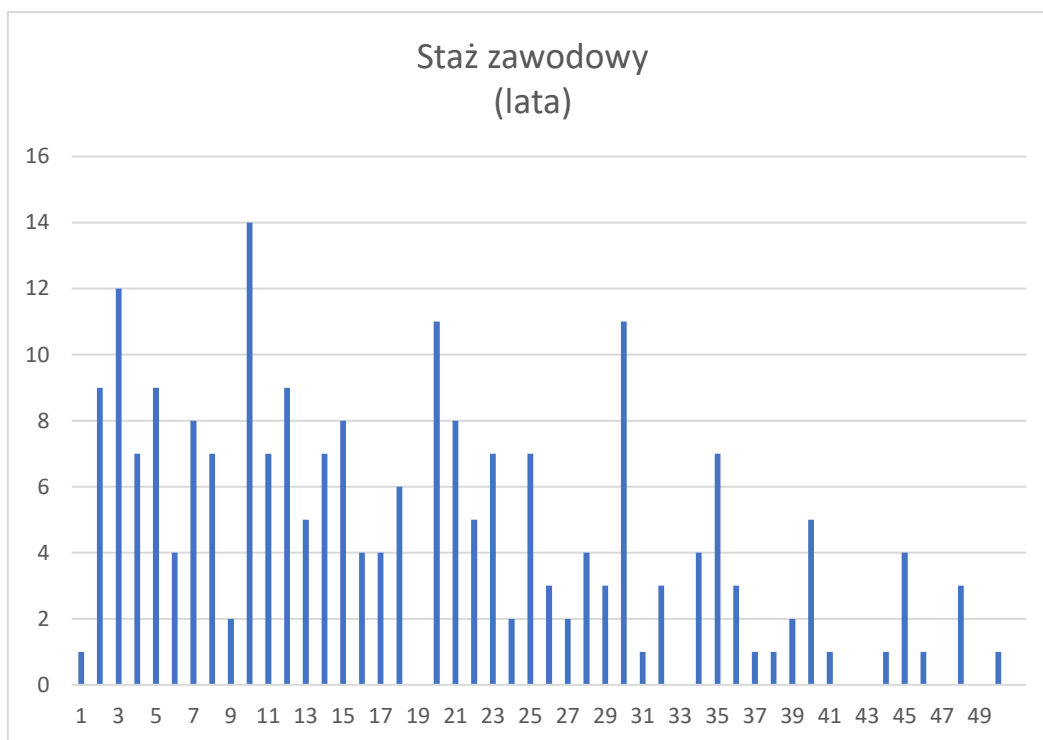


**Tytuły zawodowe i naukowe ankietowanych** – opracowanie własne na podstawie badań ankietowych

Większość uczestników badania stanowili lekarze medycyny nieposiadający tytułów naukowych, badaniem objęto 72 osób ze stopniem naukowym dr n. med., 26 osób ze stopniem dr hab. n. med. oraz 9 profesorów zwyczajnych.



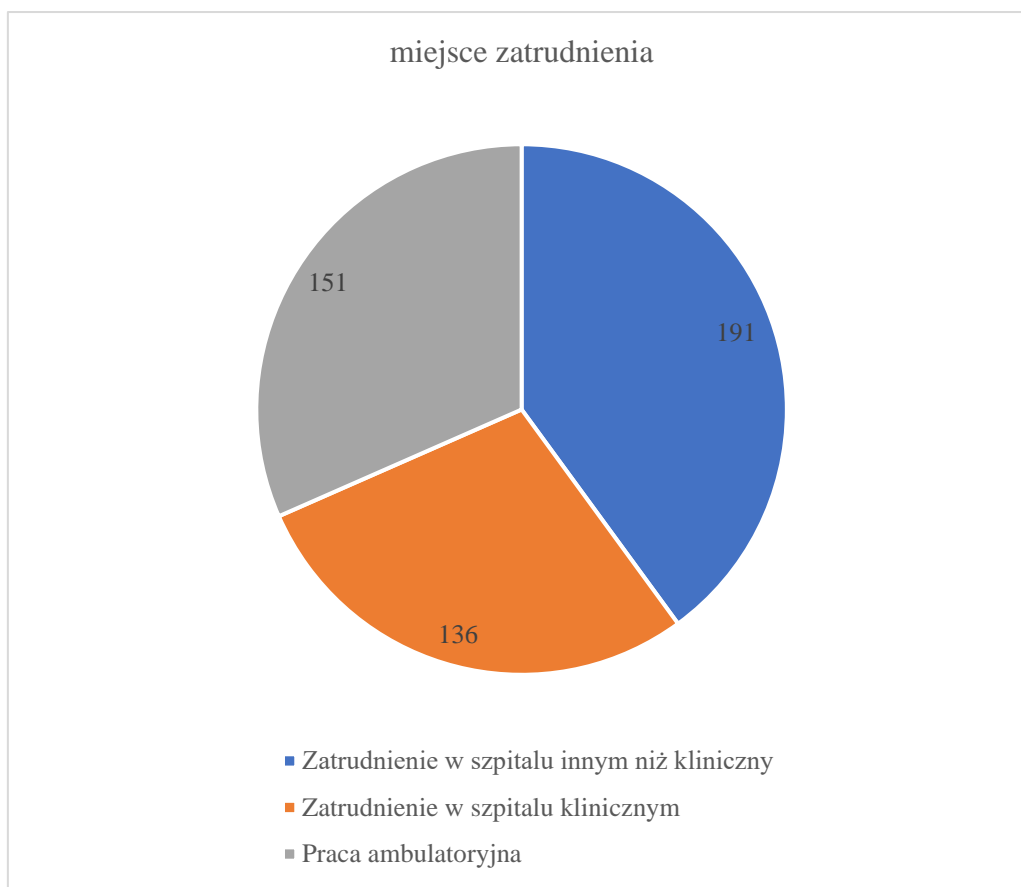
Rycina nr 6



**Staż zawodowy ankietowanych** – opracowanie własne na podstawie badań ankietowych

Ankietowani odpowiedzieli na pytania dotyczące miejsca wykonywania działalności zawodowej poprzez wskazanie rodzaju placówki, w której praktykują. Pytanie dotyczące miejsca zatrudnienia było pytaniem zamkniętym, a ankietowani dokonywali wyboru spośród trzech odpowiedzi (szpital kliniczny, szpital inny niż kliniczny, praktyka ambulatoryjna). Ankietowani mogli zaznaczyć więcej niż jedną odpowiedź.

Rycina nr 7



**Miejsce wykonywania praktyki** – opracowanie własne na podstawie badań ankietowych

Ankietowani mogli udzielić więcej niż jednej odpowiedzi co powoduje, że liczba odpowiedzi przekracza liczbę ankietowanych. Większość ankietowanych łączy pracę w szpitalach z pracą ambulatoryjną.

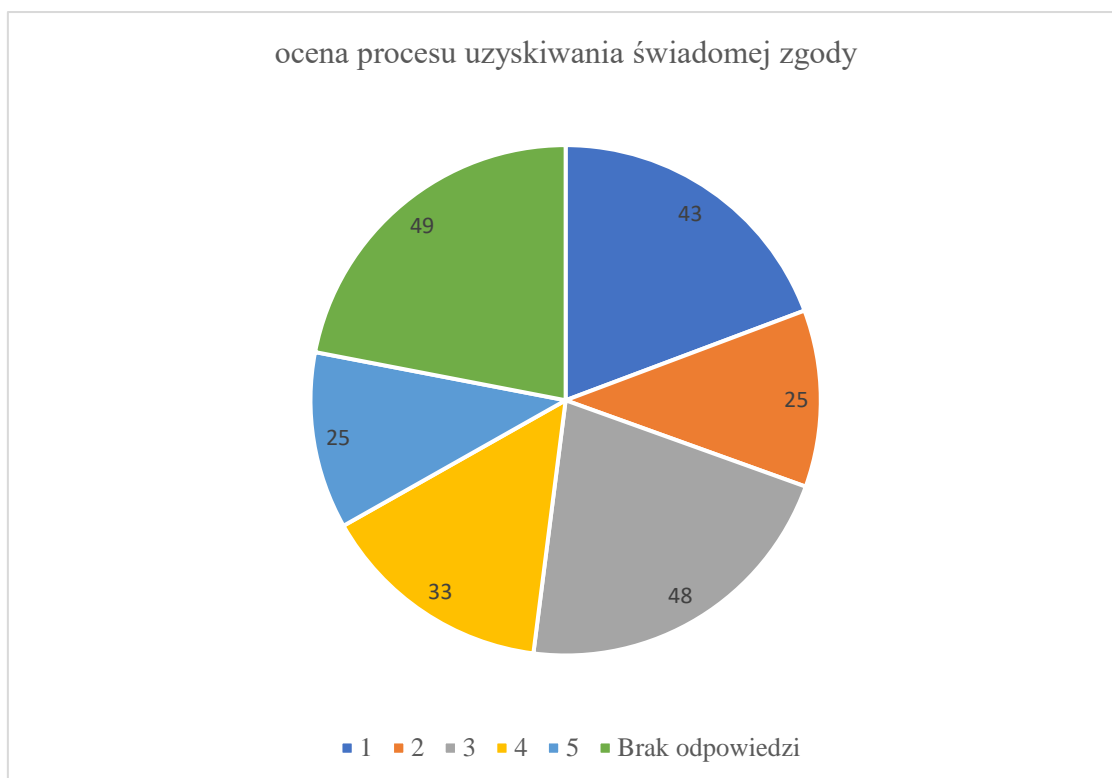
Kolejne pytania dotyczyły uczestnictwa ankietowanych w badaniach różnego typu. Spośród badanych 69,06 % osób brało udział w badaniach naukowych z udziałem pacjentów. Ankieta wykazała, że 64,13 % badanych brało udział w badaniach klinicznych jako członkowie zespołów badawczych, przy czym 30,94 % badanych pełniło rolę głównego badacza. Wśród badań klinicznych, w których uczestniczyli ankietowani przeważały badania sponsorowane, które stanowiły 82%.

Należy odnotować, istotną uwagę, zgłoszoną do pytania ankietowego o udział w badaniach klinicznych, która brzmiała „*nie wiem jaka jest definicja badania klinicznego*” i została zgłoszona przez doktora nauk medycznych z ponaddwudziestoletnim stażem zawodowym. Osoba ta jednocześnie wskazała, że brała udział w badaniach naukowych z udziałem pacjentów i pełniła rolę głównego badacza.

#### **6.4 Analiza wyników badań ankietowych przeprowadzonych wśród lekarzy w zakresie badań klinicznych**

Ankietowani lekarze odpowiadali na pytanie dotyczące procesu uzyskiwania świadomej zgody pacjenta na badanie kliniczne. Proces był oceniany w skali od 1 do 5, przy czym 1 oznaczało, że proces nie nastrecza trudności i jest zrozumiały dla pacjenta, a 5 oznaczało, że proces jest czasochłonny, pacjent ma problem ze rozumieniem formularza.

Rycina nr 8



**Ocena procesu uzyskiwania świadomej zgody na podstawie odpowiedzi udzielonych przez ankietowanych, opracowanie własne.**

Na uwagę zasługuje stosunkowo duża liczba ankietowanych, którzy nie udzielili odpowiedzi to pytanie (blisko 22% ankietowanych). Mając na uwadze, że ponad 35% ankietowanych nie uczestniczyło w badaniach klinicznych, część odpowiedzi ma charakter teoretyczny i nie jest oparta na osobistym doświadczeniu. Jako nienastręczający trudności proces uzyskiwania świadomej zgody oceniło 19,23% ankietowanych, a jako trudny oceniło go 11,9% ankietowanych.

Dla interpretacji wyników, dotyczących oceny trudności uzyskiwania świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu klinicznym, istotne znaczenie miały zamieszczone przez ankietowanych uwagi. Należy zauważyć, że uwagi były zamieszczane głównie w przypadkach, w których ocena procesu uzyskiwania świadomej zgody była krytyczna (5 i 4). Uwagi te opisane są poniżej łącznie z odpowiedziami na kolejne pytanie ankietowe, które dotyczyło wskazania największych trudności w uzyskaniu świadomej zgody na udział w badaniu

klinicznym. Ankietowani wskazywali na trudności w uzyskaniu świadomej zgody, związane z formularzem świadomej zgody, jego niezrozumiałość, obszerność i szczegółowość, obszerną dokumentację oraz niedobór czasu.

Ankietowani sygnalizowali trudności, związane ze stanem psychicznym pacjenta, wśród których wskazywano lęk i obawy pacjenta, mentalność pacjenta, brak chęci większego zaangażowania pacjenta w proces terapeutyczny, zrozumienie bezpieczeństwa badania, brak czasu pacjentów oraz brak zrozumienia bezpieczeństwa badania ze strony chorego. Wskazywano również trudności specyficzne dla danej specjalizacji, w tym przypadku psychiatrii, takie jak choroba, z powodu której pacjent był hospitalizowany np. psychoza lub ciężka depresja.

Wielokrotnie powtarzały się również uwagi ankietowanych, dotyczące trudności związanych z brakiem przekonania o korzyściach dla pacjenta z udziału w badaniu klinicznym i obawami związanymi z zastosowaniem leku, co do którego istnieje niepewność skuteczności i bezpieczeństwa, wskazywano obawy chorego, świadomość podania leku o braku ewidentnych dowodów skuteczności i bezpieczeństwa pacjenta, wątpliwą korzyść z badania dla pacjenta oraz obawy łączące się z rezygnacją z dotychczas stosowanych leków. Wśród tych problemów ujawniły się kwestie charakterystyczne dla danych specjalizacji. Neonatolodzy wskazywali, że rekrutacja pacjenta musi być czasem dokonana zaraz po jego urodzeniu. Wskazywali nadto, że nie zawsze można uzyskać zgodę przed urodzeniem dziecka co może powodować zmniejszenie liczebności pacjentów zrekrutowanych do badania. Wskazywano, że w neonatologii czas na uzyskanie zgody przed włączeniem pacjenta bywa czasem zbyt krótki, aby pacjent lub jego rodzice bądź opiekunowie prawni w pełni zrozumieli istotę badania. Pediatrzy wskazywali problemy związane z sytuacją prawną opiekunów dziecka wiążącą się np. z ograniczeniem praw rodzicielskich.

Warte odnotowania są uwagi neonatologa, że proces uzyskiwania świadomej zgody jest „[b]ardzo czasochłonny. Przy braku liczby lekarzy często pacjent-rodzice dziecka nie otrzymuje pełnej i zrozumiałej informacji” oraz że „wy tłumaczenie rodzicom noworodka celowości klinicznych badań naukowych wymaga dużej wiedzy, empatii i umiejętności komunikowania się”. Wskazywano również, że w związku z tym czynności w zakresie informowania o planowanym badaniu i uzyskiwania zgody na udział w badaniu powinien to robić doświadczony specjalista. Jednocześnie, z

uwagi na krótki przedział czasowy na uzyskanie zgody na udział noworodka w badaniu klinicznym, wymusza realizację przez każdego lekarza, także rezydenta.

Przytoczone uwagi korespondują z obserwacjami poczynionymi w literaturze przedmiotu, w której wskazuje się, że na podejmowanie przez rodziców decyzji dotyczących badań miało wpływ (1) potencjalne ryzyko lub dodatkowe procedury; (2) osobiste korzyści i altruizm; (3) przekazane informacje, przygotowanie, harmonogram i podejście badacza; oraz (4) zaufanie do zespołu klinicznego i współpracy z naukowcami. Rodzice dzieci wspierają badania kliniczne, w sytuacji braku dodatkowego ryzyka lub gdy ryzyko takie jest niskie [167].

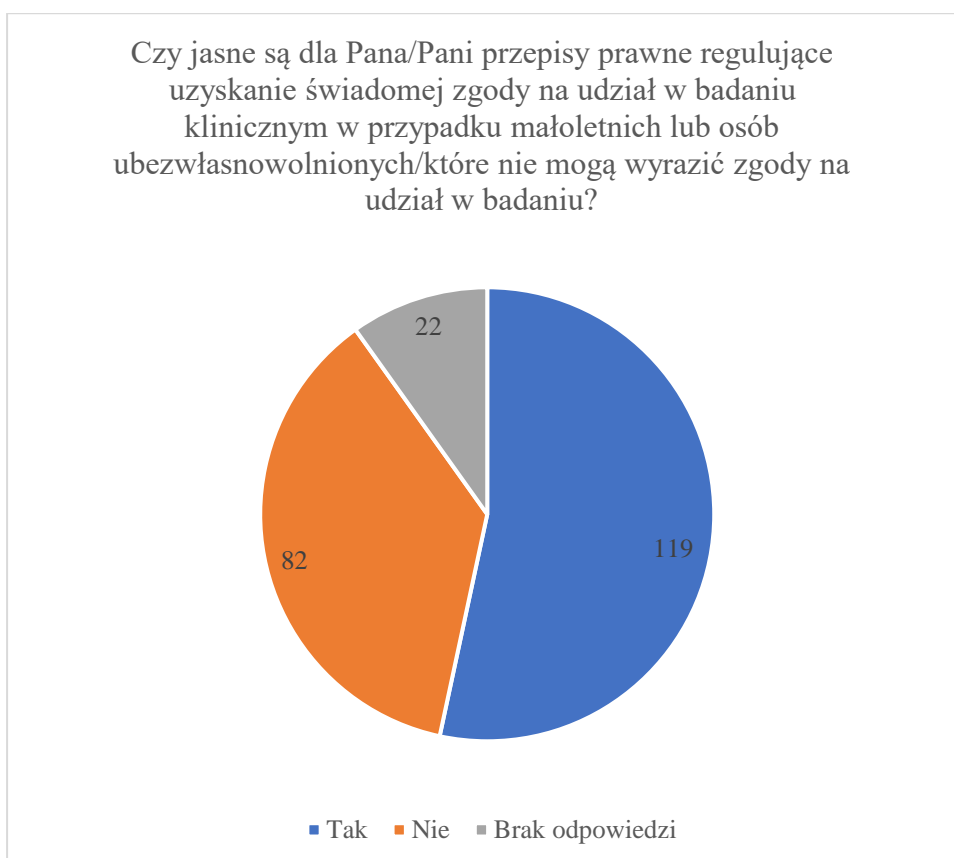
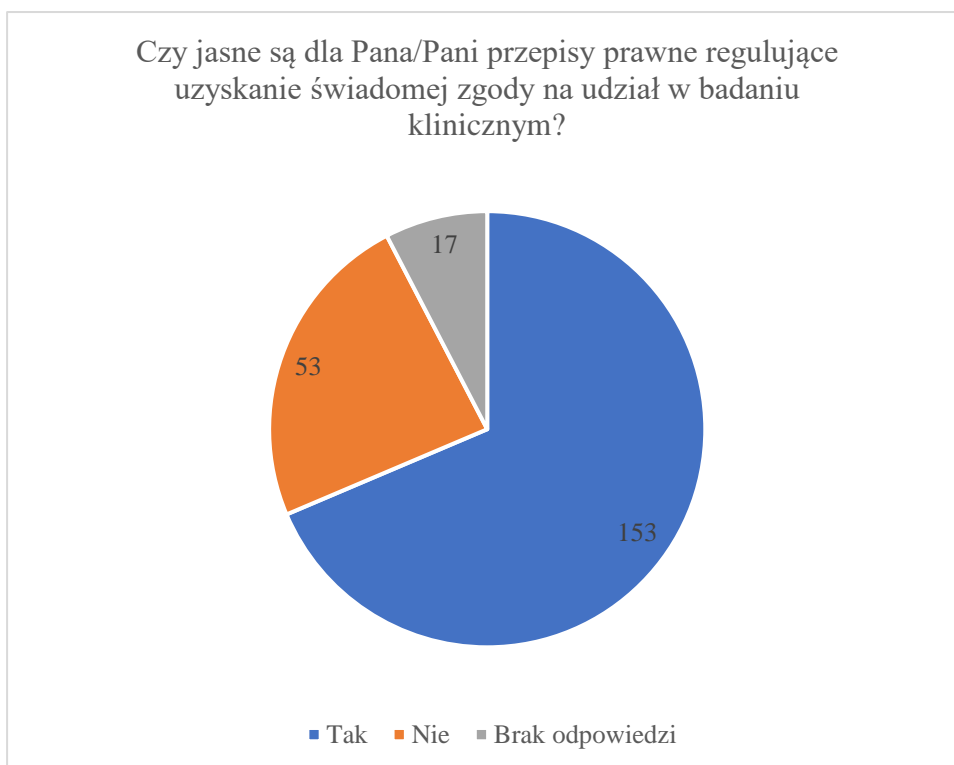
Lekarze wielokrotnie sygnalizowali problemy z udzieleniem pacjentowi informacji na temat badania w sposób, który byłby dla niego zrozumiały a jednocześnie zapewniał zapoznanie go z istotą badania w wystarczający sposób. Wielokrotnie powtarzały się uwagi dotyczące niedoskonałości stosowanych w badaniach klinicznych formularzy.

Uwagi dotyczące formularzy nie są wyjątkowe a problemy z ich stosowaniem są dostrzegalne w wielu krajach. W literaturze przedmiotu wskazuje się, że formularz świadomej zgody musi być napisany językiem łatwo zrozumiałym dla badanych, musi minimalizować możliwość użycia przymusu lub bezprawnego wpływu, a podmiotowi należy dać wystarczająco dużo czasu na rozważenie udziału. Należy bowiem pamiętać, że świadoma zgoda nie jest tylko formą podpisu, ale jest procesem, wymagającym zrozumienia badania i związanego z nim ryzyka oraz jest ściśle określona w kodeksach etycznych i przepisach dotyczących badań z udziałem ludzi [168].

Niektóre uwagi, zgłoszone w ankietach, zdają się wskazywać na pobieżną znajomość przepisów dotyczących badań klinicznych wśród lekarzy oraz ich wybiórcze stosowanie. Co istotne, uwagi te zgłaszane były również przez lekarzy z dużym stażem zawodowym oraz prowadzących działalność naukową. Jedna z ankietowanych osób wskazała, że *„w rzeczywistości nie wtajemnicza się pacjenta w to, że bierze udział w badaniu i bardzo często pomija się uzyskiwanie jego zgody”*, dalej podając, że nie było trudności w uzyskiwaniu świadomej zgody, *„bo pacjent był bardzo powierzchownie informowany”*.

Trudności w rozróżnieniu pomiędzy praktyką leczniczą a badaniami klinicznymi nie są wyjątkowe. Prowadzi to niejednokrotnie do kwestionowania potrzeby uzyskiwania świadomej zgody [169]. Wydaje się, że upraszczanie udziału w badaniach polegające na pomijaniu informowania pacjenta i uzyskiwaniu świadomej zgody nie może zasługiwać na aprobatę, nawet jeżeli byłoby uzasadnione względami praktycznymi. Nie uwzględnia bowiem szeroko rozumianej ochrony wolności, praw i dobrobytu uczestników badań oraz aspektu promowania publicznego zaufania do badań [169].

Rycina nr 9



**Odpowiedzi ankietowanych na pytania dotyczące znajomości przepisów prawnych – opracowanie własne na podstawie wyników ankiety**



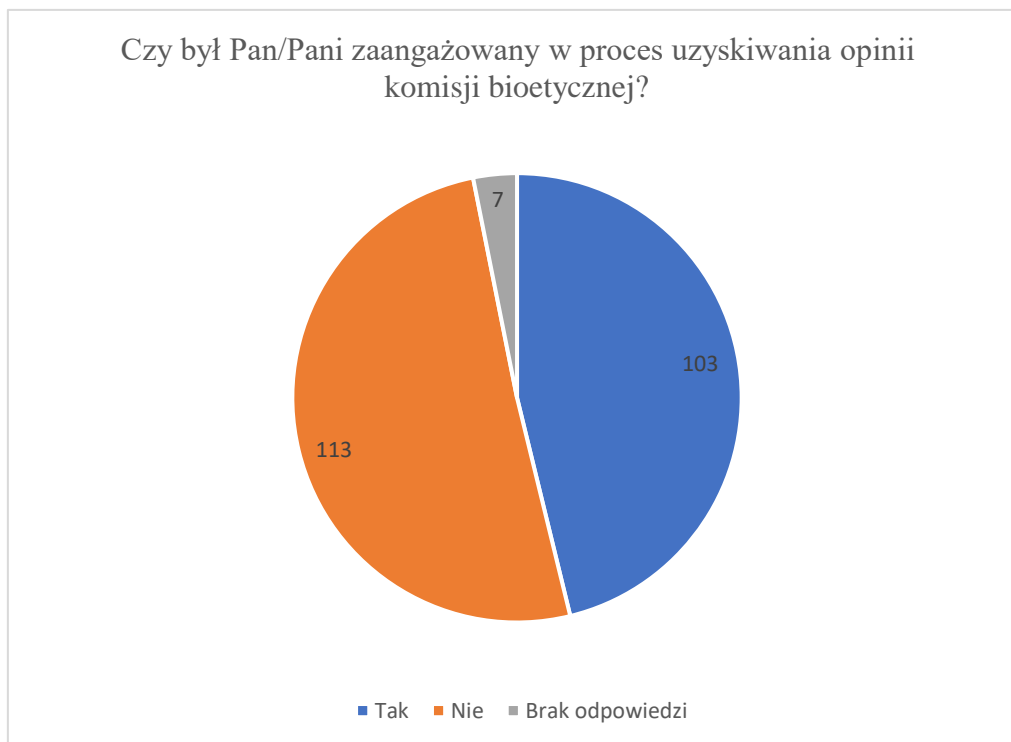
Kolejne pytania ankietowe dotyczyły tego, czy dla ankietowanych jasne są przepisy prawne regulujące uzyskanie świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym oraz przepisy prawne regulujące uzyskanie świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym w przypadku małoletnich lub osób ubezwłasnowolnionych oraz takich, które nie mogą wyrazić zgody na udział w badaniu. Osoby małoletnie, ubezwłasnowolnione oraz niemogące wyrazić zgody na udział w badaniu będą dalej określane jako „szczególne grupy pacjentów”.

Większość ankietowanych wskazała, że przepisy są jasne, przy czym przepisy ogólne, dotyczące regulacji świadomej zgody były jasne dla 68,6% ankietowanych, a przepisy dotyczące szczególnych grup pacjentów były jasne dla ponad 53, 3% osób. Przepisy ogólne były niejasne dla ponad 23,7% ankietowanych, a przepisy dotyczące szczególnych grup pacjentów były niejasne dla 38,7% ankietowanych. Pytanie dotyczące oceny przepisów zostawiło bez odpowiedzi zaledwie 7,6% ankietowanych, w odniesieniu do przepisów ogólnych oraz 9,8% ankietowanych, w odniesieniu do szczególnych grup pacjentów.

Uwagi do powyższych pytań obejmowały informację, że ankietowany „nie zna dobrze tych przepisów”, wskazywali, że przepisy są jasne w zakresie świadomej zgody pacjenta na zabieg, część ankietowanych wskazała, że „nie pracuje z małoletnimi”. Wskazano, że przepisy są „jasne, ale wymagają bardzo wnikliwego zapoznania się” oraz odwołano się do uwag zgłoszonych do pytania o to, co powodowało największe trudności w uzyskiwaniu świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym, odnoszące się do procesu udzielania informacji pacjentowi. Warto tu przytoczyć uwagę neonatologa z ponaddwudziestoletnim stażem zawodowym i tytułem naukowym, który wskazał, że „Noworodek to pacjent w stosunku, do którego zasady etyczne w tym te dotyczące badań klinicznych są szczególnie istotne. Wytlumaczenie rodzicom celowości klinicznych badań naukowych wymaga dużej wiedzy, empatii i umiejętności komunikowania się. Powinien to robić doświadczony specjalista. Uwagi z punktu 13. dotyczące szybkiego uzyskania zgody po urodzeniu dziecka wymusza realizację przez każdego lekarza także rezydenta!!”.

Kolejne pytania ankietowe udziału ankietowanych procesie uzyskiwania opinii komisji bioetycznej oraz przypadków uzyskania negatywnej opinii komisji bioetycznej. Wyniki badania ankietowego przedstawione są graficznie poniżej.

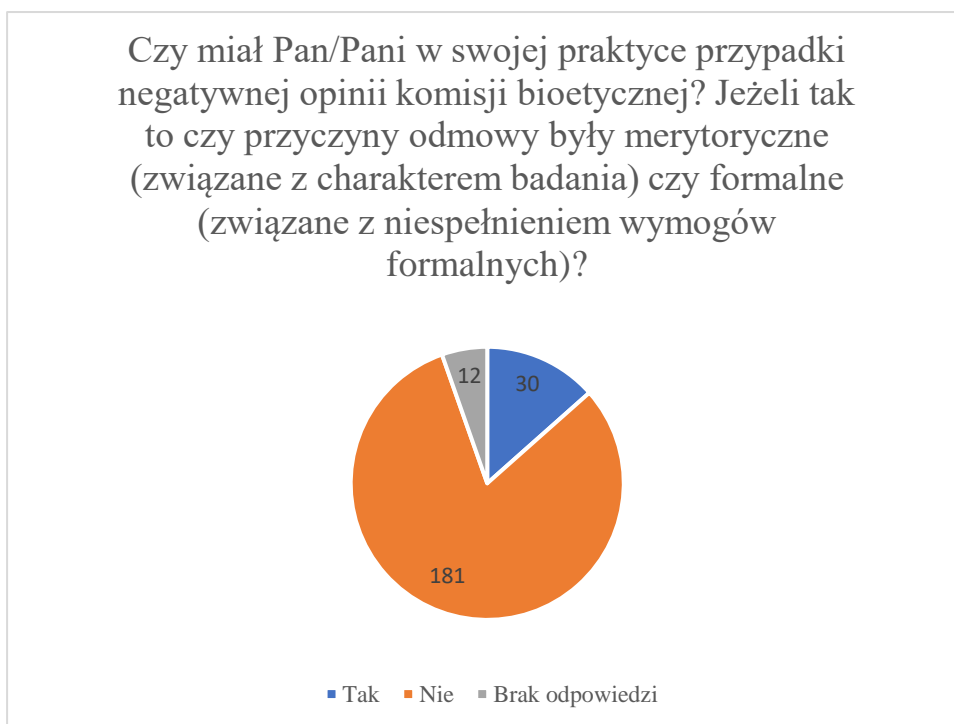
Rycina nr 10



**Zaangażowanie w proces uzyskiwania opinii komisji bioetycznej** – opracowanie własne na podstawie wyników ankiety

Ponad 46% badanych wskazało, że było zaangażowanych w proces uzyskiwania opinii komisji bioetycznej, odpowiedzi negatywnych udzieliło ponad 50% badanych, a zaledwie 3% nie udzieliło odpowiedzi. Część ankietowanych wskazała, że była wielokrotnie zaangażowana w proces uzyskiwania opinii komisji bioetycznych, z uwagi na udział w wielu badaniach klinicznych.

Rycina nr 11

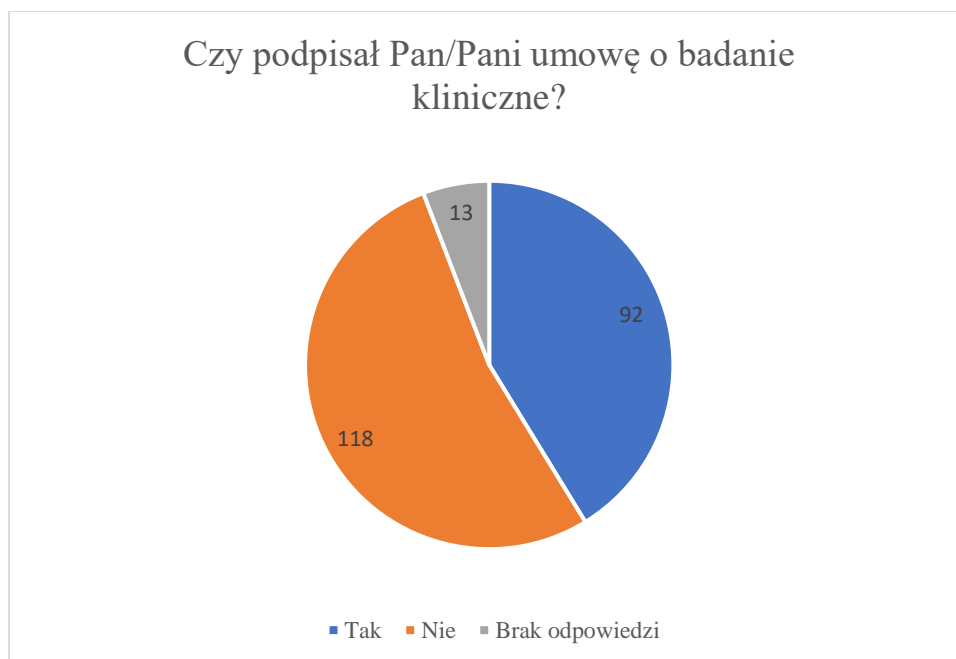


**Przypadki negatywnej opinii komisji bioetycznej** – opracowanie własne na podstawie wyników ankiety

Zaledwie 13% badanych miało w swojej praktyce przypadki negatywnej opinii komisji bioetycznej. Spośród ankietowanych lekarzy zaledwie jedna osoba podjęła się wskazania przyczyn odmowy wskazując, że odmowa miała charakter „formalny, związany z ChPL”. Kolejny ankietowany wskazał, że nie miał w swojej praktyce opinii negatywnej, natomiast spotkał się z wzywaniem przez komisję bioetyczną do przedstawienia dodatkowych wyjaśnień lub dokumentów. W świetle informacji, udzielonych przez komisje bioetyczne, wydaje się, że odsetek przypadków negatywnych opinii komisji bioetycznych wśród ankietowanych był stosunkowo wysoki. Należy jednak zauważyć, że dane przedstawiły zaledwie trzy komisje bioetyczne.

Dalsze pytania odnosiły się do umów dotyczących badań klinicznych. Ankietowani byli pytani o to, czy podpisywali umowy o badania kliniczne, czy umowy były dwustronne czy trójstronne, czy mieli wpływ na treść umowy oraz o język umowy i protokołu badania.

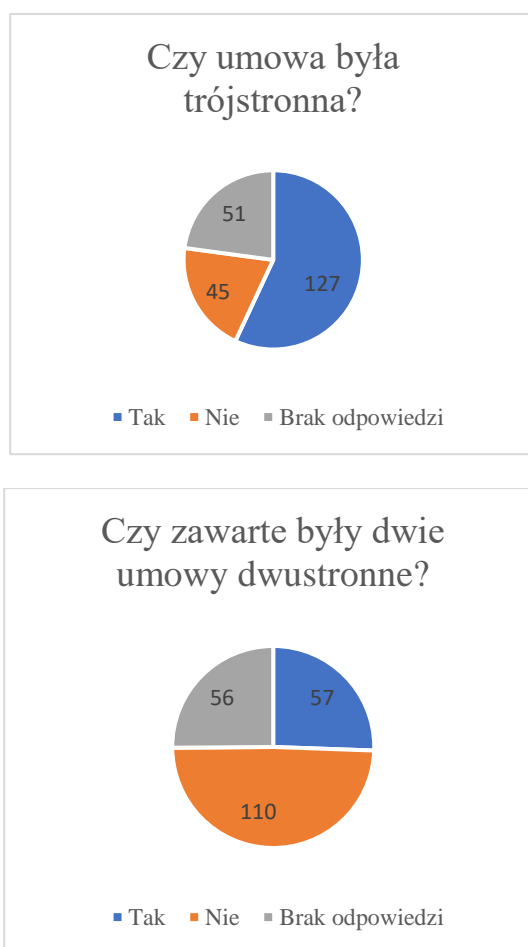
Rycina nr 12



**Umowy o badanie kliniczne** – opracowanie własne na podstawie wyników ankiety

Umowy o badanie kliniczne podpisało 41 % ankietowanych, a funkcję głównego badacza pełniło 31% ankietowanych. Wydaje się, że osoby, które nie pełniły funkcji głównego badacza, mogły podpisywać umowy dotyczące ich udziału w badaniu, jako współbadacze.

Rycina nr 13



**Charakter zawieranych umów o badania kliniczne** – opracowanie własne na podstawie wyników ankiety

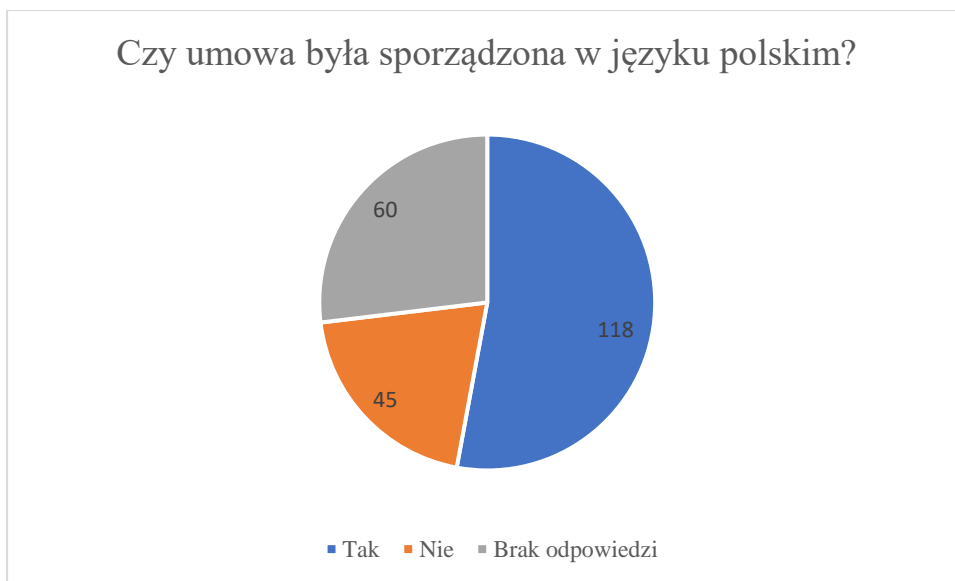
Z odpowiedzi ankietowanych wynika, że w większości przypadków zawierano umowy trójstronne (ponad 56%), ale zawieranie dwóch umów dwustronnych było również dość często praktykowane. W uwagach dotyczących pytań o charakter zawieranych umów, ankietowani wskazali, że często zawierane są umowy trójstronne „sponsor, szpital, badacz lub sponsor, uniwersytet, badacz” wskazując jednocześnie, że „Nie lubimy umów trójstronnych, bo służby administracyjne szpitala - dyrekcja - ingeruje w uzyskane przez badacza dochody za prowadzonego pacjenta. Szpital uzyskuje od 20-30% od sponsora a mimo to czasem chciałby jeszcze, aby badacz przekazywał część pieniędzy za pacjenta. Ale zwykle wynegocjujemy to na swoją korzyść. To lekarze i pielęgniarki realizują badania a szpital ma z tego od sponsora tylko zysk i takich argumentów trzeba używać przy negocjacjach z dyrekcją szpitali. Zasady z uniwersytetem są bardziej jasne, ale za to uczelnia bierze od sponsora wyższy

*procent*". W uwagach do pytania, dotyczącego zawierania dwóch umów dwustronnych, ankietowani wskazali, że „do tego dążymy, ale rzadko zawierane są takie. Takie umowy są na korzyść badacza. Trójstronne i bardzo długotrwałe negocjacje sponsor – szpital – badacz zniechęcają do podejmowania badań naukowych”. Jeden z ankietowanych wskazał, że „w przeszłości zawierane były umowy dwustronne, obecnie nie”.

Kolejne pytania dotyczyły języka, w którym zawarto umowy oraz języka, w którym sporządzony był protokół badania oraz protokołów związanych z ewentualną obcojęzycznością protokołu.

Umowy sporządzane były w języku polskim w ponad połowie przypadków przypadkach oraz w języku obcym w 19 przypadkach. Protokół badania sporządzany był w języku polskim w 41 przypadkach, a w języku obcym w zaledwie 20% przypadków. Należy zauważyć, że część ankietowanych wskazywała, że brała udział w badaniach, jednakże nie brała udziału w procesie podpisywania umowy.

Rycina nr 14



**Język dokumentacji badania klinicznego – opracowanie własne na podstawie wyników ankiety**

Ankietowani nie mieli w większości problemów z obcojęzycznymi dokumentami. Wśród uwag zgłoszonych do tego pytania wskazano, że problemem był brak tłumaczenia przysięgłego. Uwaga wydaje się mało zrozumiała, być może problem stanowiła jakość tłumaczenia. Sporadycznie sygnalizowano problemy z

jednoznacznością tłumaczenia. Wskazywano również, że protokoły badania bywają sporządzane w wersji dwujęzycznej.



## Rozdział IV

### Stosowanie produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi

#### 1. Regulacja zasad stosowania produktów leczniczych

Kwestia dopuszczenia do obrotu produktów leczniczych uregulowana jest na poziomie unijnym, w szczególności poprzez dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r., ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków. W Polsce regulacje dotyczące wprowadzania produktów do obrotu zawarte są w szczególności w ustawie prawo farmaceutyczne. Zgodnie z definicją zawartą w art. 2 pkt 32 FarmPr, produktem leczniczym jest substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne. Zgodnie z definicją legalną zawartą w art. 2 pkt 11 FarmPr lek gotowy jest to produkt leczniczy, wprowadzony do obrotu pod określoną nazwą i w określonym opakowaniu. Na rynku unijnym obowiązuje wymóg uzyskania zezwolenia na dopuszczenie do obrotu ustanowione w prawie europejskim i dotyczące produktów leczniczych, wytwarzanych metodami przemysłowymi, stosowanych u ludzi i przeznaczonych do wprowadzenia do obrotu w państwach członkowskich, przy czym dla uzyskania zezwolenia konieczne jest m.in. przedłożenie Charakterystyki Produktu.

Charakterystyka Produktu w prawie polskim określona jest jako „*Charakterystyka Produktu Leczniczego*”, przy czym powszechnie stosowany jest skrót ChPL. Wymogi dotyczące obowiązkowej treści Charakterystyki Produktu zawiera art. 11 FarmPr, zgodnie z którym Charakterystyka Produktu Leczniczego, zawiera nazwę produktu leczniczego, wraz z określeniem mocy produktu leczniczego, i postaci farmaceutycznej; skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz tych substancji pomocniczych, w przypadku których informacja ta jest

istotna dla właściwego podawania danego produktu leczniczego, przy czym używa się nazwy powszechnie stosowanej lub nazwy chemicznej; postać farmaceutyczną; dane kliniczne obejmujące wskazania do stosowania, dawkowanie, przeciwwskazania oraz specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przy stosowaniu, interakcje, wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych, działania niepożądane oraz informacje dotyczące przedawkowania oraz sposobu postępowania w przypadku przedawkowania. W przypadku produktów leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu, ChPL zawiera dodatkowo wskazanie odpowiedniego czarnego symbolu, wybranego zgodnie z art. 23 rozporządzenia nr 726/2004/WE oraz wzmiankę „*Ten produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu*” uzupełnioną o dodatkowe wyjaśnienia. W ChPL wskazane powinny być nadto właściwości farmakologiczne, okres ważności, specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, rodzaj opakowania, środki ostrożności związane z utylizacją, nazwę i adres podmiotu odpowiedzialnego oraz numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Zakres informacji, których zawarcie w ChPL jest obowiązkowe odpowiada wymogom określonym w art. 11 Dyrektywy 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Zgodnie z wytycznymi Ministra Zdrowia tylko badania kliniczne przeprowadzone zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM) mogą być podstawą rejestracji produktu leczniczego. Evidence Based Medicine należy rozumieć jako zasady postępowania medycznego, określanego jako medycyna oparta na dowodach [170]. Wyniki przeprowadzonych badań podsumowywane są w ChPL. Pomyślne zakończenie przeprowadzonego procesu rejestracji produktu leczniczego jest finalizowane wydaniem dokumentu ChPL, który stanowi podsumowanie wszystkich istotnych danych, uzyskanych na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych. ChPL jest dokumentem systematycznie aktualizowanym w oparciu o dane uzyskiwane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu – przepisy nakładają na podmiot odpowiedzialny obowiązek zgłaszania danych postmarketingowych i uaktualniania dokumentacji, w tym tekstu ChPL, zgodnie z aktualnym stanem wiedzy [171].

Należy zauważyć, że zarówno w prawie krajowym, jak i w prawie unijnym funkcjonują regulacje w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego. System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii poprzez monitorowanie działań

niepożądanych produktów leczniczych powszechnie znany jest pod nazwą pharmacovigilance. Zgodnie z definicją WHO pharmacovigilance obejmuje „*podejmowane aktywności obejmujące wykrywanie, monitorowanie, ocenę i zapobieganie działaniom niepożądanym związanym ze stosowaniem produktów leczniczych*” [172]. Celem instytucji pharmacovigilance jest ustalenie poziomu ryzyka, związanego z przyjmowaniem leków oraz poszukiwanie metod ograniczania tego ryzyka dla pacjentów [173]. Krajowe i unijne regulacje z zakresu pharmacovigilance określają obowiązki i uprawnienia poszczególnych uczestników rynku produktów leczniczych co do monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych poprzez m.in. zgłaszanie zdarzeń niepożądanych oraz działań niepożądanych produktów leczniczych oraz wskazania konsekwencji prawnych uchybień w tym zakresie [76] [96].

W Polsce pierwsze tego rodzaju przepisy zostały wprowadzone w latach dziewięćdziesiątych XX w [174]. Obecnie obowiązująca regulacja jest wynikiem implementacji do prawa wewnętrznego prawa unijnego i zawarta jest w szczególności w ustawie prawo farmaceutyczne oraz rozporządzeniach wykonawczych do tejże ustawy. Należy zauważyć, że zaniechania polegające na niewypełnieniu obowiązków przez podmioty odpowiedzialne w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych stanowią delikty administracyjne, które zagrożone są bardzo wysokimi karami pieniężnymi sięgającymi 500.000,00 zł.

W zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem produktów leczniczych szereg obowiązków nałożonych jest na podmiot odpowiedzialny, który uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Podstawowym obowiązkiem podmiotu odpowiedzialnego w tym zakresie jest posiadanie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, który służy monitorowaniu bezpieczeństwa leków i wykrywaniu zmian w ich stosunku korzyści do ryzyka [101]. Dalsze obowiązki obejmują w szczególności zawiadamianie Prezesa Urzędu o konieczności dokonania zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego, niezwłoczne przekazywanie Prezesowi Urzędu nieznanymi dotychczas informacji, mogących powodować konieczność zmiany dokumentacji objętej wnioskiem o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, monitorowanie bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych w odniesieniu do kobiet w ciąży, bieżącą aktualizację informacji

dotyczących produktu leczniczego, uwzględniającą postęp naukowo-techniczny oraz zalecenia wydawane zgodnie z art. 26 rozporządzenia nr 726/2004.

Charakterystyka Produktu Leczniczego wskazuje zastosowania produktu leczniczego, odzwierciedlające wiedzę podmiotu wprowadzającego na temat produktu leczniczego i sposobu jego zastosowania, znaną w dacie dokonywania zgłoszenia. System pharmacovigilance wymaga nadto bieżącego uzupełniania i korygowania danych zawartych w ChPL przy uwzględnieniu m.in. zaleceń Europejskiej Agencji Leków oraz postępu nauki, w tym w szczególności nauk medycznych. Innymi słowy, w zakresie zastosowania wskazanego w ChPL, zastosowanie produktu leczniczego zostało skontrolowane przez odpowiednie organy i wskazania rejestracyjne, dotyczące zastosowania produktu medycznego, należy uznać za zgodne z aktualną wiedzą medyczną. Z drugiej strony jednak brak jest podstaw, żeby ograniczać zakres pojęcia „aktualna wiedza medyczna” do wiedzy zawartej w ChPL produktów leczniczych.

Relacja pomiędzy Charakterystyką Produktu Leczniczego a aktualną wiedzą medyczną ma istotne znaczenie z uwagi na wynikający z art. 4 ZawLekU obowiązek lekarza do wykonywania zawodu zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należyłą starannością. Do obowiązków lekarza należy zatem zastosowanie takiego sposobu leczenia, który przy zachowaniu należytej staranności powinien przynosić przewidywany efekt w postaci wyleczenia, a przede wszystkim nie narażać pacjenta na pogorszenie stanu zdrowia [175]. Lekarz jest zatem zobowiązany do takiego doboru sposobu leczenia, który jest dla danego pacjenta optymalny przy uwzględnieniu aktualnej wiedzy medycznej.

Zakres związania lekarza Charakterystyką Produktu Leczniczego był przedmiotem rozważań sądów powszechnych i Sądu Najwyższego. Warte przytoczenia w całości jest stanowisko Sądu Apelacyjnego w Warszawie, który wskazał, że *„lekarz nie pozostaje zatem związany sposobem dawkowania leku określonym w charakterystyce produktu leczniczego. Decyzja w przedmiocie określenia sposobu dawkowania musi wszakże uwzględniać indywidualne potrzeby uwarunkowane stanem zdrowia konkretnego pacjenta oraz innymi profesjonalnie ocenianymi okolicznościami. Lekarz nie ma obowiązku automatycznego powielenia sposobu dawkowania określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego”* [176].

Charakterystyka Produktu Leczniczego jest związana z odpowiedzialnością za produkt. Produkty lecznicze są bez wątpienia rzeczami ruchomymi, a zatem również „produktami” w rozumieniu k.c. [177] Należy zauważyć, że pomimo, iż produkty lecznicze podlegają na podstawie FarmPr. skomplikowanym procedurom dopuszczenia do obrotu oraz zezwolenia na wytwarzanie to, co do zasady, ani uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, ani zezwolenia na wytwarzanie produktu leczniczego nie zwalnia wytwórcy od odpowiedzialności cywilnej za szkody wyrządzone przez produkt niebezpieczny [45]. Dla zakresu odpowiedzialności za produkt, bardzo istotny jest zakres informacji, które producent przekazuje użytkownikom. Zakres informacji zależy od charakteru produktu. W przypadku produktów leczniczych zakres informacji uregulowany jest w szczególności w ustawie prawo farmaceutyczne, a informacje zawarte są w ChPL. Należy zauważyć, że reżim odpowiedzialności za produkt nie opiera się na założeniu absolutnego bezpieczeństwa produktu. W przepisach tych chodzi tylko o takie bezpieczeństwo, jakiego można oczekiwać, uwzględniając normalne użycie produktu [178]. Normalne użycie produktu wyznaczone jest przez jego przeznaczenie oraz przez instrukcje i opisy dostarczone przez producenta [179] W zakresie „*normalnego użycia*” pozostaje również użytek nie w pełni zgodny z instrukcjami [180]. Wydaje się, że w związku ze specyfiką produktów leczniczych trudno jest zaakceptować możliwość ich użycia przez pacjenta inaczej niż zgodnie ze wskazaniami ChPL. Sąd Najwyższy stwierdził, że pacjent ma obowiązek zapoznania się z ulotką dołączoną do leku, i to niezależnie od wskazówek lekarza, a brak takiego zapoznania zakwalifikował jako lekkomyślność [181]. W świetle powyższego uprawniona wydaje się teza, że ChPL określa granice odpowiedzialności podmiotu leczniczego.

Sformułowanie „*aktualna wiedza medyczna*” stanowi klauzulę generalną, często wykorzystywaną w aktach prawnych w obszarze prawa medycznego. Interpretacja tej klauzuli ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego stosowania prawa, w szczególności w zakresie praw pacjenta do świadczeń zdrowotnych oraz odpowiedzialności lekarzy i podmiotów leczniczych [182]. Lekarz praktyk w celu dysponowania aktualną wiedzą medyczną jest zobowiązany do zapoznawania się z bieżącym piśmiennictwem naukowym, pochodzącym z wiarygodnych źródeł, które zostały poddane procesowi recenzji lub innej kontroli naukowej w innej formie, z zachowaniem obiektywnych kryteriów, tj. m.in. prezentacje na konferencji naukowej,

w toku szkolenia zawodowego, zorganizowanego lub zarejestrowanego przez organy samorządu zawodowego lekarzy albo uznane gremium naukowe. W przypadku produktów leczniczych wskazuje się, że aktualną wiedzę medyczną odzwierciedla w szczególności Charakterystyka Produktu Leczniczego [182].

Dla interpretacji klauzuli generalnej „aktualna wiedza medyczna” istotne jest, że ustawodawca nie określa, co należy rozumieć przez nowe lub częściowo wypróbowane metody, nie rozgranicza sytuacji, w której metoda przestaje być nowa, od tego, co stanowi standard leczenia [37]. Należy mieć na uwadze, że nadzwyczaj dynamiczny rozwój nauk biomedycznych powoduje, że niejednokrotnie aktualny stan wiedzy medycznej może uzasadniać zastosowanie produktu leczniczego w sposób odmienny niż wynikający z Charakterystyki Produktu Leczniczego i w praktyce takie sytuacje są powszechne. Co więcej, w niektórych przypadkach ustawodawca dopuszcza zastosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi bezpośrednio w przepisach prawa [183]. W konsekwencji niejednokrotnie w toku leczenia lekarze stają wobec uzasadnionej konieczności zastosowania produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi, a podjęcia decyzji nie ułatwia niejasna sytuacja prawna w zakresie kwalifikacji leczenia *off-label*. Niejednokrotnie dochodzi bowiem do sytuacji, kiedy badania kliniczne przeprowadzone zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, których wyniki stanowiły podstawę do sporządzenia ChPL jako finalny efekt rejestracji, w związku z dynamicznym rozwojem wiedzy medycznej mogą stać się nieaktualne, w sytuacjach, gdy zaktualizowane w oparciu o aktualną wiedzę medyczną standardy medyczne przekroczą granice wyznaczone przez ChPL.

Ponadto, ze względu na brak skutecznych produktów leczniczych dla niektórych jednostek chorobowych lub grup pacjentów, lekarze zmuszeni są stosować dostępne produkty lecznicze poza wskazaniami terapeutycznymi bądź zmieniając ich dawkowanie lub sposób podania. Niesie to za sobą istotne ryzyka dla zdrowia pacjenta, które są zróżnicowane i zależą od wielu czynników, takich jak właściwości substancji czynnej leku, doświadczenie i wiedza lekarza dotyczące danego leku czy wiedza lekarza. Tym niemniej jednak w niektórych wypadkach skutki leczenia *off-label* mogą okazać się niekorzystne. Jedynie przykładowo można wskazać doniesienia, dotyczące skutków stosowania *off-label* produktu leczniczego o nazwie Infliksymab, który stosuje się przeciw chorobom reumatycznym oraz w chorobie Leśniewskiego-Crohna.

Zastosowano go jako lek immunosupresyjny do zwalczania reakcji odrzucenia przeszczepu, powodując śmierć pacjentów [4].

Oczywistym jest, że również w leczeniu standardowym, bez wykroczenia poza zakres ChPL, skutki leczenia mogą okazać się niekorzystne i skutkować pogorszeniem stanu zdrowia lub wręcz śmiercią pacjenta, jednakże w takich przypadkach inaczej rozkłada się odpowiedzialność za takie zdarzenie. W przypadku stosowania leku *off-label*, w zasadzie wyłączona będzie odpowiedzialność podmiotu odpowiedzialnego, obejmująca następstwa, wynikające ze stosowania leku zgodnego z ChPL. Jeżeli lek został podany *off-label*, niezgodnie z zasadami aktualnej wiedzy medycznej, to odpowiedzialność ponieść może lekarz lub podmiot leczniczy zatrudniający lekarza [184]. Podstawa prawna odpowiedzialności lekarza wobec pacjenta uzależniona jest od łączącego ich stosunku prawnego. Zgodnie z przepisami ZawLekU, lekarze mogą wykonywać swój zawód w ramach umowy o pracę z zakładem opieki zdrowotnej, umowy cywilnoprawnej z zakładem opieki zdrowotnej, indywidualnej praktyki lekarskiej, indywidualnej specjalistycznej praktyki lekarskiej, grupowej praktyki lekarskiej w formie spółki cywilnej lub spółki partnerskiej lub wykonywania umowy o pracę poza zakładem opieki zdrowotnej na podstawie umowy cywilnoprawnej [185].

Lekarz może ponosić odpowiedzialność wobec pacjenta za szkodę, wyrządzoną mu z własnej winy na podstawie art. 415 k.c. Jeżeli pacjent leczy się prywatnie, to zawiera z lekarzem lub podmiotem leczniczym umowę o świadczenie usług medycznych. W takim przypadku lekarz ponosi wobec pacjenta odpowiedzialność w przypadku niewykonania lub nienależytego wykonania tej umowy (art. 471 k.c.), co nie wyłącza roszczenia z art. 415 k.c. Podmiot leczniczy odpowiada za szkody wyrządzone przez lekarza na zasadzie art.430 k.c., który konstruuje odpowiedzialności za winę podwładnego. Jest to odpowiedzialność na zasadzie ryzyka, ale jej warunkiem jest wina podwładnego przy wyrządzeniu szkody osobie trzeciej [158]. Należy zauważyć, że jeżeli lekarz jest zatrudniony na podstawie umowy o pracę, to zastosowanie znajduje art.120 k.p, który włącza stosowanie art. 415 k.c. w stosunku do pracownika. Zgodnie z tym przepisem, za szkodę wyrządzoną nieumyślnie przez lekarza w ramach wykonywania obowiązków pracowniczych odpowiada pracodawca, któremu wobec pracownika przysługuje roszczenie regresowe ograniczone do wysokości trzymiesięcznego wynagrodzenia.

## 2. Dopuszczalność pozarejestacyjnego zastosowania produktów leczniczych

Pozarejestacyjne zastosowanie produktów leczniczych nie jest zakazane ani w Polsce, ani w Unii Europejskiej. Teza ta została potwierdzona m.in. przez Trybunał Sprawiedliwości Unii Europejskiej, który wskazał, że stosowanie *off-label* nie jest zabronione przez prawo Unii Europejskiej, co więcej, nie jest nawet przez nie regulowane. Trybunał wskazał nadto, że nie ma żadnego przepisu, który zabraniałby lekarzom przepisywania produktów leczniczych we wskazaniach innych aniżeli objętych dopuszczeniem wprowadzenie do obrotu [186]. Owa powściągliwość legislacyjna jest zapewne związana z ograniczonymi kompetencjami Unii Europejskiej w zakresie zdrowia publicznego, ponieważ zgodnie z art. 178 Traktatu o funkcjonowaniu unii Europejskiej, materia ta pozostaje w gestii państw członkowskich [187]. Pojęcie *off-label* nie zostało zdefiniowane w prawie krajowym.

Również w prawie unijnym nie istnieje definicja legalna pozarejestrowego stosowania produktów leczniczych, pomimo iż definicja taka istnieje w odniesieniu do produktów weterynaryjnych. Zgodnie z art. 1 (16) Dyrektywy 2001/82/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu, odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych, stosowanie niezgodne z instrukcją oznacza stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego niezgodnie ze streszczeniem charakterystyki produktu, włączając do tego niewłaściwe zastosowanie lub poważne nadużycie produktu [188]. Warto zauważyć, że definicja zawarta w art. 1 pkt 16 dyrektywy 2001/82 ma pejoratywny wydźwięk. Wynika to z użycia takich zwrotów jak „*niewłaściwe zastosowanie*” lub „*poważne nadużycie produktu*”. W literaturze zwraca się uwagę, że w praktyce definicja wykorzystania produktu leczniczego weterynaryjnego *off-label* stanowiła istotną wytyczną, w jaki sposób mogłoby być ono interpretowane w stosunku do produktów stosowanych u ludzi [189].

Dyrektywa 2001/82/WE oparta jest na aksjologicznym założeniu, że podstawowym celem wszelkich regulacji, dotyczących produkcji i dystrybucji weterynaryjnych produktów leczniczych, jest ochrona zdrowia publicznego, a jednym ze środków zmierzających do tego celu jest gromadzenie i analiza istotnych danych, dotyczących działań niepożądanych u ludzi, związanych ze stosowaniem weterynaryjnych produktów leczniczych. Biorąc pod uwagę, że produkty weterynaryjne stosuje się na masową skalę w hodowli zwierząt, w tym również dla



celów spożywczych, zrozumiałe jest stosowanie wszelkich środków dla ochrony życia i zdrowia ludzkiego i eliminacja ryzyka, które mogłoby wiązać się z podejmowaniem eksperymentalnych metod leczenia, w tym zastosowania produktów leczniczych *off-label*. W orzecznictwie i doktrynie powszechny akceptowana jest hierarchiczność dóbr chronionych prawnie [190]. W przypadku kolizji dóbr prawnie chronionych, decydujące znaczenie ma ocena wartości każdego z tych dóbr. Dlatego też w przypadku, gdy zachodzi konflikt pomiędzy poszczególnymi dobrami prawnie chronionymi, należy udzielić ochrony temu z nich, które ma większą wartość [191]. Kolizja pomiędzy dobrem, jakim jest zdrowie publiczne a dobrem, którym jest zapewnienie zwierzętom dostępu do eksperymentalnych metod leczenia, których negatywnego wpływu na zdrowie ludzi nie da się wykluczyć została zatem rozstrzygnięta na korzyść pełnej ochrony zdrowia publicznego. O takie założenie aksjologiczne oparta została dyrektywa w sprawie wspólnotowego kodeksu, odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych, wobec czego zrozumiałe jest, że pozarejestrowe zastosowanie leczniczych produktów weterynaryjnych zostało ograniczone do wyjątkowych przypadków i tylko w odniesieniu do gatunków niesłużących do produkcji żywności.

Zgodnie z art. 10 Dyrektywy, jeżeli w państwie członkowskim nie ma dopuszczonego weterynaryjnego produktu leczniczego, właściwy lekarz weterynarii może, w ramach swojej bezpośredniej odpowiedzialności, w szczególności w celu uniknięcia wywołania niepotrzebnego cierpienia, zastosować leczenie *off-label* wobec zwierzęcia niesłużącego do produkcji żywności. Warto zauważyć, że polskie tłumaczenie Dyrektywy posługuje się zwrotem „*niepotrzebne cierpienie*”, podczas gdy w tekście angielskim użyte jest wyrażenie „*unacceptable suffering*”. W mojej ocenie wyrażenie to winno być przetłumaczone jako „*nieakceptowalne cierpienie*”, który to zwrot w większym stopniu podkreśla nadzwyczajny charakter dopuszczonego wyjątku.

Ocena kolizji dóbr prawnie chronionych, w przypadku pozarejestrowego zastosowania produktów u ludzi przedstawia się odmiennie. Kolizja dóbr chronionych w przypadku leczenia ludzi z pozarejestrowym zastosowaniem produktów nie jest oczywista. Zgodnie z art. 68 Konstytucji każdy ma prawo do ochrony zdrowia, a władze publiczne zapewniają wszystkim obywatelom, niezależnie od ich sytuacji materialnej, równy dostęp do świadczeń opieki zdrowotnej, finansowanej ze środków

publicznych. Ponadto, na mocy art. 68 ust. 3 Konstytucji, władze publiczne są obowiązane do zapewnienia szczególnej opieki zdrowotnej dzieciom, kobietom ciężarnym, osobom niepełnosprawnym i osobom w podeszłym wieku. Prawidłowa interpretacja art. 68 Konstytucji wymaga, aby poszczególne ustępy były interpretowane łącznie i w związku ze sobą, jako elementy jednej regulacji prawnej. Wobec tego postanowienie, że „każdy ma prawo do ochrony zdrowia” należy czytać łącznie z postanowieniami, takimi jak: „obywatelom, niezależnie od ich sytuacji materialnej, władze publiczne zapewniają równy dostęp do świadczeń opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych”. Przy takim rozumieniu art. 68 Konstytucji, pomimo różnej redakcji poszczególnych ustępów, art.68 Konstytucji stanowi spójną całość redakcyjną. Należy zauważyć, że treści pojęcia „każdy ma prawo do ochrony zdrowia” nie wypełniają wyliczone w ust. 2-5 obowiązki władz publicznych zawartych w ust. 2–5. Są to bowiem najistotniejsze obowiązki władz publicznych, nie wyłączają one jednak istnienia innych. Jak wskazał Trybunał Konstytucyjny w wyroku z 7 grudnia 2005 r. [192] „art. 68 Konstytucji nadaje każdemu obywatelowi prawo do ochrony zdrowia. Temu uprawnieniu obywatela odpowiada obowiązek władzy publicznej do zapewnienia równego dostępu do świadczeń opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych”.

Istotą prawa do ochrony zdrowia, o którym mowa w art. 68 ust. 1 Konstytucji RP jest możliwość korzystania z systemu ochrony zdrowia, ukierunkowanego na zwalczanie i zapobieganie chorobom, urazom i niepełnosprawności [193] [194], to znaczy prawo do uzyskania pewnych świadczeń ze strony państwa. Prawa tego nie niweczy okoliczność, że zakres świadczeń nie został określony na poziomie konstytucyjnym. Istota prawa do ochrony zdrowia obejmuje także skierowany do państwa, czyli władz publicznych, nakaz podejmowania działań, koniecznych dla należytej ochrony i realizacji tego prawa [195] [196].

Mając na uwadze, że zakres świadczeń opieki zdrowotnej nie jest konstytucyjnie określony, należy odwołać się do regulacji ustawowych. Konstytucja RP nie wskazuje również, z jakich źródeł powinno pochodzić finansowanie ochrony zdrowia. W Polsce głównym źródłem finansowania ochrony zdrowia jest składka na ubezpieczenie zdrowotne [197]. Podstawowym aktem prawnym w zakresie organizacji i finansowania ochrony zdrowia w Polsce jest ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej, finansowanych ze środków publicznych, która określa zakres

świadczeń zdrowotnych, finansowanych z budżetu państwa oraz warunki ich finansowania. Kolejnym aktem prawnym, mającym istotne znaczenie dla funkcjonowania systemu ochrony zdrowia w Polsce, jest ustawa o działalności leczniczej [198]. W ustawie określone zostały zasady wykonywania działalności leczniczej oraz funkcjonowania podmiotów wykonujących działalność leczniczą, niebędących przedsiębiorcami. Ponadto ustawa wskazuje możliwość finansowania podmiotów wykonujących działalność leczniczą z budżetu państwa oraz z budżetów jednostek samorządów terytorialnych.

Zgodnie z art. 15 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej, finansowanych ze środków publicznych [39], państwo zapewnia świadczenia opieki zdrowotnej, których celem jest zachowanie zdrowia, zapobieganie chorobom i urazom, wczesne wykrywanie chorób, leczenie, pielęgnacja oraz zapobieganie niepełnosprawności i jej ograniczanie. Świadczenia gwarantowane obejmują w szczególności świadczenia z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, leczenia szpitalnego, opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień; ratownictwa medycznego; opieki paliatywnej i hospicyjnej, świadczeń wysokospecjalistycznych oraz programów zdrowotnych. W zakresie dostępu do produktów leczniczych, świadczenia gwarantowane zapewniają m.in. dostęp do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę, programów lekowych, leków stosowanych w chemioterapii, leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy, pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją, ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Ustawodawca nie wyklucza refundacji leków stosowanych *off-label*. W świetle orzecznictwa Sądu Najwyższego, zastosowanie leków *off-label* jest co najmniej uprawnieniem lekarza. Sąd Najwyższy wskazał bowiem, że przepisy art. 45 ZawLekU oraz art. 10 ust. 1 pkt 11 i art. 11 ust. 1 pkt 4 FarmPr nie dają podstaw dla przyjęcia stanowiska, że lekarz przy określeniu sposobu dawkowania leku jest związany sposobem jego dawkowania, zawartym w charakterystyce produktu leczniczego. Sąd wskazał nadto, że nie powinno też budzić wątpliwości, iż określenie sposobu leczenia, obejmującego również dawkowanie potrzebnych leków, należy do uprawnień lekarza. Jeżeli zachodzi konieczność stosowania leków lekarz, z uwzględnieniem potrzebnej

wiedzy i okoliczności konkretnego przypadku, powinien dobrać odpowiedni lek i określić sposób jego dawkowania oraz ilość leku potrzebną do przeprowadzenia skutecznej kuracji [199].

Skoro Sąd Najwyższy stwierdził, że zastosowanie „*określenie sposobu kuracji, w tym dawkowania potrzebnych leków, należy do uprawnień lekarza*”, a obowiązujące akty prawne „*nie dają podstaw do przyjęcia, że lekarz przy określeniu sposobu dawkowania leku jest związany sposobem jego dawkowania zawartym w charakterystyce produktu leczniczego*” to, w mojej ocenie nie może budzić wątpliwości, że pacjentowi przysługuje prawo do takiego leczenia. Nie jest to oczywiście prawo do żądania dowolnego leczenia, ale prawo do dostępu do nowoczesnego leczenia, uzasadnionego w świetle aktualnej wiedzy medycznej, przy czym, w niektórych przypadkach, leczenie to może być refundowane.

W świetle powyższego, istnieją podstawy do przyjęcia, że jednym z dóbr chronionych, których kolizje należy rozważyć przy ocenie dopuszczalności stosowania pozarejestrowego zastosowania produktów leczniczych jest prawo jednostki do dostępu do najnowszych metod leczenia. Kolejnym dobrem chronionym, które należy wziąć pod uwagę i które może pozostawać w trudnej do rozstrzygnięcia kolizji, jest prawo tej samej jednostki do dostępu do bezpiecznych metod leczenia oraz pełnej informacji i wyrażenia zgody na stosowane leczenie. Wreszcie, nie powinno także budzić wątpliwości, że zarówno w świetle obowiązków władz publicznych, jak i z uwagi na zapewnienie bezpieczeństwa prawnego lekarzy, stosujących terapie innowacyjne, w tym *off-label*, regulacja pozarejestrowego zastosowania leków winna także uwzględniać chronione prawnie interesy lekarzy. Nie budzi bowiem wątpliwości, że jego odpowiedzialność – zarówno karna, cywilna, jak i zawodowa – jest w takich przypadkach powiązana z większym ryzykiem niż w przypadku leczenia standardowego. Odmiennie bowiem rozkłada się odpowiedzialność z tytułu przepisanego leku, zgodnie ze wskazaniami ChPL oraz w przypadku zastosowania leku *off-label*. W przypadku leku stosowanego zgodnie z ChPL odpowiedzialność za jego bezpieczeństwo ponosi podmiot odpowiedzialny, natomiast w przypadku zaś preskrypcji *off-label*, odpowiedzialność za ewentualne działania niepożądane ponosi lekarz [200].

Brak uregulowań prawnych w zakresie pozarejestrowego zastosowania produktów leczniczych powoduje, że stosowanie leków *off-label* jest prawnie

dopuszczalne w leczeniu ludzi. Należy jednak zauważyć, że nieuregulowana sytuacja prawna wiąże się ze zwiększonym ryzykiem dla pacjenta i dla lekarza. Ryzyka pacjenta wiążą się zarówno z samym leczeniem, jak i z dostępem do informacji. Ryzyka dla lekarza dotyczą w szczególności odpowiedzialności, związanej z wyborem sposobu leczenia i jego skutkami. Jak zauważa się w literaturze przedmiotu brak regulacji instytucji *off-label* w leczeniu ludzi, przy jednoczesnej regulacji jej w odniesieniu do produktów weterynaryjnych, nie jest niekonsekwencją ustawodawcy unijnego, ale świadomym jego wyborem. Biorąc pod uwagę aksjologiczne podejście do wartości życia ludzkiego i priorytetu jego ratowania, przemilczenie kwestii pozarejestrowego zastosowania produktów leczniczych na poziomie przepisów powszechnie obowiązującego prawa może skutkować pozostawieniem pewnej swobody decyzyjnej świadczeniodawcom w zakresie samodzielnego prowadzenia terapii [201]. Innymi słowy, brak regulacji pozarejestrowego stosowania produktów leczniczych powoduje, że ta metoda leczenia nie jest wykluczona ani co do zasady, ani co do poszczególnych grup pacjentów.

Mając na uwadze zarówno powszechność pozarejestrowego stosowania produktów leczniczych, jak i kwestie związane z pilnym podjęciem leczenia, wydaje się, że słuszną byłaby pewna kategoryzacja zastosowań *off-label*, z którą można powiązać konieczność zastosowania rygorów prawnych eksperymentu medycznego jedynie dla części przypadków wyjścia poza ChPL. Pojęcie eksperymentu leczniczego obejmuje, jak wiadomo, wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod leczniczych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby leczonej. Oczywistym jest, że zastosowanie leku zgodnie z ChPL jest stosowaniem metody wypróbowanej. Kwestią otwartą pozostaje czy zastosowanie leku poza ChPL w każdym przypadku będzie stosowaniem metody nowej lub częściowo tylko wypróbowanej. Niewątpliwie istotnym faktem, który powinien mieć wpływ na dokonanie tej oceny jest okoliczność, że – jak wskazują lekarze – w Polsce nie ma dostępnej dla lekarzy bazy danych, która pozwalałaby na zapoznanie się ze wszystkimi ChPL lekami zarejestrowanymi na terytorium Polski [5]. Co prawda Prezes URPL udostępnia ChPL leków objętych obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na stronie internetowej Urzędu, lecz baza ta nie spełnia zadania informowania o wszystkich ChPL. Ponadto, zapisy ChPL różnią się w przypadku różnych preparatów zawierających tę samą substancję [5].

### **3. Zastosowanie pozarejestrowe produktów leczniczych – kwalifikacja z uwagi na przesłanki stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi**

Pozarejestrowe zastosowanie produktów leczniczych z uwagi na przesłanki do ich zastosowania można podzielić na kilka kategorii. W literaturze przedmiotu wskazuje się na problem zakresu odstępstw od warunków do dopuszczenia do obrotu, które obejmuje pojęcie *off-label*. Innymi słowy, wątpliwości budzi czy pojęcie *off-label* dotyczy każdego odstępstwa od wskazań określonych w ChPL czy też tylko odstępstw istotnych. Nie budzi wątpliwości, że zastosowaniem pozarejestrowym jest np. użycie leku poza wskazaniami terapeutycznymi do jego stosowania [4]. Poważne wątpliwości dotyczą natomiast np. zmiany formy podania lub dawkowania, które uznawane są za odstępstwa o mniejszej doniosłości. Istotną dla regulacji prawnej pozarejestrowego zastosowania leku jest kwestia czy zakres i doniosłość odstępstwa od wskazań ma wpływ na kwalifikację prawną procedury i w konsekwencji na zakres obowiązków lekarza w ramach jej stosowania.

W literaturze wyróżnia się różne przypadki zastosowania leków poza wskazaniami rejestrowanymi, przy czym poglądy dotyczące definiowania poszczególnych kategorii pozarejestrowego zastosowania są rozbieżne. Ze względu na przesłanki zastosowania leków *off-label* wyróżnić można: zastosowanie produktu leczniczego z użyciem drogi podania niewymienionej w Charakterystyce Produktu Leczniczego; zastosowanie leku zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem u pacjentów, dla których nie zostało ustalone dawkowanie; zastosowanie leku we wskazaniu, które nie zostało wymienione w ChPL, ale co do którego istnieją rzetelne dane potwierdzające bezpieczeństwo i skuteczność stosowania w danym wskazaniu i wreszcie zastosowanie leku w nowym wskazaniu, które nie zostało dotychczas udowodnione, ale co do którego istnieją naukowe podstawy pozwalające oszacować spodziewane proponowane stosowanie, jako skuteczne i bezpieczne [202]. Pojęcie *off-label* – według niektórych autorów – obejmuje również zastosowanie leków niezgodnie z informacją dołączoną do produktu lub z ulotką dla pacjenta [202].

Powszechnie akceptowany wydaje się być podział stosowania leków poza wskazaniami, zaproponowany przez M. Maselbasa, który wyróżnia cztery podstawowe przypadki takiego użycia produktów leczniczych. Po pierwsze zastosowanie produktu leczniczego w sposób lub z użyciem drogi podania niewymienionej w ChPL. Przykładem takiego zastosowania jest doustne podawanie leku dostępnego w postaci iniekcji lub podawanie leku dostępnego w postaci tabletek, jako zawiesiny lub czopka. Po drugie, zastosowanie leku zgodnie ze wskazaniem, ale w populacji pacjentów, dla których dawkowanie nie jest ustalone, przykładem takiego zastosowania jest powszechne stosowanie leków u dzieci, mimo iż ChPL stanowi, iż bezpieczeństwo i skuteczność leku w populacji pediatrycznej nie zostały potwierdzone. Po trzecie, stosowanie leku we wskazaniu, które nie zostało wymienione w ChPL, ale co do którego istnieją rzetelne dane potwierdzające jego bezpieczeństwo i skuteczność. Przesłankami uzasadniającymi takie zastosowanie produktu medycznego mogą być np. przeprowadzone kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, rekomendacja towarzystwa naukowego, rekomendacja Agencji Oceny Technologii Medycznych, umieszczenie wskazania w Przewodniku Farmakoterapii lub innych przewodnikach, tj. np. British National Formulary, United States Pharmacopoeia Drug Indications. Czwartym sposobem zastosowania leku *off-label* jest stosowanie leku w nowym wskazaniu, które nie zostało do tej pory udowodnione, ale co do którego istnieją naukowe podstawy pozwalające oczekiwać, iż będzie ono skuteczne i bezpieczne [38].

Kolejny podział przypadków pozarejestrowego stosowania produktów leczniczych został przedstawiony przez O. Lutego, który stoi na stanowisku, że pozarejestrowe zastosowanie obejmuje przypadki zlecenia leku we wskazaniach nieobjętych ChPL oraz przepisanie go dla populacji pacjentów, wykluczonej lub niewskazanej w ChPL lub pomimo zarejestrowanych ostrzeżeń, związanych z występującymi interakcjami lub inną drogą podania niż określona w ChPL lub wbrew szczególnym ostrzeżeniom lub środkom ostrożności bądź w schematach dawkowania odmiennych od zarejestrowanych [41].

Interesującą koncepcję dotyczącą rozstrzygnięcia czy dane zastosowanie leku ma charakter *off-label* czy też pozostaje poza zakresem tego pojęcia przedstawił P. Polaczuk odnosząc się do regulacji dotyczących zmian w produkcie leczniczym, zawartych w rozporządzeniu nr 1084/2003 w sprawie badania zmian w warunkach

pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych, udzielonych przez właściwy organ państwa członkowskiego [203]. Otóż rozporządzenie nr 1084/2003 różnicuje tryb zgłaszania tzw. niewielkich zmian, nieoddziałujących na zatwierdzoną jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu, od postępowania w sprawie zmian istotnych oraz zmian wymagających rozszerzenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W ocenie P. Polaczuka zakres pojęcia *off-label* obejmuje zmiany w zakresie wskazań terapeutycznych, tj. tzw. zmiany istotne jak i zmiany dotyczące sposobu dawkowania i formy podania leku, tj. tzw. zmiany wymagające rozszerzenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu [4].

W oparciu o naukowe przesłanki zastosowania produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi, wyróżnia się podział na *off-label* i *soft label*, zgodnie z którym zastosowanie leku *off-label* w sytuacji, gdy na podstawie aktualnej wiedzy medycznej taka terapia nie niesie dodatkowego ryzyka dla pacjenta, ponad ryzyko wynikające z normalnego zastosowania leku kwalifikować przy użyciu terminu „*soft label*” [204]. Należy przypomnieć, że w świetle prawa, dopuszczalne w badaniu biomedycznym ryzyko, zawsze powinno być minimalne i uzasadnione w świetle aktualnej wiedzy medycznej. Ryzyko związane z eksperymentami medycznymi musi być proporcjonalne do wartości potencjalnych bezpośrednich korzyści zdrowotnych, jakie mogą odnieść jego uczestnicy. Definicję minimalnego ryzyka wprowadził art. 17 Protokołu Dodatkowego do Konwencji o Prawach Człowieka i Biomedycynie Dotyczącego Badań Biomedycznych [205], stanowiący, że badanie biomedyczne stwarza minimalne ryzyko, jeżeli – biorąc pod uwagę naturę i skalę interwencji – można oczekiwać, że w najgorszym wypadku będzie ono miało nieznaczny i przejściowy negatywny wpływ na zdrowie osoby biorącej w nim udział.

Wobec powyższego, w obecnym stanie prawnym wydaje się, że brak jest podstaw prawnych do wyróżnienia kategorii zastosowania produktu leczniczego *soft label*, które miałyby polegać na stosunkowo niewielkim odejściu od wskazań rejestrowych. Kategoria taka byłaby wysoce ocenna. Podział na *off-label* i *soft label* wydaje się być oparty na klasyfikacji naukowych podstaw do oczekiwania stosunkowego bezpieczeństwa leku przy zastosowaniu go poza wskazaniami rejestrowymi oraz oszacowania ryzyka.



Z uwagi na nieostrość kategorii podziału i zasadnicze trudności w dokonaniu takiej oceny nie ad casu, a na pewnym poziomie ogólności, w mojej ocenie, należy zgodzić się ze stanowiskiem Rady Przejrzystości działającej przy Prezesie Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zawartym w opinii z dnia 27 marca 2012 r., zgodnie z którym „*rozróżnienie na stosowanie produktów poza wskazaniami soft i off-label nie jest pojęciem prawnym*” [40]. Postulat zróżnicowania wymogów formalnych do różnych kategorii zastosowania leku *off-label* wydaje się jednak, co do zasady, racjonalny.

Należy przypomnieć, że stosowanie leków *off-label* jest powszechną praktyką w praktyce medycznej. Ustawodawca nie określa, co należy rozumieć przez nowe lub częściowo wypróbowane metody, nie rozgranicza sytuacji, w której metoda przestaje być nowa, od tego, co stanowi standard leczenia. Należy pamiętać, że współczynnik korzyści do ryzyka analizowany jest w odniesieniu do następstw choroby, w której dany lek ma być stosowany, oraz porównywany do innych dostępnych metod terapii. Oznacza to, że stosowanie tego samego leku w innym wskazaniu lub dla innej grupy chorych może wiązać się z inną oceną ryzyka [40].

Zakres stosowania produktów leczniczych poza Charakterystyką Produktu Leczniczego ocenia się w zależności od wskazania, populacji chorych, a nawet kraju i ocenia się na 7,5–15% w typowych ambulatoryjnych wskazaniach internistycznych, 30–50% u pacjentów onkologicznych oraz nawet 90% w przypadku oddziałów neonatologii i onkologii pediatrycznej [38]. Inne źródła podają, że szacuje się, że u pacjentów onkologicznych dorosłych, pozarejestrowe stosowanie leków wynosi 22–33%, a w grupie pacjentów onkologicznych małoletnich 36–46% [206]. Niezależnie jednak od przyjętych szacunków nie budzi wątpliwości, że pozarejestrowe zastosowanie produktów leczniczych jest powszechne w praktyce medycznej.

#### **4. Wpływ decyzji o refundacji na kwalifikację prawną zastosowania leku *off-label***

Statystyki częstotliwości zastosowania leków *off-label* w praktyce lekarskiej do pewnego stopnia poddają w wątpliwość stanowisko, zgodnie z którym każde zastosowanie leku poza wskazaniami rejestracyjnymi stanowi eksperyment medyczny. Ze względów pragmatycznych, teza, że każde użycie leku *off-label* jest

eksperymentem medycznym, jest trudna do zaakceptowania. Sprzeciw budzi przyjęcie, że aż do 90% [38] przypadków leczenia na oddziałach neonatologii stanowi eksperymenty lecznicze i to niezależnie od wiedzy, że leczenie pacjentów neonatologicznych może być wysoce skomplikowane i obarczone stosunkowo wysokim ryzykiem niepowodzenia, trudno zaakceptować taką tezę również w zakresach onkologii, a tym bardziej w zakresie typowych wskazań ambulatoryjnych. Wydaje się, że Rada Przejrzystości w swoim stanowisku wzięła pod uwagę brak regulacji prawnych w zakresie *off-label* i dokonała stosunkowo uproszczonej – aczkolwiek z pewnością bezpiecznej – wykładni prawa. Tymczasem, niezależnie od sygnalizowanych wątpliwości, dotyczących zależności pomiędzy „aktualną wiedzą medyczną” a treścią ChPL, kolejną kwestią, którą należy rozważyć, przy kwalifikacji zastosowania leku *off-label*, są kwestie związane z refundacją leku.

Słuszne wydaje się stanowisko, że w przypadku objęcia produktu leczniczego decyzją o refundacji, w zakresie stosowania pozarejestrowego, to wskutek decyzji o refundacji następuje swoista legalizacja zastosowania tego produktu we wskazaniach *off-label* objętych decyzją refundacyjną [207]. Należy również zwrócić uwagę na wprowadzoną mocą ustawy o refundacji instytucji w systemie ochrony zdrowia, zgodnie z którą minister właściwy do spraw zdrowia ma uprawnienie do podejmowania z urzędu decyzji administracyjnej o objęciu refundacją stanów klinicznych odmiennych niż określone w ChPL na podstawie art. 40 ustawy o refundacji.

W doktrynie zauważa się, że niedopuszczalna byłaby możliwość finansowania ze środków publicznych procedury medycznej, która może być zakwalifikowana jako eksperyment medyczny. W takiej sytuacji ubezpieczony byłby adresatem farmakoterapii, która byłaby finansowana ze środków publicznych a jednocześnie nie do końca znany byłby jej wynik i profil bezpieczeństwa [200]. Mając na uwadze niedopuszczalność takiej sytuacji, ustawodawca przewidział określone warunki wydania decyzji refundacyjnej produktu leczniczego w zastosowaniu *off-label*. Zgodnie z art. 40 ustawy o refundacji, jeżeli jest to niezbędne dla ratowania zdrowia i życia świadczeniobiorców, minister właściwy do spraw zdrowia, po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości oraz konsultanta krajowego w odpowiedniej dziedzinie medycyny, może wydać z urzędu, po spełnieniu ustawowych warunków, decyzję administracyjną o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie

wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uprawnienie ministra do objęcia refundacją rozciąga się na wszystkie przypadki stosowania leku poza ChPL i obejmuje zarówno odstępstwa o stosunkowo mniejszym ciężarze gatunkowym, tj. zmiana sposobu dawkowania lub podania leku, jak i odstępstwa o znacznej doniosłości, tj. w zakresie wskazań do zastosowania produktu leczniczego. Co istotne w aktualnym stanie prawnym, wydanie decyzji administracyjnej w przedmiocie objęcia refundacją leku w zastosowaniu *off-label*, możliwe jest nie tylko w ramach programu lekowego, ale we wszystkich kategoriach dostępności.

Należy zauważyć, że decyzja wydawana na mocy art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji, nie jest adresowana do konkretnego pacjenta. Stroną decyzji jest bowiem podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciel. Decyzja podlega publikacji w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wydawanym w oparciu o art. 37 ustawy o refundacji. Jak słusznie zauważył Naczelny Sąd Administracyjny w uzasadnieniu wyroku z dnia 21 kwietnia 2016 r., decyzja wydana w oparciu o art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji wywiera więc w istocie skutek „*erga omnes*”, tj. lek umieszczony w Obwieszczeniu w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wydawany jest każdemu świadczeniobiorcy za odpłatnością przewidzianą w tej decyzji, czyli odmiennie niż ma to miejsce w przypadku wydawania zgód w oparciu o art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji [208]. W tym zakresie zatem trudno jest mówić o eksperymencie medycznym. Skoro bowiem procedura zastosowania produktu została zweryfikowana przez kompetentne organy, w przewidzianym ustawowo trybie, a wydana decyzja kreuje normę generalną, z której wynika uprawnienie określonego kręgu osób do uzyskania – w ramach ubezpieczenia społecznego – leczenia z użyciem produktu leczniczego poza zastosowaniami wskazanymi w ChPL, to trudno jest określić taką procedurę, jako stosowanie nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych. W konsekwencji leczenie przy użyciu leków *off-label*, co do których wydana została decyzja refundacyjna, nie powinno być kwalifikowane jako eksperyment leczniczy. W mojej ocenie, teza ta ma zastosowanie

również do decyzji o refundacji w przypadkach importu docelowego, wydanej na podstawie art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji.

## **5. Inne przypadki zastosowania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi**

W praktyce pojęcie *off-label* często jest mylone z tzw. nieautoryzowanym stosowaniem produktu leczniczego. Poprzez nieautoryzowane stosowanie należy rozumieć stosowanie produktu leczniczego, który nie został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej. Nieautoryzowane zastosowanie produktu leczniczego prawo przewiduje w wyjątkowych wypadkach. Należy wyróżnić dwie instytucje, w których takie zastosowanie nieautoryzowane leku jest dopuszczone, to jest import docelowy produktów leczniczych zgodnie z art. 4 FarmPr oraz indywidualne stosowanie (tzw. *compassionate use*), ustanowione w art. 83 rozporządzenia 726/2004.

Przepisy prawa krajowego dotyczące dopuszczania do obrotu produktów leczniczych stanowią implementację prawa unijnego. W konsekwencji unormowanie krajowe dotyczące wyjątków od obowiązku uzyskania pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu jest zdeterminowane podstawą prawną zawartą w przepisach unijnych.

Przepisy dyrektywy 2001/83/WE wprowadzają dwa rodzaje wyłączeń tj. wyłączenie obligatoryjne oraz wyłączenie fakultatywne rozumiane jako zależne od decyzji poszczególnych państw członkowskich. Odnosząc się do wyłączenia obowiązkowego, należy podkreślić, że art. 3 dyrektywy 2001/83/WE przewiduje kilka odstępstw od jej zastosowania. Dotyczy to również obowiązku uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Wyłączenie obligatoryjne polega na enumeratywnym wyłączeniu określonych przypadków zastosowania leku, do których przepisy dyrektywy 2001/83/WE nie mają zastosowania. Zgodnie z art. 3 powołanej dyrektywy jej przepisy nie mają zastosowania do produktów leczniczych przygotowywanych w aptece na podstawie recepty dla indywidualnego pacjenta, produktów leczniczych przygotowanych w aptece na podstawie recepty z farmakopei i przeznaczonych do bezpośredniej dostawy do pacjentów danej apteki, produktów leczniczych przeznaczonych do prób badawczo - rozwojowych, produktów pośrednich przeznaczonych do dalszego przetwarzania przez uprawnionego producenta. Przepisy dyrektywy 2001/83/WE nie mają zastosowania również do nuklidów promieniotwórczych w postaci źródeł oraz pełnej krwi, osocza lub krwinek pochodzenia ludzkiego, z wyjątkiem osocza

przygotowywanego w zastosowaniu metody wykorzystującej proces przemysłowy. Artykuł 3 dyrektywy 2001/83/WE ustanawia ponadto wyjątek w odniesieniu do produktów leczniczych terapii zaawansowanej w rozumieniu rozporządzenia (WE) nr 1394/2007, przygotowywanych w sposób niesystematyczny w szpitalu, na wyłączną odpowiedzialność zawodową praktykującego lekarza, w celu realizacji indywidualnego przepisu lekarskiego na produkt wykonany na zamówienie dla konkretnego pacjenta.

Opcjonalne wyłączenie zostało uregulowane w art. 5 dyrektywy 2001/83/WE i dotyczy tzw. importu docelowego, unormowanego w art. 4 FarmPr. Zgodnie z powołanym przepisem państwo członkowskie może, w celu zaspokojenia szczególnych potrzeb, wyłączyć z zakresu przepisów dyrektywy 2001/83/WE produkty lecznicze, sporządzone zgodnie ze specyfikacją lekarza i na jego odpowiedzialność do celów stosowania przez indywidualnego pacjenta. Państwa Członkowskie zobowiązane są ustanowić przepisy regulujące zasady odpowiedzialności w związku ze stosowaniem produktu leczniczego, który nie został dopuszczony.

### **5.1 Import docelowy**

Instytucja importu docelowego umożliwia dopuszczenie do obrotu, bez konieczności uzyskania pozwolenia, produktów leczniczych, sprowadzanych z zagranicy, jeżeli ich zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, pod warunkiem, że dany produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w kraju, z którego jest sprowadzany i posiada aktualne pozwolenie dopuszczenia do obrotu. Import docelowy możliwy jest zarówno w ramach hospitalizacji pacjenta jak i w leczeniu poza szpitalem, zawsze jednak na potrzeby indywidualnego pacjenta. Podstawą sprowadzenia produktu leczniczego na potrzeby importu docelowego jest zapotrzebowanie szpitala albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Należy zauważyć, że nie wszystkie produkty mogą być sprowadzane w ramach procedury importu docelowego. Wyłączone są produkty lecznicze, w odniesieniu do których wydano decyzję o odmowie wydania pozwolenia, odmowie przedłużenia okresu ważności pozwolenia, cofnięcia pozwolenia, oraz zawierających tę samą lub te same substancje czynne, tę samą dawkę i postać co produkty lecznicze, które otrzymały pozwolenie.

Należy zwrócić uwagę, że uchylona została możliwość stosowania instytucji importu docelowego ze wskazań innych niż terapeutyczne, lecz związanych z konkurencyjnością cenową leków na innych rynkach. Przed nowelizacją art. 4 FarmPr. dokonaną ustawą z dnia 27 września 2013 r., zawierał ust. 3a, dopuszczający możliwość sprowadzenia produktu leczniczego, który zawierał tę samą lub te same substancje czynne, tę samą dawkę i postać co produkty lecznicze, które otrzymały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP, jeśli cena produktu leczniczego sprowadzanego z zagranicy była konkurencyjna w stosunku do ceny produktu leczniczego posiadającego pozwolenie, pod warunkiem potwierdzenia przez konsultanta zapotrzebowania wystawionego przez lekarza i uzyskania zgody ministra do spraw zdrowia na jego sprowadzenie [209]. Przepis art. 3a FarmPr. został uchylony w listopadzie 2013 r., a uchylenie to było konsekwencją wyroku TSUE z dnia 29 marca 2012 r. [210] TSUE stwierdził, że państwo członkowskie przyjmujące i utrzymujące w mocy przepisy, zwalniające z obowiązku uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych pochodzenia zagranicznego, zawierających te same substancje czynne, tę samą dawkę i postać, co produkty lecznicze, które zostały dopuszczone do obrotu w tym państwie członkowskim, w szczególności jeżeli cena sprowadzonych produktów leczniczych jest bardziej konkurencyjna w stosunku do ceny produktów leczniczych, które uzyskały takie pozwolenie, uchybia zobowiązaniom ciążącym na mocy art. 6 dyrektywy 2001/83 w sprawie wspólnotowego kodeksu, odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zmienionej rozporządzeniem nr 1394/2007. Trybunał stwierdził, że zakwestionowana procedura stanowiła naruszenie zharmonizowanych w tym zakresie przepisów unijnych, zwłaszcza art. 6 dyrektywy 2001/83/WE (zmienionej rozporządzeniem (WE) nr 1394/2007), zakazującego wprowadzania do obrotu produktów leczniczych bez pozwolenia. Trybunał wskazał, że instytucja importu docelowego, ze względu na konkurencyjność cenową, narusza art. 5 ust. 1 dyrektywy 2001/83/W, zgodnie z którym państwo członkowskie może, zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa oraz w celu zaspokojenia szczególnych potrzeb, wyłączyć z zakresu przepisów niniejszej dyrektywy produkty lecznicze dostarczane na złożone w dobrej wierze zamówienie, sporządzone zgodnie ze specyfikacją lekarza indywidualnego pacjenta, na jego bezpośrednią osobistą odpowiedzialność. Trybunał podkreślił, że konkurencyjność cenowa nie spełnia przesłanki szczególnych potrzeb pacjenta w indywidualnych sytuacjach, uzasadnionych względami medycznymi, w

których produkt leczniczy jest niezbędny dla zaspokojenia potrzeb pacjenta po przeprowadzonej obiektywnej ocenie stanu zdrowia pacjentów i w oparciu o wyłącznie terapeutyczne względy [210]. Przepis art. 5 dyrektywy 2001/83/WE może być zatem wykorzystywany przez państwa członkowskie jedynie jako podstawa funkcjonowania w krajowych porządkach prawnych konstrukcji importu docelowego, opartego na względach *stricte* medycznych. Nie może on jednak stanowić podstawy dla tzw. „importu cenowego” motywowanego przesłankami finansowymi [211].

Produkty lecznicze sprowadzane w ramach procedury importu docelowego mogą być refundowane na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Należy zauważyć, że w trybie art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji, zgoda wydawana jest dla konkretnego wnioskodawcy, na oznaczoną ilość leku sprowadzanego z zagranicy, na podstawie konkretnego zapotrzebowania uprzednio potwierdzonego przez Ministra Zdrowia [212].

Wydaje się, że decyzja refundacyjna, uzyskana w trybie art. 39 ustawy o refundacji, podobnie jak w przypadku refundacji na podstawie art. 40 ustawy o refundacji, wpływa na ocenę czy zastosowanie leku w danym przypadku ma charakter eksperymentu. Również w tym przypadku procedura zastosowania produktu leczniczego została zweryfikowana przez kompetentne organy, w przewidzianym ustawowo trybie. Leczenie przy użyciu leku sprowadzonego w ramach importu docelowego uzyskiwane jest w ramach ubezpieczenia społecznego. Brak jest zatem podstaw do określania takiej procedury jako stosowania nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych. W konsekwencji leczenie przy użyciu leków sprowadzonych w trybie importu docelowego, co do których wydana została decyzja refundacyjna, nie powinno być kwalifikowane jako eksperyment leczniczy.

## **5.2 Indywidualne stosowanie leku**

Kolejną instytucją dopuszczającą zastosowanie leku niedopuszczonego do obrotu jest indywidualne stosowanie (niem. Härtefall-Programm, ang. Compassionate Use albo Name Patient Use). Instytucja ta dopuszcza uczynienie niedopuszczonego do obrotu produktu leczniczego dostępnym z powodów i okoliczności, w odniesieniu do grupy pacjentów z chroniczną lub poważną wycieńczającą chorobą lub których choroba traktowana jest jako zagrożenie życia, i którzy nie mogą być pomyślnie leczeni przez dopuszczony produkt leczniczy.

W drodze wyjątku od art. 6 dyrektywy 2001/83/WE, zgodnie z którym żaden produkt leczniczy nie może być wprowadzony do obrotu w państwie członkowskim bez pozwolenia na wprowadzenie do obrotu, wydanego przez właściwe organy tego państwa członkowskiego, państwa członkowskie mogą uczynić produkt leczniczy dostępnym do indywidualnego stosowania na warunkach określonych w rozporządzeniu. Produkt leczniczy, który może być udostępniony w ramach indywidualnego zastosowania musi być przedmiotem wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub być poddany testom klinicznym. O każdym przypadku wykorzystania możliwości indywidualnego zastosowania, państwo członkowskie zobowiązane jest powiadomić Europejską Agencję Leków.

Najważniejszą przesłanką zastosowania instytucji indywidualnego stosowania jest brak możliwości pomyślnego leczenia pacjenta przy użyciu dopuszczonych produktów leczniczych. Należy przez to rozumieć pacjentów, którzy *„zostali pozostawieni bez innych opcji terapeutycznych lub których schorzenie nie odpowiada [na leczenie] lub nawraca mimo stosowanej dostępnej terapii lub dla których leczenie jest przeciwwskazane lub niewystarczające”* [67]. Wagę tej przesłanki oddaje angielska nazwa omawianej instytucji, która brzmi *compassionate use*, a której sens oddałoby polskie wyrażenie *użycie uzasadnione współczuciem* lub *użycie ze względów humanitarnych*.

Przepis art. 83 rozporządzenia 726/2004/WE pozostawia do decyzji właściwych władz poszczególnych Państw Członkowskich zastosowanie możliwości indywidualnego stosowania produktu leczniczego przeznaczonego do stosowania przez człowieka i należącego do kategorii produktów leczniczych wymienionych w art. 3 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [213].

## **6 Relacje pomiędzy zastosowaniem produktów leczniczych *off-label* a badaniami klinicznymi**

Badaniem klinicznym jest każde badanie prowadzone z udziałem ludzi w celu odkrycia lub potwierdzenia skutków działania jednego lub wielu badanych produktów leczniczych mając na względzie ich bezpieczeństwo i skuteczność. Stosowanie produktu leczniczego *off-label* można zdefiniować jako każde jego wykorzystanie, które w jakikolwiek sposób odbiega od jego zarejestrowanych właściwości. Przykładowo może to dotyczyć sytuacji, w których produkt leczniczy jest stosowany



w innej populacji pacjentów lub odmiennych dawkach, niż by to wynikało z jego zarejestrowanych wskazań [213].

Leczenie *off-label*, zgodnie ze stanowiskiem Naczelnej Rady Lekarskiej „*jest normalną i codzienną praktyką większości lekarzy, niezbędną dla dobra pacjenta*” [5]. Zasadniczo inne są zatem cele obu instytucji. Badania kliniczne prowadzone są bowiem w celu potwierdzenia lub wykluczenia skuteczności terapii przy użyciu danego produktu leczniczego. Może zdarzyć się tak, że w toku badania pacjenci otrzymają skuteczne leczenie, jednak nie to jest zasadniczym celem badania. Badania kliniczne mogą być prowadzone w celu dopuszczenia produktów leczniczych do obrotu lub innych celach naukowych, tj. w przypadku badań niekomercyjnych. Natomiast celem leczenia przy wykorzystaniu leków *off-label* jest każdorazowo najlepsze leczenie konkretnego pacjenta, które z różnych powodów nie może być przeprowadzone przy użyciu produktów leczniczych zgodnie z ChPL. Innymi słowy, badania kliniczne są to badania naukowe, rodzaj wyodrębnionych eksperymentów medycznych, dla których wprowadzone są szczegółowe regulacje prawne, natomiast zastosowanie produktów leczniczych *off-label* jest jednym ze sposobów leczenia pacjenta, który nie jest zabroniony, o ile pozostaje uzasadniony aktualną wiedzą medyczną, a regulacje prawne w tym zakresie są minimalne lub nie istnieją.

Dychotomia ta wpływa na zakres odpowiedzialności lekarza oraz zakres odpowiedzialności ubezpieczyciela, w ramach obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu wykonującego działalność leczniczą. Zakres ubezpieczenia, określony rozporządzeniem Ministra Finansów w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu wykonującego działalność leczniczą obejmuje odpowiedzialność za szkody, będące następstwem udzielania świadczeń zdrowotnych albo niezgodnego z prawem zaniechania udzielania świadczeń zdrowotnych. Wyłączone z zakresu ubezpieczenia są szkody, wyrządzone przez podmiot wykonujący działalność leczniczą po pozbawieniu lub w okresie zawieszenia prawa do prowadzenia działalności leczniczej, szkody rzeczowe, obejmujące zapłatę kar umownych. Wyłączenie obejmuje także odpowiedzialność za szkody, powstałe wskutek działania siły wyższej oraz odpowiedzialność za szkody będące następstwem zabiegów chirurgii plastycznej lub zabiegów kosmetycznych, jeśli są udzielane w przypadkach będących następstwem wady wrodzonej, urazu, choroby lub następstwem jej leczenia. Co istotne, wykluczone jest umowne

ograniczenie odpowiedzialności zakładu ubezpieczeń. Mając na uwadze, że prowadzenie leczenia przy wykorzystaniu leków *off-label* stanowi prowadzenie działalności leczniczej, ewentualna szkoda wyrządzona pacjentowi wskutek takiego zastosowania produktu leczniczego jest objęta obowiązkowym ubezpieczeniem odpowiedzialności cywilnej.

Inaczej przedstawia się kwestia ubezpieczenia badań klinicznych. Pomimo, że prowadzenie badań klinicznych nie jest objęte wyłączeniem wskazanym w cyt. Rozporządzeniu, to na wyłączenie w tym zakresie wskazuje wykładnia systemowa. Zgodnie z art. 37b ust. 2 pkt 6 FarmPr., warunkiem legalnego prowadzenia badania klinicznego jest posiadanie przez sponsora i badacza umowy ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej, na wypadek roszczeń związanych z prowadzeniem badania klinicznego. Jest to jeden z elementów ochrony uczestników badania klinicznego, którzy mają w ten sposób być zabezpieczeni na wypadek szkody, wyrządzonej w związku z udziałem w badaniu klinicznym. Zawarte w art. art. 37b ust. 3 FarmPr. upoważnienie ustawowe do określenia, w drodze rozporządzenia, szczegółowego zakresu ubezpieczenia, zostało wypełnione poprzez wydanie rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora.

## **7 Kwalifikacja prawna pozarejestrowego zastosowania produktów leczniczych**

Przede wszystkim należy zauważyć, że leczenie poza wskazaniami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego w sytuacji, w której jest to zgodne z wiedzą medyczną nie stanowi błędu medycznego [214]. Oczywiście kwestia czy w danym przypadku zastosowanie leku *off-label* nastąpiło zgodnie z wiedzą medyczną musi być oceniana odrębnie dla każdego przypadku i wymaga wiadomości specjalnych. W konsekwencji, w przypadku ewentualnego sporu sądowego niezbędne jest powołanie biegłych, których opinia będzie stanowiła kluczowy dowód w sprawie.

Abstrahując od poszczególnych przypadków, na pewnym poziomie ogólności, zastosowanie pozarejestrowe produktu leczniczego można kwalifikować w różny sposób. Prezentowane w tym zakresie stanowiska są bardzo rozbieżne. Kwalifikacja prawna zastosowania leku *off-label* nie jest przy tym zabiegiem czysto teoretycznym, ale ma istotne znaczenie dla dostępności leczenia dla danego pacjenta jak i dla zakresu

odpowiedzialności lekarza. Nieuzasadnione zastosowanie leku *off-label* przez lekarza może być bowiem potraktowane jako błąd medyczny. Odpowiedzialność za spowodowanie szkody na osobie wskutek błędu w sztuce medycznej jest specyficzną postacią deliktu prawa cywilnego. Powstanie odpowiedzialności jest uwarunkowane zaistnieniem przesłanek odpowiedzialności z tytułu czynu niedozwolonego obejmujących szkodę, winę i adekwatny związek przyczynowy. Błąd w sztuce medycznej jest zatem obiektywnym elementem winy lekarza, który wykonuje czynności medyczne i stanowi błędne działanie lub zaniechanie lekarza w zakresie diagnozy i terapii, które jest niezgodne z nauką medycyny w zakresie dla lekarza dostępnym [215]. Błędem w sztuce lekarskiej jest bowiem naruszenie reguł postępowania zawodowego, nakazującego konkretne zachowanie lekarza w danym przypadku, w oparciu o doświadczenie nauki i praktyki.

Odpowiedzialność lekarza, w tym odpowiedzialność karna na podstawie art. 160 k.k. nie musi polegać jedynie na popełnieniu błędu diagnostycznego lub medycznego. Pojęcie błędu medycznego obejmuje również inne działania lub zaniechania lekarza, które narażają pacjenta na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia albo ciężkiego uszczerbku na zdrowiu [216]. Na gruncie prawa cywilnego, w orzecznictwie przyjmuje się, że warunkiem przyjęcia, że doszło do błędu medycznego, jest ustalenie, że postępowanie lekarza było obiektywnie niezgodne ze wskazaniami współczesnej wiedzy medycznej oraz miało charakter zawiniony, a postępowanie to w danych okolicznościach sprawy może być przedmiotem zarzutu, że było nieprawidłowe, przy uwzględnieniu surowych wymagań stawianych lekarzom w zakresie profesjonalizmu postępowania.

Profesjonalny charakter działania lekarza nakazuje szczególnie rygorystycznie oceniać wszelkie nieprawidłowości. Ponadto, czyn lekarza jest kwalifikowany, jako zawiniony nawet w przypadku zawinienia najmniejszego stopnia zawinienia. Od lekarzy wymaga się staranności wyższej niż przeciętna a to z uwagi na przedmiot ich zabiegów, którym jest człowiek oraz niejednokrotnie nieodwracalne skutki podejmowanych działań [217]. Należy zauważyć, że lekarz nie ponosi odpowiedzialności za rezultat leczenia. Odpowiedzialność lekarza nie jest bowiem oparta na zasadzie ryzyka, a na zasadzie winy. Nie ulega również wątpliwości, że nawet przy zachowaniu należytej staranności oraz działaniu zgodnym z aktualną wiedzą medyczną nie jest możliwe wyeliminowanie ryzyka powstania szkody. W

zakresie odpowiedzialności lekarza, pojęciem dozwolonego ryzyka jest objęte także niepowodzenie medyczne. W orzecznictwie przyjmuje się, że, co do zasady, pacjent poinformowany o istniejącym ryzyku, przyjmuje je na siebie wyrażając zgodę na zabieg [218]. Wobec powyższego, niezwykle istotną funkcję dla oceny zakresu odpowiedzialności lekarza pełni świadoma zgoda pacjenta na określone leczenie. W orzecznictwie wskazuje się, że o wyrażeniu przez pacjenta zgody na leczenie można mówić tylko wówczas, gdy została ona poprzedzona udzieleniem pacjentowi dostatecznych i przystępnych informacji, określonych w art. 31 ZawLekU, obejmujących informacje dotyczące stanu zdrowia pacjenta, rozpoznania, możliwe i proponowane metody diagnostyczne i lecznicze jak również przewidywane następstwa ich zastosowania albo zaniechania, wyniki leczenia i rokowania na przyszłość. Powyższa wiedza jest niezbędnym elementem do wyrażenia zgody przez pacjenta na określony sposób leczenia. Przyjmuje się, że zgoda pacjenta, udzielona bez rozeznania jest niepełna [219].

Mając na uwadze, że leczenie przy użyciu produktów leczniczych *off-label* jest leczeniem obciążonym dodatkowym ryzykiem, wiążącym się z wyjściem poza wskazania, dawkowanie lub sposób podania, informacja o proponowanym sposobie leczenia powinna być przekazana z dochowaniem wysokiej staranności, aby zrealizować prawo pacjenta do informacji, jak również uchylić zbędne ryzyka w zakresie odpowiedzialności lekarza. W mojej ocenie, w przypadku terapii innowacyjnych, w tym zastosowania produktów leczniczych *off-label*, wymóg uzyskania świadomej zgody pacjenta jest szczególnie istotny. Rezygnacja z jej uzyskania byłaby nadto w sprzeczności z Deklaracją Helsińską, a w zakresie prawa polskiego z art. 39 Konstytucji RP, zgodnie z którym nikt nie może być poddany eksperymentom naukowym, w tym medycznym, bez dobrowolnie wyrażonej zgody. Byłoby to nadto sprzeczne z fundamentalnym prawem pacjenta, wynikającym z art. 16 ustawy o prawach pacjenta do wyrażenia zgody na udzielenie określonych świadczeń zdrowotnych lub odmowy takiej zgody, po uzyskaniu informacji o stanie zdrowia, rozpoznaniu, proponowanych oraz możliwych metodach diagnostycznych i leczniczych, dających się przewidzieć następstwach ich zastosowania albo zaniechania, wynikach leczenia oraz rokowaniu.

Należy jednak zauważyć, że w literaturze przedmiotu prezentowane są stanowiska odmienne. J. Kanturski wskazuje, że zastosowanie leku *off-label* jest

dopuszczalne, jeżeli niebezpieczeństwa dla zdrowia i życia pacjenta nie można inaczej uniknąć, co czyni zadość zasadzie subsydiarności, która jest przesłanką stanu wyższej konieczności [43]. Autor wskazuje, że przy zastosowaniu leku *off-label* zachodzi kolizja obowiązków lekarza. Z jednej strony bowiem na podstawie art. 4 ZawLekU lekarz zobowiązany jest wykonywać zawód zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej. Z drugiej strony ma on obowiązek, który Autor wywodzi z prawa farmaceutycznego, do niepopadania „w sprzeczność ze wskazaniami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego” [43]. Na podstawie przepisów Kodeksu karnego o stanie wyższej konieczności i eksperymencie oraz przepisów ZawLekU o eksperymencie medycznym, jak i FarmPr o badaniach klinicznych, J. Kanturski określił przesłanki zastosowania leczenia *off-label*. Według autora, lekarz może legalnie przepisać lek *off-label* poza procedurami eksperymentu medycznego i badań klinicznych produktów leczniczych, jeżeli nie przewiduje możliwości popełnienia czynu zabronionego, nie ma na celu rozszerzenia wiedzy medycznej (odkrycia lub potwierdzenia skutków działania leku), a skuteczność dotychczas stosowanych metod medycznych nie jest wystarczająca. Przy spełnieniu tych przesłanek, lekarz nie ma obowiązku uzyskania zgody pacjenta i wymogu procedur eksperymentu medycznego i badań klinicznych produktów leczniczych [43]. Moje wątpliwości budzi przesłanka „nieprzewidywania możliwości popełnienia czynu zabronionego”. Biorąc pod uwagę, że leczenie *off-label* jest leczeniem niestandardowym, stosowanym pomocniczo, w przypadkach, kiedy leki dopuszczone do obrotu nie mogą być stosowane zgodnie z ChPL, wydaje się, że lekarz winien zawsze liczyć się z możliwością narażenia człowieka na niebezpieczeństwo uszczerbku na zdrowiu. Wobec tego, ocenie podlegałyby kryteria bezpośrednio narażenia oraz zakresu uszczerbku. Mam poważne wątpliwości czy świadomość lekarzy w zakresie kwalifikacji prawnokarnej czynu jest wystarczająca, aby uczynić z niej przesłankę legalności zastosowania *off-label*. Ponadto, nie widzę uzasadnienia dla rezygnacji z uzyskania zgody na udzielenie określonych świadczeń zdrowotnych, po uzyskaniu informacji o stanie zdrowia, rozpoznaniu, proponowanych oraz możliwych metodach diagnostycznych i leczniczych, dających się przewidzieć następstwach ich zastosowania albo zaniechania, wynikach leczenia oraz rokowaniu. Nie zauważam aksjologicznego uzasadnienia dla takiej rezygnacji, pomimo, że miałyby ona zapewne walory praktyczne.

Kolejnym wartym odnotowania stanowiskiem w zakresie kwalifikacji prawnej leczenia *off-label* jest stanowisko M Krekory, która wskazuje, że stosowanie leków *off-label* może, lecz nie musi spełniać kryteriów definicji eksperymentu medycznego, co należy oceniać zależnie od okoliczności danego przypadku i dopuszcza możliwość pozarejestrowego zastosowania produktu leczniczego bez konieczności uzyskania pozytywnej opinii komisji bioetycznej [45]. Niestety stanowisko to nie zostało szerzej uzasadnione. W mojej ocenie wydaje się ono cechować dużymi walorami praktycznymi i pozwala na uproszczenie procedury stosowania leków *off-label* w niektórych, powtarzalnych przypadkach terapeutycznych.

Wydaje się, że istnieją podstawy do przyjęcia, że w niektórych przypadkach stosowanie leków *off-label* nie będzie zastosowaniem nowym lub częściowo wypróbowanym. Zgodnie ze stanowiskiem Naczelnej Rady Lekarskiej „*takie stosowanie leków jest normalną i codzienną praktyką większości lekarzy, niezbędną dla dobra pacjenta*” [5]. Ocena czy terapia jest nowa i częściowo wypróbowana czy też istnieją wystarczające podstawy naukowe do przyjęcia, że metoda ta jest wypróbowana w stopniu uzasadniającym twierdzenie, że jej zastosowanie nie jest eksperymentem medycznym, w ostatecznym rozrachunku musi należeć do lekarzy. W aktualnym stanie prawnym kwalifikacja przypadków użycia leku *off-label*, jako eksperymentu leczniczego następuje istotnych trudności. Eksperymentem leczniczym, zgodnie z art. 21 ust. 2 ZawLekU, jest wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby leczonej.

Oczywiście dopuszczalna i poprawna będzie zaproponowana przez Radę Przejrzystości kwalifikacja wszelkich przypadków pozarejestrowego zastosowania leków, jako eksperymentów leczniczych. W praktyce jednak taka kwalifikacja jest mało przydatna i może utrudniać lub opóźniać stosowanie leczenia przy użyciu leków *off-label*. Należy przypomnieć, że zgodnie z art. 29 ust. 1 ZawLekU, eksperyment medyczny może być przeprowadzony wyłącznie po wyrażeniu pozytywnej opinii o projekcie przez niezależną komisję bioetyczną. Powoduje to opóźnienie i konieczność wykonania przez lekarza dodatkowej pracy, związanej ze sporządzeniem i procedowaniem wniosku do komisji bioetycznej, co nie wydaje się uzasadnione we wszystkich przypadkach zastosowania leków *off-label*.

Jak wskazano powyżej, uzyskanie decyzji refundacyjnej co do zastosowania leku powoduje swoistą legalizację takiego zastosowania i zwalnia lekarza od procedury uzyskiwania pozytywnej opinii komisji bioetycznej. Byłoby to moim zdaniem, niepotrzebne zwielokrotnianie dokonanej już kontroli zasadności takiego zastosowania leku.

Biorąc jednak pod uwagę, że pozarejestrowane zastosowanie produktu leczniczego stanowi leczenie nowatorskie, co do którego istnieją przesłanki do kwalifikacji, jako eksperymentu medycznego, we wszystkich przypadkach zastosowania leków *off-label*, w tym również w przypadkach uzyskania decyzji refundacyjnej, pacjent powinien udzielić świadomej zgody na zastosowanie takiego leczenia, po uzyskaniu wyczerpujących informacji o ryzykach związanych z proponowaną terapią.

Wydaje się również, że zasadne byłoby zróżnicowanie zastosowania leku *off-label* poza wskazaniami oraz w zakresie zmiany dawkowania lub sposobu podania. W dwóch ostatnich przypadkach celowe wydaje się uproszczenie procedury, a zasadność kwalifikacji takiego zastosowania leku jako eksperymentu medycznego może budzić wątpliwości. W mojej ocenie wymagałoby to jednak zmiany stanu prawnego i może być oceniane jedynie jako postulat *de lege ferenda*.

Mankamentem obecnej sytuacji w zakresie regulacji prawnej *off-label* jest, pomijając ocenę ryzyka dla pacjenta, której dokonywać muszą rzecz jasna lekarze, stan znacznej niepewności prawnej i związane z tym ryzyko odpowiedzialności lekarza. Słuszny jest zatem postulat Anny i Tomasza Szafrąskich, zgodnie z którym konieczne jest uregulowanie stanu prawnego w zakresie *off-label* tak, aby wykluczyć groźbę paraliżu terapeutycznego, który wiązałby się z koniecznością stosowania leków wyłącznie według zarejestrowanych wskazań i poprawić bezpieczeństwo prawne lekarza, który chce pomagać swoim pacjentom zgodnie ze swoim doświadczeniem klinicznym i aktualnym stanem wiedzy medycznej. Do czasu takiej regulacji, trafne pozostaje zaproponowane przez Autorów określenie stosowania leczenia *off-label*, jako „przechadzek po polu minowym” [5].

## 8. Praktyka stosowania produktów leczniczych *off-label* w wybranych placówkach na terenie Polski

### 8.1 Informacje udzielone przez komisje bioetyczne

Komisje bioetyczne przekazały informacje, dotyczące leczenia przy użyciu produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi. W przypadku Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Rzeszowie, informacja za lata 2016-2018 wskazywała na 5 takich uchwał. Zgodnie z informacjami uzyskanymi z Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu, za lata 2015-2019, indywidualne wnioski dotyczące zastosowania leczenia poza wskazaniami rejestracyjnymi zostały zgłoszone 167 razy. Według informacji Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w latach 2015-2019 komisja wydała 29 uchwał, dotyczących opinii o zastosowaniu leków poza wskazaniami.

Rok badany	Uchwała wyrażająca zgodę na leczenie lekiem
2015	0
2016	1 (Tagisma)
2017	2 (Radicava) 1 (Rituximab) 1 (Bortezomib)
2018	0

Rycina nr 15

Informacje uzyskane od Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Rzeszowie – opracowanie własne



Rok badany	Uchwały dot. opinii o zastosowaniu leków poza wskazaniami
2015-2019	29

**Rycina nr 16**

**Informacje uzyskane od Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach – opracowanie własne**

Rok badany	Indywidualne wnioski dot. zastosowania leczenia poza wskazaniami rejestracyjnymi (wydawane na cito)
2015	20
2016	21
2017	26
2018	57
2019	43

**Rycina nr 16**

**Informacje uzyskane od Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu – opracowanie własne**

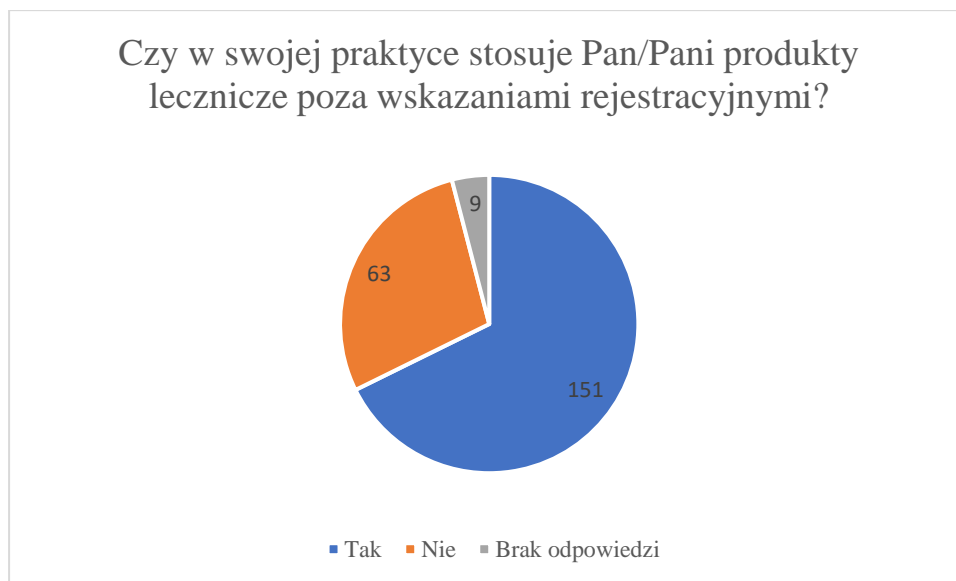
Udzielone informacje wskazują na znaczne rozbieżności w zakresie liczb wydawanych uchwał dotyczących zastosowania produktów leczniczych *off-label*, jednakże z uwagi na przekazanie informacji w tym zakresie tylko przez trzy komisje bioetyczne, brak jest danych wystarczających do sformułowania ogólnych wniosków w tym zakresie.

## 8.2 Wyniki badań ankietowych

Profil ankietowanych został opisany w rozdziale IV w punkcie 6.3.

Większość ankietowanych stosuje produkty lecznicze poza wskazaniami rejestracyjnymi w swojej praktyce.

Rycina nr 18



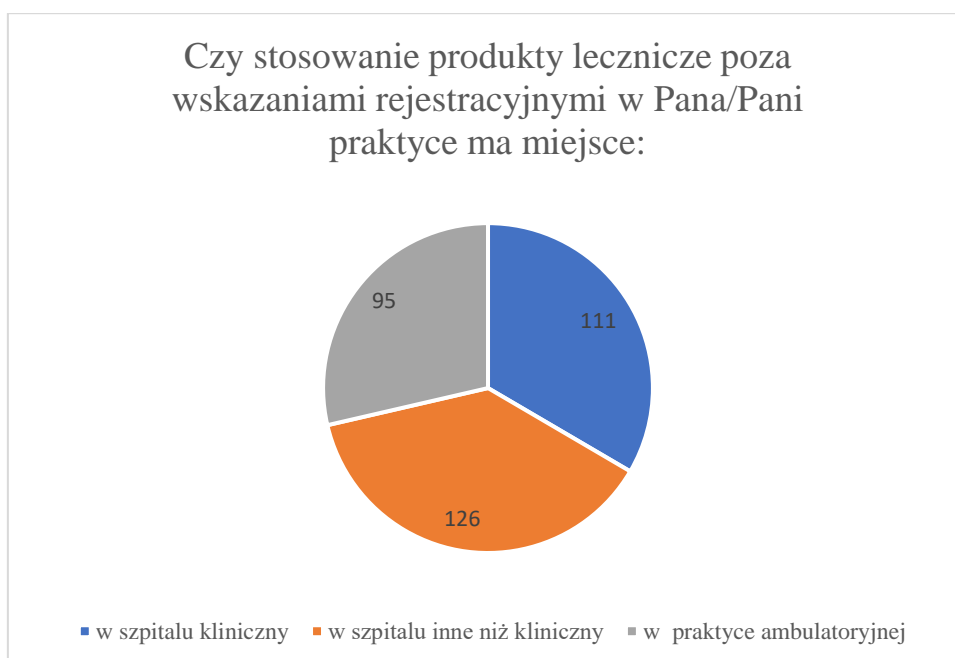
**Stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi w praktyce ankietowanych – opracowanie własne na podstawie badań ankietowych**

Leki *off-label* stosuje blisko 68% ankietowanych, przy czym zastosowanie pozarejestracyjne leków ma miejsce zarówno w praktyce szpitalnej jak i ambulatoryjnej. W uwagach do pytania, dotyczącego stosowania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi w praktyce ankietowanych, niektórzy psychiatrzy wskazywali, że *off-label* stosują leki psychotropowe u małych dzieci. Wskazywano również, że leki stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi stosowane są „w zakresie dawki dla nieletnich”. Z kolei lekarze neonatolodzy wskazali, że większość produktów leczniczych stosowanych w neonatologii, stosowana jest poza wskazaniami rejestracyjnymi. Pediatrzy wskazywali, że „w pediatrii ogromna część leków jest stosowana *off-label*” a „stosowanie tych preparatów jest ogólnie akceptowane jako forma leczenia”. Powyższe zastrzeżenia kontrastują z uwagą

zgłoszoną przez doktora nauk medycznych, pediatrę prowadzącego praktykę ambulatoryjną, który wskazał, że zastosowanie *off-label* jest w pediatrii wykluczone.

W literaturze wskazuje się, że wiele leków stosowanych u dzieci odnosi się do danych ekstrapolowanych na podstawie danych dorosłych. Antybiotyki są często przepisywane poza wskazaniami w odniesieniu do wieku, dawkowania i częstotliwości podawania [220]. Przeprowadzono wiele badań w różnych częściach świata, które wykazały różne wskaźniki rozpowszechnienia stosowania leków *off-label*. Szacuje się, że aż 90% pacjentów otrzymało produkty lecznicze poza wskazaniami na jakimś etapie leczenia [221].

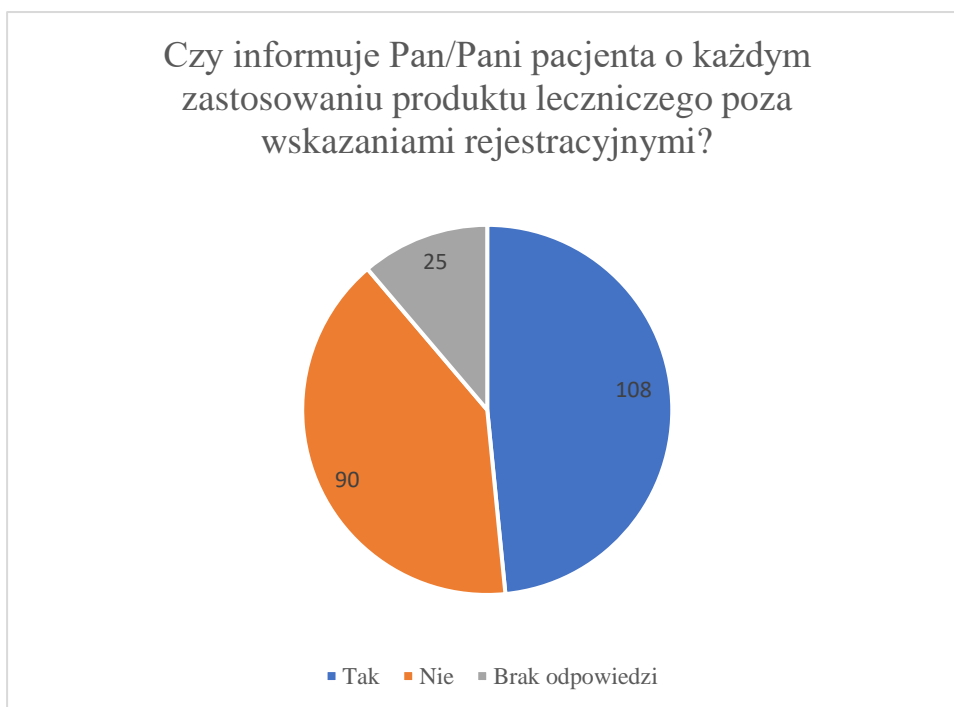
**Rycina nr 19**



**Rodzaj placówki leczniczej, w której stosowane są leki *off-label*, opracowanie własne na podstawie wyników ankiety**

Pomimo, że jak wynika z odpowiedzi udzielonych na pytanie o stosowanie leków *off-label*, część ankietowanych lekarzy nie stosuje ich w swojej praktyce, to liczba odpowiedzi pozytywnych na pytanie o to w jakich placówkach lekarze stosują produkty lecznicze poza wskazaniami rejestracyjnymi przekracza liczbę ankietowanych. Jest to konsekwencja łączenia pracy w szpitalach z pracą ambulatoryjną. Produkty lecznicze są stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi zarówno w szpitalach jak i w praktyce ambulatoryjnej.

Rycina nr 20



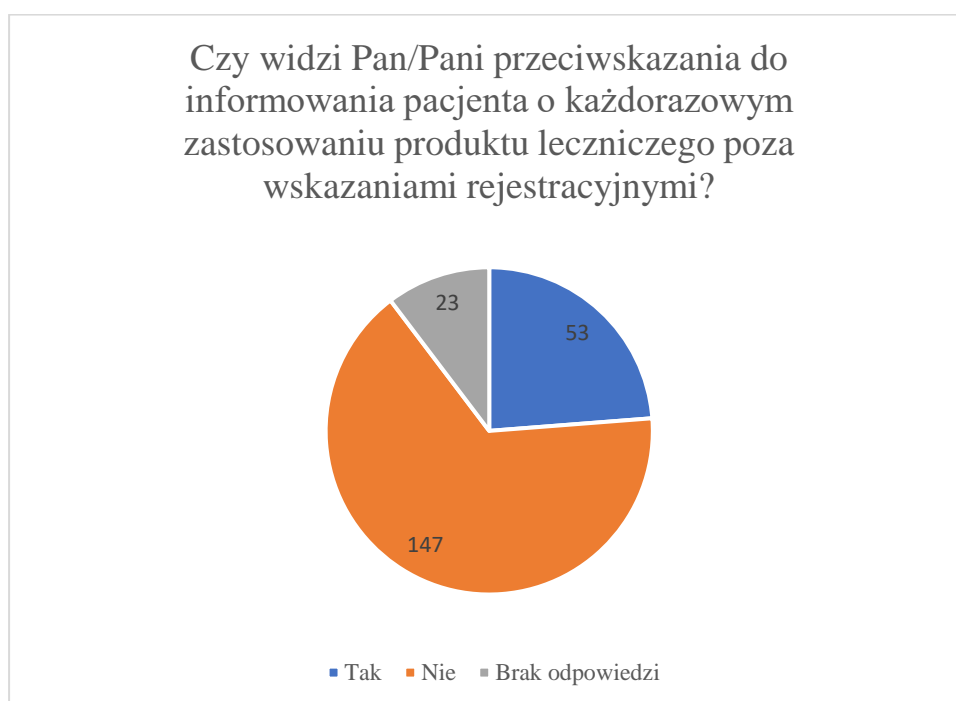
**Informowanie o stosowaniu leczenia *off-label*, opracowanie własne na podstawie wyników ankiety**

Lekarze mają świadomość wymogu informowania pacjentów lub ich opiekunów prawnych o każdorazowym zastosowaniu w procesie leczenia produktów leczniczych poza wskazaniami rejestrowymi. Jak wskazano wyżej, leczenie *off-label* stosuje ponad 68% ankietowanych lekarzy. Jednocześnie ponad 40% ankietowanych nie informuje pacjenta o każdym zastosowaniu produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi. Wydaje się, że są podstawy do przyjęcia, iż lekarze nie informują o zastosowaniu leków *off-label* dość często. Jednocześnie, uwagi zgłoszone do pytania wskazują na to, że lekarze są świadomi obowiązku przekazywania informacji na temat leczenia produktami leczniczymi poza wskazaniami rejestracyjnymi, na co wskazują uwagi, tj. „*choć zdaję sobie sprawę, że powinienem*”. Zdarzały się również uwagi wskazujące na zróżnicowanie sytuacji pacjentów dorosłych i małoletnich, tj. „*w przypadku małoletnich nie, dorośli zawsze informowani*”. *Zużywa to niepotrzebnie czas lekarza i może powodować nieuzasadnione obawy chorego.* Warta odnotowania jest uwaga jednego z ankietowanych, który wskazał, że każdorazowe informowanie pacjenta o zastosowaniu leku poza wskazaniami rejestracyjnymi „*formalizuje proces leczenia.*”

*Zamiast leczyć skupiamy się na abstrakcyjnych przepisach i rejestracjach. Nie powinno to mieć miejsca.”*

Odpowiedzi na pytanie dotyczące przeciwwskazań do informowania pacjenta o zastosowaniu leku *off-label* wskazują, że brak udzielania informacji nie jest z reguły dowolnym pozbawieniem pacjenta informacji, a konsekwencją przekonania, że nieprzekazanie pełnych informacji jest korzystne dla pacjenta lub działania pod presją czasu.

**Rycina nr 21**



#### **Przeciwwskazania do informowania pacjenta o każdorazowym zastosowaniu produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi**

Znakomita większość ankietowanych nie widziała przeciwwskazań do informowania pacjenta o każdorazowym zastosowaniu leku *off-label*. Jedna ankietowana osoba wskazała wręcz, że „*[j]est taka konieczność informowania!!!!*”. Spośród ankietowanych, 53 osoby wskazały, że widzą takie przeciwwskazania.

W uwagach do pytania lekarze wskazywali na przeciwwskazania w informowaniu o pozarestryjnym stosowaniu produktów leczniczych, takie jak w szczególności wzbudzenie lęku pacjenta lub opiekunów prawnych pacjenta. Uwagi dotyczące obaw pacjentów związanych z zastosowaniem leków, których

bezpieczeństwo nie zostało zweryfikowane w toku procesu rejestracji powtarzały się zwłaszcza wśród lekarzy psychiatrów, którzy odstępowali od informowania pacjentów o stosowaniu w ramach ich leczenia leków *off-label*, przy czym dotyczyło to głównie pacjentów małoletnich.

Lekarze sygnalizowali również obawy ciężarnych pacjentek dotyczące zastosowania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz wiążącym się z tymi obawami ryzykiem niepodjęcia przez pacjentki leczenia.

Używanie produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi jest powszechne w medycynie rozrodu, co może być związane ze stosunkowo niewieloma badaniami klinicznymi prowadzonymi z udziałem kobiet w ciąży. Wskazuje się, że w takich przypadkach klinicyści powinni omawiać z pacjentami stosunek korzyści do ryzyka leczenia oraz wyjaśniać status rejestracyjny leku [222].

Sygnalizowano czasochłonność procesu informowania, wskazując, że *„zużywa to niepotrzebnie czas lekarza (...) [f]ormalizuje proces leczenia. Zamiast leczyć skupiamy się na abstrakcyjnych przepisach i rejestracjach. Nie powinno to mieć miejsca”* oraz problemy ze zrozumieniem informacji przez pacjentów i niepotrzebne wzbudzanie ich obaw związanych z leczeniem.

Lekarze specjaliści anestezjologii i intensywnej terapii wskazywali na niemożliwość poinformowania pacjentów nieprzytomnych lub w stanie fizycznym uniemożliwiającym prawidłowy kontakt, u których zachodzi konieczność zastosowania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Kolejnym wskazywanym czynnikiem, wpływającym na nieinformowanie pacjentów lub ich opiekunów prawnych o zamiarze podjęcia leczenia przy użyciu produktów leczniczych, stosowanych poza wskazaniami rejestracyjnymi, była pilność podjęcia leczenia. Lekarze wskazywali, że jakkolwiek dostrzegają konieczność informowania o planowanym leczeniu *off-label*, to w stanie zagrożenia życia, niejednokrotnie brakuje czasu na udzielanie informacji i uzyskanie zgody, a lekarz musi pilnie zastosować lek.

W większości przypadków zgoda pacjenta na zastosowanie leków *off-label* nie jest udzielana w formie pisemnej, przy jednoczesnej świadomości niektórych ankietowanych, że *„Powinna być na piśmie. Nie zawsze jest”*. Ankietowani

wielokrotnie wskazywali, że odnotowują fakt uzyskania zgody w dokumentacji medycznej.

Rycina nr 22



**Forma udzielenia zgody na zastosowanie leku *off-label*, opracowanie własne na podstawie wyników ankiety**

Wśród uwag zgłoszonych do tego pytania wskazano, że w niektórych szpitalach część informacji o powszechnie stosowanych lekach *off-label* jest umieszczana w standardowych zgodach pacjenta. Uwaga ta została przekazana w odniesieniu do noworodków leczonych na Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej i brzmiała „*Nie zawsze jest to [informowanie o zastosowaniu leków off-label] przestrzegane. Część informacji o takich lekach jest umieszczana w standardowych zgodach pacjenta szczególnie noworodka leczonego na OIOM-ie. Jednak w stanie zagrożenia życia może nie ma czasu na takie informacje i lekarz musi zastosować lek. Kodeks Etyki Lekarskiej zakłada, że lekarz musi leczyć zgodnie z najnowszą wiedzą, ale dostępnymi mu środkami (czytaj: taką aparaturą i lekami jakie są dostępne w jego szpitalu, a leki możliwe do sprowadzenia)*”. Ten sposób uzyskiwania świadomej zgody stanowi bardzo interesującą koncepcję i mógłby dać asumpt do ewentualnych zmian, zmierzających do bardziej powszechnego informowania pacjentów o stosowaniu leków poza wskazaniami rejestrowymi, przy jednoczesnym stosunkowo niewielkim obciążeniu lekarzy.

Stosowana w literaturze przedmiotu i pismach urzędowych kwalifikacja leczenia przy użyciu produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi jako eksperymentu medycznego powoduje, że celowe było zbadanie czy lekarze zasięgają opinii komisji bioetycznych na zastosowanie leków *off-label*.

Rycina nr 22



**Opinie komisji bioetycznej w związku z zastosowaniem leku *off-label*, opracowanie własne na podstawie wyników ankiety**

Blisko 70% ankietowanych wskazało, że nie uzyskuje opinii komisji bioetycznej na zastosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi, ponad 13% pozostawiło pytanie bez odpowiedzi. Jedyne 16.5% ankietowanych udzieliło odpowiedzi twierdzącej. Spośród osób ankietowanych zaledwie pięć osób podjęło się wskazania przyczyn odmowy. W dwóch przypadkach odmowa została wydana z przyczyn formalnych, w trzech z przyczyn merytorycznych. Dwóch ankietowanych wskazało, że spotkali się z wzywaniem przez komisję bioetyczną do przedstawienia dodatkowych wyjaśnień lub dokumentów.



W uwagach do pytania lekarze wskazali, że konieczność podejmowania leczenia *off-label* w ogromnej liczbie przypadków wyklucza możliwość zasięgnięcia opinii komisji bioetycznej z uwagi na pilność zastosowania produktu leczniczego. Ankietowani wskazali nadto, że aby opinie były uzyskiwane, wymagałoby to interwencji ustawodawcy wskazując, że *„Nie [uzyskuję opinii komisji bioetycznej] w codziennej praktyce, tylko w badaniach klinicznych. Może taka zgoda komisji jest konieczna w codziennej praktyce, ale żeby była przestrzegana to musi to być ujęte w rozporządzeniu MZ”*.

Niektórzy lekarze rozróżniają sytuacje, w których leki są stosowane *off-label* w sposób rutynowy od tych, w których ich zastosowanie ma charakter eksperymentalny i uzależniają od tego wystąpienie do komisji bioetycznej. W uwagach do ankiety wskazano, że *„stosowanie tych preparatów jest ogólnie akceptowane jako forma leczenia”* oraz że *„w pediatrii ogromna część leków jest stosowana off-label. Większość praktyków nie informuje pacjentów o zastosowaniu off-label. Wymaganie pisemnych zgód, a szczególnie zgód komisji bioetycznej, sparaliżowałoby pediatrię. O zgody Komisji Bioetycznej ubiegamy się w przypadku leków o szczególnie silnym działaniu, które mają stanowić podstawowe, długoterminowe leczenie ciężkiej choroby przewlekłej”*.

Wydaje się, że brak regulacji instytucji pozarejestrowego zastosowania produktów leczniczych bądź szczątkowość istniejących regulacji z jaka mamy do czynienia powoduje niepewność prawną lekarzy a w konsekwencji ich rezygnację ze współpracy z kompetentnymi w tym zakresie organami jakimi są komisje bioetyczne.

## Dyskusja

### 1. Podsumowanie wyników badań w zakresie badań klinicznych

Decyzje w przedmiocie wydania pozwolenia na przeprowadzenie badania klinicznego wydaje Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Z przekazanych przez Prezesa Urzędu informacji wynika, że decyzje odmowne wydawane są w 0,165% przypadków. Należy sądzić, że tak mała ilość wydawanych decyzji spowodowana jest nie tylko merytoryczną oceną wniosku, ale również świadomym postępowaniem wnioskodawców, w celu uniknięcia decyzji odmownych, w sytuacjach, w których tok postępowania pozwala przypuszczać, że Prezes Urzędu wyda decyzję o odmowie wydania pozwolenia na prowadzenie badania. Należy zauważyć, że zgodnie z art. 37n FarmPr, w przypadku nieuzupełnienia braków formalnych, Prezes Urzędu podejmuje decyzję o pozostawieniu sprawy bez rozpoznania.

Trzy z czterech decyzji odmownych, o których poinformował Prezes Urzędu, były wydane w związku z niespełnieniem przez wnioskodawców wymogów formalnych, na podstawie art. 37o pkt 1 FarmPr, zgodnie z którym Prezes Urzędu wydaje decyzję o odmowie wydania pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego, gdy wniosek lub dokumentacja nie odpowiada wymaganiom określonym w ustawie.

Jedna spośród decyzji Prezesa Urzędu o odmowie wydania pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego została wydana na podstawie art. 37o pkt 3 FarmPr., obligującego Prezesa Urzędu do odmówienia udzielenia pozwolenia na badanie w przypadku, gdy założenia badania klinicznego nie odpowiadają wymaganiom Dobrej Praktyki Klinicznej. Odmowę wydania pozwolenia na badanie na podstawie art. 37o pkt 3 należy zakwalifikować jako odmowę z powodów merytorycznych, zresztą w pełni uzasadnioną [133].

Analiza przedłożonych przez Komisje Bioetyczne uchwał negatywnie opiniujących projekty eksperymentów medyczno-badawczych, pozwala na stwierdzenie, że odmowy były wydawane każdorazowo ze względów merytorycznych, tj. niewystarczający opis planowanych badań, inwazyjność badania, adekwatność planowanej grupy uczestników i jej wpływ na dobrowolność wyrażenia

zgody na badania oraz adekwatność doświadczenia badacza i ośrodka dla przeprowadzenia planowanego badania. Komisje szczegółowo analizowały zakres informacji dla uczestników eksperymentu, przy czym sposób przedstawienia informacji oceniany był w zależności od jej adresata.

W przypadku opinii negatywnych, komisje wskazywały zastrzeżenia i zawierały szczegółowe uzasadnienie. Spośród ankietowanych zaangażowanych w proces uzyskiwania opinii komisji bioetycznej było mniej niż 50% ankietowanych, a ponad 10% ankietowanych otrzymało opinię negatywną komisji bioetycznej. Komisjom zdarza się wielokrotnie wzywać do uzupełnienia dokumentacji badania oraz złożenia wyjaśnień. Odmowy, które według ankietowanych wydane były ze względów formalnych, w mojej ocenie powinny być kwalifikowane jako odmowy z przesłanek merytorycznych, ponieważ odwoływały się do Charakterystyki Produktu Leczniczego, czyli dotyczyły kwestii związanych z istotą badania. Pozytywnie należy ocenić przedstawianie przez komisje bioetyczne w decyzjach odmownych zakresu zmian, które należałoby uwzględnić w przypadku ponownego składania wniosku o wydanie uchwały odpowiednio zmodyfikowanego projektu badawczego. Blisko połowa ankietowanych była zaangażowana w proces uzyskiwania opinii komisji bioetycznej, przy czym część osób wskazała, że wielokrotnie wnioskowała o opinię komisji bioetycznych.

Zarówno przykładowe opinie negatywne komisji bioetycznych, jak i zgłaszane przez ankietowanych uwagi wskazują, że praca komisji bioetycznych jest wnikliwa i na wysokim poziomie merytorycznym, a komisje bioetyczne współpracują z wnioskodawcami w celu umożliwienia przeprowadzenia badania.

Badania objęły kwestię udzielenia przez pacjenta świadomej zgody. Zgodnie z art. 37f. ust. 1 FarmPr, za wyrażenie świadomej zgody uznaje się wyrażone na piśmie, opatrzone datą i podpisane oświadczenie woli o wzięciu udziału w badaniu klinicznym, złożone dobrowolnie przez osobę zdolną do złożenia takiego oświadczenia, a w przypadku osoby niezdolnej do złożenia takiego oświadczenia – przez jej przedstawiciela ustawowego; oświadczenie to zawiera również wzmiankę, iż zostało złożone po otrzymaniu odpowiednich informacji dotyczących istoty, znaczenia, skutków i ryzyka związanego z badaniem klinicznym. Definicja świadomej zgody zawiera elementy ocenne, takie jak zdolność do złożenia oświadczenia oraz odpowiednie informacje dotyczące badania. Poprawne przeprowadzenie procesu

uzyskiwania ma ogromne znaczenie dla zapewnienia pacjentowi jego praw oraz ma istotny wpływ na odpowiedzialność cywilną badacza i sponsora.

Interesujące okazały się odpowiedzi na pytania, dotyczące trudności procesu uzyskiwania świadomej zgody oraz uwagi zgłoszone do tych pytań przez ankietowanych. Na uwagę zasługuje stosunkowo duża liczba ankietowanych, którzy nie udzielili odpowiedzi to pytanie (blisko 22% ankietowanych). Mając na uwadze, że ponad 35% ankietowanych nie uczestniczyło w badaniach klinicznych, część odpowiedzi ma charakter teoretyczny i nie jest oparta na osobistym doświadczeniu. Jako nienastręczający trudności proces uzyskiwania świadomej zgody oceniło 19,23% ankietowanych a jako trudny oceniło go 11,9% ankietowanych. Pozostali ankietowani wskazali odpowiedzi pośrednie. Dla interpretacji wyników, dotyczących oceny trudności uzyskiwania świadomej zgody pacjenta na udział, w badaniu klinicznym, istotne znaczenie miały zamieszczone przez ankietowanych uwagi, zgłoszone do pytania o skalę trudności procesu uzyskiwania świadomej zgody oraz pytania o największe trudności w uzyskaniu świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym.

Trudności wskazywane przez ankietowanych można podzielić na trzy kategorie. Pierwsza kategoria to przyczyny związane z formularzem, druga kategoria obejmuje trudności związane ze stanem psychicznym pacjenta. Trzecia kategoria wiąże się z brakiem przeświadczenia pacjenta o korzyściach z udziału w badaniu klinicznym i obawami związanymi z zastosowaniem leku, co do którego istnieje niepewność skuteczności i bezpieczeństwa.

Sygnalizowane trudności, związane z formularzami wskazują na potrzebę ich uproszczenia w taki sposób, aby w miarę możliwości były bardziej zrozumiałe dla pacjenta, a jednocześnie nie obciążały nadmiernie lekarza potrzebą udzielania wyjaśnień, wykraczających poza przekazywany dokument. Należy zauważyć, że jeżeli formularz oceniany był, jako „niezrozumiały” przez ankietowanych lekarzy, to tym bardziej będzie on niezrozumiały dla pacjentów, którzy w większości nie mają wykształcenia medycznego. W uwagach do ankiety, ankietowani lekarze wskazywali trudności wyjaśnienia planowanego badania osobom niebędącym lekarzami. Korzystna byłaby modyfikacja protokołu w taki sposób, aby zmniejszyć czasochłonność procesu uzyskiwania świadomej zgody. Oczywiście należy liczyć się z tym, że nie w każdym przypadku będzie to możliwe z uwagi na specyfikę badania i dociekliwość uczestników, którzy – niezależnie przekazania dokumentów – muszą

mieć zapewniony bezpośredni kontakt z badaczem, aby możliwe było rozwianie ich wątpliwości co do planowanego badania klinicznego. Wyniki badania w tym zakresie korespondują z badaniami na temat zrozumiałości formularza świadomej zgody, które wskazują, że stosowane w nich opisy są nadmiernie szczegółowe, dokumenty pisane są hermetycznym językiem prawniczym, nadmiernie obszerne oraz z nadmiarem terminologii medycznej [108]. Warto również odnieść się, w związku z sygnalizowanymi trudnościami związanymi z formularzem badania, do zaleceń FDA dotyczących sposobu przedstawienia informacji, umożliwiającego ich przyswojenie, zgodnie z którymi tekst formularza powinien odpowiadać czytelności na poziomie 6-8 klasy Szkoły Podstawowej i być zrozumiały dla osób w wieku 12-14 lat [109].

Kolejne wskazywane przez ankietowanych trudności związane były ze stanem psychicznym pacjenta. Wskazywano również problemy specyficzne dla danej specjalizacji, w tym przypadku psychiatrii, takie jak np. psychoza lub ciężka depresja. Tego rodzaju kwestie będą zawsze związane z leczeniem, w tym z badaniami klinicznymi, a kwestie regulacyjne wydają się pozostawać na nie bez wpływu.

Ankietowani wskazywali, że pacjenci niejednokrotnie sygnalizowali brak przekonania o korzyściach dla pacjenta z udziału w badaniu klinicznym i obawy związane z zastosowaniem leku, co do którego istnieje niepewność skuteczności i bezpieczeństwa. Element niepewności jest nierozzerwalnie związany z badaniami klinicznymi i z pewnością niemożliwa jest całkowita eliminacja wątpliwości potencjalnych uczestników badania. Wydaje się jednak, że wpływ na zmniejszenie tych obaw może mieć właściwa, przejrzysta i odpowiednia dla pacjenta informacja udzielona pacjentowi, w miarę możliwości zawarta w formularzu świadomej zgody.

Pediatrzy i neonatolodzy wskazywali, że rekrutacja pacjenta do badania klinicznego musi być w wielu przypadkach dokonana bezpośrednio po urodzeniu, oraz że nie zawsze możliwe jest uzyskanie takiej zgody przed narodzinami dziecka. Okoliczność ta może mieć wpływ na liczebność pacjentów zrekrutowanych do badania. Wskazywano, że w neonatologii czas na uzyskanie zgody przed włączeniem pacjenta bywa zbyt krótki, aby pacjent lub jego rodzice bądź opiekunowie prawni w pełni zrozumieli istotę badania. Warte odnotowania są uwagi, dotyczące kompetencji i doświadczenia lekarzy zaangażowanych w proces uzyskiwania świadomej zgody. Wynika z nich, że udzielanie informacji dotyczących badania klinicznego rodzicom wymaga znacznych umiejętności interpersonalnych. Lekarze wskazywali na wpływ

kwestii kadrowych tj. braku wystarczającej liczby lekarzy na faktyczną możliwość udzielenia pełnej i wyczerpującej informacji potencjalnemu uczestnikowi badań lub jego opiekunom prawnym. Ankietowani wskazywali nadto, że wy tłumaczenie celowości klinicznych badań naukowych wymaga dużej wiedzy, empatii i umiejętności komunikowania się, wobec czego powinien to robić doświadczony specjalista. Jednocześnie, występujący niejednokrotnie np. w neonatologii, krótki przedział czasowy na uzyskanie zgody na udział w badaniu klinicznym, wymusza realizację przez każdego lekarza także lekarzy młodych i niedoświadczonych. Część uwag wskazywała na to, że w rzeczywistości pacjenci nie otrzymują informacji o udziale w badaniu, badania prowadzi się bez uzyskiwania zgody pacjenta, a proces uzyskania świadomej zgody nie następuje z trudności, „*bo pacjent był bardzo powierzchownie informowany*”.

W świetle założeń poczynionych przy przystąpieniu do badań, zgodnie z którymi przepisy regulujące uzyskanie świadomej zgody ocenione były jako skomplikowane i niełatwe w stosowaniu, pewnym zaskoczeniem była odpowiedź ankietowanych na pytania dotyczące tego, czy dla ankietowanych jasne są przepisy prawne regulujące uzyskanie świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym oraz przepisy prawne regulujące uzyskanie takiej zgody w przypadku szczególnych grup pacjentów. Przez większość ankietowanych określone były jako jasne, przy czym odsetek ten był nieco wyższy w odniesieniu do przepisów ogólnych. Uwagi do powyższych pytań obejmowały informację, że przepisy są jasne, ale wymagają bardzo wnikliwego zapoznania się, oraz że procesem uzyskiwania świadomej zgody powinien zajmować się doświadczony specjalista, a realia szpitalne powodują, że niejednokrotnie zajmują się tym lekarze nie posiadający jeszcze odpowiedniego doświadczenia i umiejętności interpersonalnych.

Wyniki badania interesująco korespondują z wynikami ankiety dotyczącej opinii pacjentów na temat modelu paternalistycznego w relacji lekarz–pacjent. Badania ankietowe zostały przeprowadzone przez K. Wrońskiego i in. w 2009 r. na próbie 500 pacjentów, przebywających w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu im. dr Mikołaja Pirogowa w Łodzi. W przeprowadzonej ankiecie 57,0% respondentów uznało, że informacje o ich stanie zdrowia, rozpoznaniu, proponowanych i możliwych metodach diagnostycznych i leczniczych, były przekazane przez lekarzy w sposób prosty i zrozumiały. Innego zdania było 18,8% badanych, a 24,2% respondentów

stwierdziło, że zrozumiało tylko część przekazywanych im przez lekarzy informacji [223].

Umowy o badanie kliniczne podpisało 41 % ankietowanych, a funkcję głównego badacza pełniło 31% ankietowanych. Wydaje się, że osoby, które nie pełniły funkcji głównego badacza, mogły podpisywać umowy dotyczące ich udziału w badaniu, jako współbadacze. W większości przypadków zawierane były umowy trójstronne (ponad 50% umów), ale zawieranie dwóch umów dwustronnych było również dość często praktykowane (ponad 25% umów). Część ankietowanych wskazywała, że umowy zawiera często i dotyczą one różnych badań. Ankietowani wskazywali, że umowy dwustronne są korzystniejsze dla badacza ze względów finansowych, a nadto są one szybciej zawierane, a negocjacje są stosunkowo proste. Powtarzały się informacje, że negocjacje umów trójstronnych są bardzo długotrwałe, przy czym w ocenie ankietowanych służby administracyjne szpitali powodują znaczne przedłużenie procedury zawierania umowy. Nieco bardziej korzystnie oceniana była przez badaczy procedura zawierania umów trójstronnych przy udziale uniwersytetów. Umowy trójstronne zapewniają znaczną transparentność rozliczenia badania i podziału obowiązków stron umowy. W konsekwencji, umowy trójstronne zwiększają bezpieczeństwo prawne stron. Jednocześnie znany jest problem długotrwałych negocjacji takich umów z administracją szpitali, na który zwracają uwagę zarówno badacze, jak i firmy farmaceutyczne. Wskazuje się, że główną przyczyną takiego stanu rzeczy jest brak efektywnej i sprawnie działającej jednostki koordynującej procesy administracyjne w ośrodkach badawczych (głównie publicznych Zakładach Opieki Zdrowotnej) [224]. Należy zauważyć, że w wielu podmiotach leczniczych powołano specjalne komórki organizacyjne, zajmujące się organizacją badania klinicznego w ośrodku. Zespół komórki organizacyjnej składa się najczęściej z następujących specjalistów: ds. negocjacji umów, ds. negocjacji budżetu, ds. rozliczenia badania klinicznego, ds. koordynowania badania klinicznego (tzw. koordynator badań klinicznych) [225].

Postulowanym rozwiązaniem problemu długotrwałych negocjacji umów o badania kliniczne jest zawieranie przez sponsorów z ośrodkami medycznymi tzw. umów ramowych, w których określone są najbardziej delikatne kwestie oraz wyceniane są stałe procedury medyczne, których każdorazowe omawianie mogłoby wydłużać proces negocjacji [225]. Wydaje się, że następuje pewna poprawa w zakresie

sprawności negocjowania umów o badania kliniczne, przy czym jest ona bardziej zauważalna w dużych ośrodkach. Wydaje się, że dla usprawnienia negocjacji umów o badania kliniczne, wystarczające są działania organizacyjne ze strony szpitali natomiast nie są do tego niezbędne zmiany prawne.

Ankietowani wskazali nadto, że zauważalne jest odejście od umów dwustronnych, które częściej były zawierane w przeszłości na rzecz umów trójstronnych. Ankietowani w większości nie mieli wpływu na treść umowy. Umowy były w większości przypadków w języku polskim, w języku polskim sporządzany był również protokół badania. Spośród ankietowanych, 5 osób zgłosiło problemy, które wiązały się z dokumentacją badania w języku obcym, nie podając jednak przykładów takich problemów. Stosowanym językiem obcym był język angielski. W świetle wyników ankiety wydaje się, że dokumenty badania klinicznego w języku angielskim nie stanowią istotnej przeszkody w prowadzeniu badań.

## **2. Podsumowanie wyników badań w zakresie stosowania produktów leczniczych *off-label***

Leki *off-label* stosuje ponad 68% ankietowanych, przy czym zastosowanie pozarejestrowane leków ma miejsce zarówno w praktyce szpitalnej, jak i ambulatoryjnej. Produkty lecznicze poza wskazaniami rejestracyjnymi stosowane są przez lekarzy wszystkich badanych specjalizacji z wyjątkiem patomorfologii. Brak zastosowania leków *off-label* w tej specjalizacji jest oczywistą konsekwencją jej specyfiki, która obejmuje diagnostykę, a nie leczenie pacjenta.

Leki *off-label* stosowane są w przez połowę ankietowanych onkologów klinicznych, 95% ankietowanych pediatrów, wszystkich ankietowanych diabetologów i specjalistów chorób wewnętrznych, wszystkich ankietowanych neurologów, 83% ankietowanych neonatologów, 70% ankietowanych ginekologów oraz 60% ankietowanych kardiologów. Wyniki te nie mogą być traktowane jako reprezentatywne dla danych specjalizacji z uwagi na małą próbę badanych lekarzy danych specjalizacji, potwierdzają jednak, że leki *off-label* są powszechnie stosowane w badanej grupie.

Leki stosowane były poza wskazaniami rejestracyjnymi w leczeniu pacjentów małoletnich, w szczególności w zakresie dawki. W neonatologii większość produktów stosowana jest poza wskazaniami rejestracyjnymi. Jednocześnie, również wśród



pediatrów, wyrażone było stanowisko, że zastosowanie *off-label* jest w pediatrii wykluczone, przy czym uwaga ta pochodziła od lekarza praktykującego wyłącznie w praktyce ambulatoryjnej. Wydaje się, że forma wykonywanej praktyki ma wpływ na stosowane leczenie.

Z ankiety wynika, że w wielu przypadkach pacjenci nie są informowani o każdym zastosowaniu produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi. Jednocześnie, zgłoszone przez ankietowanych uwagi wskazują, że jest przekonanych o istnieniu obowiązku przekazywania informacji na temat leczenia produktami leczniczymi poza wskazaniami rejestracyjnymi, lecz w praktyce nie informuje się pacjentów o każdorazowym zastosowaniu leku *off-label*. Odstępstwa od informowania dotyczą często pacjentów małych – takie odstępstwa sygnalizowali zwłaszcza lekarze psychiatry.

Wyniki ankiety w zakresie przeciwwskazań do informowania pacjenta o zastosowaniu leku *off-label* wskazują, że brak udzielania informacji nie jest dowolnym pozbawieniem pacjenta informacji, a konsekwencją przekonania, że nieprzekazanie pełnych informacji jest korzystne dla pacjenta lub jest konsekwencją działania pod presją czasu lub stanu pacjenta. Lekarze wskazywali, że w niektórych przypadkach zachodzą przeciwwskazania w informowaniu o pozarestryjnym stosowaniu produktów leczniczych, takie jak w szczególności obawa przed wzbudzeniem lęku pacjenta lub opiekunów prawnych pacjenta. Podnoszona była także niemożliwość poinformowania pacjentów z uwagi na ich stan fizyczny, uniemożliwiający prawidłowy kontakt (np. brak przytomności oraz pilność podjęcia leczenia z uwagi na stan zdrowia pacjenta).

W przypadkach, w których zgoda pacjenta na zastosowanie leków *off-label* była udzielana, często nie zachowywano formy pisemnej, pomimo wiedzy ankietowanych, że powinna być udzielana na piśmie.

Wśród uwag zgłoszonych do tego pytania wskazano, że w niektórych szpitalach część informacji o powszechnie stosowanych lekach *off-label* jest umieszczana w standardowych zgodach pacjenta. Ten sposób uzyskiwania zgody na leczenie produktami leczniczymi poza wskazaniami rejestracyjnymi stanowi bardzo interesującą koncepcję i mógłby dać asumpt do ewentualnych zmian, zmierzających do bardziej powszechnego informowania pacjentów o stosowaniu leków poza wskazaniami rejestrowymi, przy jednoczesnym stosunkowo niewielkim obciążeniu

lekarzy. Należy jednak zauważyć, że w doktrynie krytykowana jest tzw. zgoda blankietowa tzn. zgoda składana w momencie przyjęcia do szpitala. Wskazuje się, że zgoda blankietowa nie spełnia warunku konkretyzacji i objaśnienia, gdyż zazwyczaj w momencie rejestracji do szpitala, nie jest możliwe ustalenie rodzaju leczenia, bez przeprowadzenia badań wstępnych, pozwalających na ostateczne postawienie diagnozy i określenie dalszego sposobu leczenia [49]. Zgoda blankietowa była także oceniona krytycznie w orzecznictwie [226]. W stanach faktycznych obu powołanych wyroków oceniana była zgoda na zabieg i nieprzekazanie wystarczającej informacji pacjentowi. Sądy wskazały, że sama aprobata pacjenta dokonania zabiegu, uzyskana w sytuacji braku uprzedniego udzielenia mu przystępnej informacji, nie może być traktowana jako zgoda. W mojej ocenie, sytuacja dotycząca leków *off-label* stosowanych rutynowo, w praktyce powinna być jednak oceniana odmiennie. Po pierwsze, już w momencie przyjęcia pacjenta do szpitala wiadomo, że będzie on leczony lekami stosowanymi poza wskazaniami rejestrowymi. Po drugie, zastosowanie leków *off-label* jest niejednokrotnie jedyną formą leczenia. Po trzecie, pilność zastosowania leku może uniemożliwiać przekazanie wymaganych informacji. W takich sytuacjach, wydaje się, że przekazanie pacjentowi informacji w chwili przyjęcia do szpitala w postaci druku zgody, zaspokaja prawo pacjenta do informacji w stopniu wystarczającym. Należy bowiem pamiętać, że po przekazaniu informacji pisemnej, pacjent ma, wynikające z ustawy, prawo do rozmowy z lekarzem i wyjaśnienia niejasnych kwestii. W świetle wyników ankiety, stosowanie leków *off-label* ma niejednokrotnie miejsce bez poinformowania pacjenta, a odstępianie od informacji jest uzasadnione przyczynami obiektywnymi. Wydaje się, że w odniesieniu do leków *off-label*, stosowanych rutynowo w praktyce, przekazanie informacji w formie przystępnie sformułowanej w ramach druku przekazywanego pacjentowi przy przyjęciu do szpitala jest rozwiązaniem poprawiającym sytuację pacjentów i możliwym do praktycznego zastosowania.

Nadto należy zauważyć, że norma przewidująca obowiązek uzyskania zgody pacjenta przed podjęciem interwencji medycznej, nie ma charakteru absolutnego, a odnoszą się do niej wyjątki, takie jak krytyczna sytuacja pacjenta, niskie ryzyko interwencji czy też zrzeczenie się przez pacjenta do pełnej informacji [227]. T. L. Beauchamp, J. F. Childress wskazują, że powyższą normę trzeba oczywiście poddać dalszej interpretacji i uszczegółowieniu celem wyjaśnienia znaczenia wyrażen

„świadoma zgoda”, „stan krytyczny”, „zrzeczenie się prawa”, „zbyt ryzykowna”. Wskazano nadto, że teoretycznie możliwe jest nadanie normie regulującej uzyskanie zgody charakteru absolutnego, po wymienieniu wszystkich uprawnionych wyjątków [227]. W mojej ocenie, praktycznie uzasadnione jest przyjęcie, że rutynowe stosowanie konkretnych leków *off-label* może być potraktowane jako wyjątek, dopuszczający uzyskanie zgody blankietowej.

Badaniem ankietowym objęta była kwestia czy lekarze zasięgają opinii komisji bioetycznych na zastosowanie leków *off-label*. Jedynie 16% ankietowanych udzieliło odpowiedzi twierdzącej. Lekarze wskazywali, że pilność podejmowania leczenia *off-label* niejednokrotnie wyklucza możliwość zasięgnięcia opinii komisji bioetycznej. Ankietowani postulowali interwencję ustawodawczą w tym zakresie, wskazując na potrzebę jednoznacznej regulacji prawnej, dotyczącej uzyskiwania opinii komisji bioetycznej.

Informacje dotyczące leczenia przy użyciu produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi uzyskane zostały także od komisji bioetycznych. Z informacji tych wynika, że komisje bioetyczne wydają stosunkowo niewiele uchwał opiniujących zastosowanie produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi. Jakkolwiek informacji udzieliły zaledwie trzy komisje bioetyczne, może to wskazywać na potrzebę działań zmierzających do zwiększenia aktywności komisji m.in. w zakresie pozarejestrowego stosowania produktów leczniczych.

### **3. Znajomość przepisów dotyczących badań klinicznych oraz pozarejestrowego zastosowania produktów leczniczych wśród lekarzy**

Ankietowani mieli trudności w rozróżnieniu pomiędzy zakresami pojęć „*badania naukowego z udziałem pacjentów*”, „*badania klinicznego*”, „*badania sponsorowanego przez firmę farmaceutyczną*” oraz „*badania niekomercyjnego*”. Trudności te były sygnalizowane w czasie zbierania ankiet oraz w uwagach do ankiet, w których podnoszono brak znajomości definicji badania klinicznego. W celu ułatwienia zasięgnięcia opinii komisji bioetycznych, komisja stosuje formularze wniosków. Zgodnie z informacjami komisji bioetycznej, przez „*badania naukowe*” należy rozumieć wszystkie badania inwazyjne, prowadzone na pacjentach lub ochotnikach: eksperymenty medyczne (w tym eksperymenty lecznicze i badawcze), badania kliniczne komercyjne i niekomercyjne oraz prace badawcze, obejmujące tzw.

badania nieinterwencyjne, wykonywane w ramach jedno- lub wielośrodkowych grantów, finansowanych m.in. przez NCBiR, NCN – w celu uniknięcia nieuprawnionego naruszenia tajemnicy lekarskiej lub wprowadzenia protokołu, który zmienia postępowanie medyczne. Informacje komisji bioetycznej były wskazywane przez niektórych ankietowanych jako pomocne źródło wiedzy, dotyczące rozumienia pojęć badania naukowego i badania klinicznego.

Przepisy dotyczące regulacji świadomej zgody były jasne dla większości ankietowanych. Sygnalizowane problemy z uzyskiwaniem świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu klinicznym miały związek z formularzem świadomej zgody oraz ze stanem zdrowia pacjenta, utrudniającym jej uzyskanie. Nadto trudności wynikały z immanentnie związanych z badaniami klinicznymi obawami pacjentów, dotyczącymi leczenia preparatami, których skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały jednoznacznie potwierdzone. Reasumując, należy wskazać, że trudności w uzyskiwaniu zgody pacjenta nie są bezpośrednio związane z niezajomością przepisów prawnych, wpływ niejasnych regulacji prawnych oddziałuje jedynie pośrednio, poprzez treść formularza. Istotne są uwagi doświadczonych klinicystów, którzy wskazywali na konieczność czasochłonnego zapoznawania się z regulacjami prawnymi, dotyczącymi badań klinicznych oraz na potrzebę angażowania do uzyskiwania świadomej zgody lekarzy z dużym doświadczeniem, wykazujących się zarówno wiedzą jak i empatią wobec pacjenta.

Ankietowani, którzy podpisywali umowy o badania kliniczne, z reguły nie mieli wpływu na ich treść. Spośród ankietowanych, jedna osoba brała udział w negocjowaniu licznych umów o badania kliniczne i wskazywała ona, że przepisy są trudne. Wydaje się, że większość lekarzy, nawet zaangażowanych w prowadzenie badań klinicznych, nie ma praktycznej potrzeby poznawania regulacji prawnych dotyczących umów klinicznych, ponieważ ich negocjowaniem zajmują się nieliczni lekarze. Dla większości lekarzy zaangażowanych, wystarczająca jest znajomość przepisów dotyczących świadomej zgody. Pozostałe przepisy powinny być lekarzom znane o tyle o ile mają wpływ na ich bezpieczeństwo prawne, tj. np. kwestie ubezpieczenia.

Kwalifikacja przypadków użycia leku *off-label*, jako eksperymentu leczniczego nie jest prosta, a w doktrynie prezentowane są rozbieżności w tym zakresie. Pozarejestacyjne zastosowanie produktów leczniczych może być

kwalifikowane jako eksperyment leczniczy. Eksperymentem leczniczym, zgodnie z art. 21 ust. 2 ZawLekU, jest wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych, w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby leczonej. Szeroka definicja eksperymentu leczniczego powoduje, że zależnie od interpretacji wszystkie przypadki zastosowania leków *off-label* lub tylko ich część należy kwalifikować jako eksperymenty lecznicze.

Należy zauważyć, że w pełni poprawna jest zaproponowana przez Radę Przejrzystości kwalifikacja wszelkich przypadków pozarejestrowego zastosowania leków jako eksperymentów leczniczych. W praktyce jednak taka kwalifikacja jest mało przydatna i może utrudniać lub opóźniać stosowanie leczenia przy użyciu leków *off-label*, zwłaszcza w świetle wymogu, wynikającego z art. 29 ust. 1 ZawLekU, zgodnie z którym eksperyment medyczny może być przeprowadzony wyłącznie po wyrażeniu pozytywnej opinii o projekcie przez niezależną komisję bioetyczną.

Badania wskazały, że jedynie w bardzo nielicznych przypadkach uzyskiwana jest opinia komisji bioetycznej na zastosowanie leku poza wskazaniami rejestracyjnymi. Lekarze mają różną wiedzę dotyczącą konieczności zasięgnięcia opinii, część z nich wskazuje bowiem, że nie zasięga opinii mimo świadomości istnienia takiego obowiązku, a część powołuje się na brak podstawy prawnej do zasięgnięcia opinii komisji bioetycznej w przypadku stosowania leków *off-label*.

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu zamieściła na stronie internetowej wnioski o wyrażenie zgody na zastosowanie leku poza wskazaniami [228]. Komisja dokonała w ten sposób jednoznacznego wyodrębnienia zastosowania leku *off-label* od innych eksperymentów medycznych, zakwalifikowanych jako „*badania naukowe*”. Jednocześnie liczba wniosków, dotyczących zastosowania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi, składanych do komisji bioetycznej przy UMP, była znacząco wyższa niż w przypadku innych komisji bioetycznych, które udzieliły informacji. Wydaje się, że może to wskazywać na istotną rolę komisji bioetycznych w kształtowaniu praktyki lekarzy oraz dawać asumpt do zmian organizacyjnych lub prawnych promujących rolę komisji bioetycznych i ujednociających ich sposób działania na terenie kraju.

#### 4. Stosunek lekarzy do pacjentów w świetle wyników ankiety

Badanie ujawniło różne podejścia lekarzy do obowiązku udzielania pacjentowi informacji, dotyczących udziału w badaniach klinicznych oraz w zakresie zastosowania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz do kwestii zgody na udział w obu procedurach. Odpowiedzi ankietowanych, a zwłaszcza uwagi zgłoszone do ankiet, okazały się na tyle interesujące, aby dokonać propozycji kwalifikacji dominującego modelu relacji lekarza z pacjentami, przy rozważeniu modelu partnerskiego i paternalistycznego.

Należy zauważyć, że aksjologiczne podstawy statusu prawnego pacjenta w prawie polskim, oparte są na zasadzie poszanowania autonomii pacjenta, a tylko w wyjątkowych przypadkach związanych z osobą pacjenta, dopuszczalne jest podjęcie działań stanowiących odstępstwo od zasady poszanowania autonomii pacjenta, które mają na celu dobro pacjenta [49].

W literaturze przedmiotu paternalizm rozumiany jest jako celowa ingerencja jednej osoby w preferencje innej osoby ze względu na dobro tej ostatniej [49]. Model paternalistyczny w medycynie charakteryzuje się autorytarnym podejściem lekarza do pacjenta. To lekarz podejmuje decyzje o wyborze sposobu leczenia, przy czym zdanie pacjenta w procesie podejmowania decyzji jest marginalizowane [229]. W modelu tym relacja lekarza z pacjentem oparta jest na założeniu, że doświadczenie zawodowe i kliniczna wiedza medyczna są adekwatne dla bezpieczeństwa pacjenta, relacji z lekarzem oraz pożądanego efektu leczenia [229]. Paternalizm w medycynie jest krytykowany za autorytarne podejście do pacjenta, które wyklucza partnerstwo między lekarzem a pacjentem i w konsekwencji uniemożliwia świadome uczestnictwo pacjenta w terapii [230].

W XXI w. za obowiązujący w relacji lekarza z pacjentem uznaje się model partnerski, w którym pacjent zachowuje dużą autonomię, sposób leczenia wskazywany przez lekarza jest propozycją, a pacjent samodzielnie podejmuje decyzję co do zaproponowanej terapii. Nie oznacza to całkowitego zanegowania paternalizmu, który uznaje się za dozwolony w niektórych przypadkach. W literaturze przedmiotu, paternalizm dzieli się na paternalizm „mocny”, w którym lekarz nie jest zobligowany do respektowania decyzji pacjenta, który ma zdolność do decydowania o sobie, nie jest w ogóle brana pod uwagę przez lekarza przy dalszym leczeniu chorego oraz paternalizm „słaby”, w którym lekarz może postąpić wbrew woli chorego, ale tylko z

określonych przyczyn, w tym z uwagi na utratę przez chorego zdolności decydowania o swoim zdrowiu i życiu (np.: z powodu choroby psychicznej czy depresji) [223].

Należy zauważyć, że model paternalistyczny nie jest akceptowany przez pacjentów. Warto tu przytoczyć badania dotyczące modelu komunikacji w relacjach lekarz–pacjent przeprowadzone przez grupę badaczy z Łodzi, w 2015 r. W przeprowadzonym w 2009 r. badaniu 92,8% pacjentów uznało, że lekarze nie powinni stosować w relacjach z nimi modelu paternalistycznego. Stosowanie modelu paternalistycznego dopuszczało 3% pacjentów, a 4,2% nie wyraziło zdania w tej kwestii [223].

Wydaje się, że wyniki badania ankietowego ujawniły stosowanie przez większość lekarzy tzw. modelu paternalistycznego słabego. Ankietowani respektowali prawo pacjenta do informacji, wskazywali jednak na potrzebę ograniczania informacji lub wręcz nieudzielania informacji z uwagi na stan pacjenta, dotyczyło to zwłaszcza – ale nie wyłącznie – małoletnich pacjentów psychiatrycznych. Prawo pacjenta do informacji było znacznie bardziej respektowane w przypadku badań klinicznych niż przypadku pozarejestrowego stosowania leków. Lekarze stosunkowo często wskazywali na przeciwwskazania do uzyskiwania zgody na każdorazowe zastosowanie leczenia *off-label*.

Współczesna medycyna jest w stanie przedłużać bądź podtrzymywać życie znacznie dłużej niż jeszcze kilkadziesiąt lat temu. Nadto, użycie niektórych urządzeń medycznych (np. respirator) lub środków farmaceutycznych (np. stosowanych w onkologii), mocno zakłóca zdolności korzystających z nich pacjentów do podejmowania decyzji. W konsekwencji, w literaturze przedmiotu pojawiła się kontrowersyjna teza, że niekompetencja pacjenta do podejmowania decyzji nie jest problemem wąskich grup, ale jest stanem powszechnym [227]. Wyniki ankiety potwierdziły, że niejednokrotnie odstępianie od informowania pacjenta oraz uzyskania zgody na leczenie przy użyciu produktów leczniczych jest konsekwencją niekompetencji pacjenta, wynikającej z takiego stanu. Należy przy tym zauważyć, że odstępianie od informowania pacjenta, ograniczenie informacji lub odstępianie od uzyskania zgody we wszystkich przypadkach motywowane było stanem pacjenta i dobrem leczenia.

## **5. Ocena funkcjonowania obowiązujących regulacji prawnych oraz potrzeby zmian legislacyjnych w zakresie badań klinicznych**

Analiza przepisów prawnych oraz praktyki działania w placówkach medycznych w zakresie badań klinicznych oraz pozarejestrowego stosowania produktów leczniczych pozwala na sformułowanie wniosków odnoszących się do obu badanych instytucji. W zakresie badań klinicznych regulacje prawne są rozumiane przez lekarzy w stopniu, który umożliwia ich uczestnictwo w badaniach klinicznych z zachowaniem własnego bezpieczeństwa prawnego. Stosunkowo niewielu lekarzy jest zaangażowanych w negocjowanie umów dotyczących badań klinicznych, przy czym osoby te mają świadomość złożoności regulacji prawnych.

Kwestią powodującą pewne trudności w prowadzeniu badań klinicznych jest kwestia świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu. Trudności te wiążą się w szczególności z warunkującym prawidłowość udzielenia świadomej zgody obowiązkiem udzielenia pacjentowi wyczerpujących informacji dotyczących badania. Wydaje się, że znaczna część problemów związanych z uzyskiwaniem świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu klinicznym mogłaby zostać wyeliminowana poprzez uproszczenie formularza. Stosowane w formularzach opisy są nadmiernie szczegółowe, dokumenty pisane są hermetycznym językiem prawniczym. Niejasność formularzy świadomej zgody może powodować wątpliwości co do realizacji prawa uczestnika badania do uzyskania pełnej informacji. Nawet jeżeli konieczne do przekazania informacje byłyby zawarte w formularzu to przy pewnym poziomie skomplikowania sposobu ich prezentacji, ich przyswojenie przez potencjalnego uczestnika badań może być niemożliwe lub nadmiernie utrudnione. Celowe wydaje się wprowadzenie pewnej personalizacji formularzy świadomej zgody i dostosowanie ich do możliwości poznawczych potencjalnego uczestnika badań, wprowadzenie pomocy wizualnych oraz stosowanie informacji zwrotnej pozwalającej na sprawdzenie zrozumienia tekstu i ocenę przez badacza czy pacjent świadomie wyraził zgodę na udział w badaniu. Warto również wykorzystać narzędzia umożliwiające weryfikację przyswojenia przez uczestnika badań informacji przekazanych w procesie uzyskiwania świadomej zgody w postaci eConsent, czyli elektronicznego formularza świadomej zgody.

Większość zmian w zakresie formularzy może być wprowadzona bez zmian regulacji prawnych. Dopuszczenie formuły eConsent wymagałoby jednak ingerencji



ustawodawcy, ponieważ art. 37f FarmPr., wymaga, aby wyrażenie świadomej zgody było dokonane na piśmie, co, *de lege lata*, ogranicza możliwość wykorzystania formularza elektronicznego eConsent jako jedynej formy uzyskania zgody. Do czasu ewentualnych zmian legislacyjnych w tym zakresie elektroniczne formularze świadomej zgody mogą być stosowane jedynie pomocniczo.

Kwestią wymagającą, w mojej ocenie, zmian legislacyjnych jest zagadnienie dotyczące zasad odpowiedzialności oraz ubezpieczenia w zakresie odpowiedzialności za szkody wyrządzone w związku z badaniem klinicznym jego uczestnikom. Obecna regulacja prawna w zakresie ubezpieczenia badań klinicznych i oparcie odpowiedzialności za szkody wyrządzone uczestnikom badań klinicznych na podstawie winy jest powszechnie krytykowana w doktrynie [135]. Oparcie odpowiedzialności badacza i sponsora na zasadzie winy powoduje, że poszkodowany uczestnik badania zobowiązany jest do wykazania szkody, związku przyczynowego między szkodą a działaniem lub zaniechaniem sprawcy szkody oraz winy. W konsekwencji ochrona ubezpieczeniowa nie obejmuje szkód wyrządzonych uczestnikowi badania w związku z prawidłowo przeprowadzonym badaniem klinicznym. W aktualnym stanie prawnym ubezpieczonym jest sponsor i badacz a nie uczestnik badania klinicznego. W doktrynie postuluje się, aby ubezpieczonym był bezpośrednio uczestnik badania klinicznego [83]. Taki sposób ubezpieczenia mógłby ułatwić dochodzenie roszczeń przez poszkodowanych.

Oparcie odpowiedzialności odszkodowawczej na zasadzie winy powoduje istotne utrudnienia w dochodzeniu roszczeń odszkodowawczych. Jedną z przeszkód są istotne problemy dowodowe w tym zakresie. Najbardziej istotna jest jednak okoliczność, że przyjęcie zasady winy jako przesłanki odpowiedzialności powoduje, że ubezpieczyciel będzie wolny od odpowiedzialności, jeśli szkoda powstała w związku z prawidłowo prowadzonymi badaniami, zgodnymi z protokołem [231]. Również dotychczasowe orzecznictwo wskazuje na to, że zasada winy jest istotną przeszkodą w dochodzeniu odszkodowania za szkody wyrządzone uczestnikom badania klinicznego. W uzasadnieniach do wyroków sądy powoływały się na prawidłowy proces udzielenia przez pacjentów świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym oraz związane z tym ryzyko jako przesłanki oddalenia powództwa.

Obecne unormowanie, zgodnie z którym dochodzenie przez pacjenta odszkodowania za szkody związane z uczestnictwem w badaniu klinicznym wymaga

udowodnienia szkody, istnienia winy badacza lub sponsora oraz związku przyczynowego trudno uznać za aksjologicznie uzasadnione. Wskutek decyzji o udziale w badaniach klinicznych pacjenci dokonują pewnego narażenia swojego zdrowia. W ramach badania klinicznego mogą być leczeni przy użyciu preparatu nie w pełni zbadanego, mogą również bez swojej wiedzy przyjmować w toku badania np. placebo i wobec tego nie podlegać leczeniu. Kwestia etycznej dopuszczalności podjęcia przez pacjenta takiego ryzyka została już rozstrzygnięta. Przyjęcie niedopuszczalności takiego ryzyka prowadziłyby bowiem do zamknięcia możliwości prowadzenia badań klinicznych. Nie budzi jednak wątpliwości, że pacjenci podejmują ryzykowne decyzje motywowani najczęściej chęcią zapewnienia sobie dostępu do najbardziej nowoczesnych metod leczenia. Innymi słowy, pacjent podejmuje decyzje ryzykowne dla swojego zdrowia, aby zapewnić sobie najnowocześniejsze, ale jeszcze w pełni bezpiecznych warunkach niedostępne leczenie. Jednocześnie, zwłaszcza w badaniach sponsorowanych, sponsor odnosi w związku z udziałem pacjenta w badaniu określone korzyści. Rozkład ryzyka i korzyści powoduje mojej ocenie, że pacjentowi powinny być przyznana daleko idąca ochrona prawna na wypadek szkody, co uzasadnia oparcie odpowiedzialności za szkody wyrządzone związku z badaniem klinicznym na zasadzie ryzyka, będącej najsurowszym rodzajem odpowiedzialności odszkodowawczej.

Przesłanką i jednocześnie granicą odpowiedzialności jest adekwatny związek przyczynowy. Odpowiedzialność odszkodowawcza na zasadzie ryzyka obejmuje zatem każdą szkodę pozostającą w związku przyczynowym ze zdarzeniem sprawczym, z którym ustawa wiąże odpowiedzialność na zasadzie ryzyka, chyba że w danym stanie faktycznym występują wskazane w ustawie okoliczności egzoneracyjne [160].

Należy zauważyć, że rozporządzenie 536/2014 pozostawia państwu członkowskim daleko idącą swobodę co do uregulowania zasady sponsora i badacza tej odpowiedzialności. Możliwe jest zatem wprowadzenie do prawa polskiego odpowiedzialności oderwanej od winy [231]. Takie założenie przyjęto w projekcie ustawy – Prawo badań klinicznych produktów leczniczych i produktów leczniczych weterynaryjnych z 18 kwietnia 2011 r. [232] W uzasadnieniu do projektu wskazano, że regulacje zawarte w art. 37b ust. 3 FarmPr. oraz w rozporządzeniu Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia

odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora „praktycznie uniemożliwiają uczestnikom badań klinicznych dochodzenie odszkodowania od podmiotów prowadzących badania, gdyż ich odpowiedzialność w chwili obecnej jest oparta na zasadzie winy. Funkcjonujący system ubezpieczeń uczestników badań klinicznych nie zapewnia im należytej ochrony. Dlatego też zakłada się stworzenie systemu odpowiedzialności opartego za zasadzie ryzyka i zmianę zasad ubezpieczania badań klinicznych”. Projekt ustawy – Prawo badań klinicznych produktów leczniczych i produktów leczniczych weterynaryjnych z 18 kwietnia 2011 r., w art. 103 przewidywał, że „za szkody wyrządzone uczestnikowi badania klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego odpowiada sponsor. Odpowiedzialność sponsora jest odpowiedzialnością opartą na zasadzie ryzyka”. Projekt ten nie wszedł w życie natomiast przyjętą w nim regulację odpowiedzialności za szkody wyrządzone uczestnikowi badania klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego oceniam jako optymalną.

Wydaje się jednak, że zmiany prawne zmierzają w innym kierunku. Zgodnie z komunikatem Agencji Badań Medycznych projekt ustawy o badaniach klinicznych przewiduje oparcie systemu ubezpieczeń na dwóch filarach. Pierwszy filar ma stanowić Fundusz Ochrony Uczestników Badań Klinicznych, funkcjonujący przy Agencji Badań Medycznych. Fundusz miałby wypłacać odszkodowania pacjentowi, który doznał uszczerbku na zdrowiu w wyniku badania klinicznego, niezależnie od tego czy powstanie szkody było zawinione. Fundusz ma być finansowany ze składek sponsorów badań. Drugim filarem projektowanego systemu ubezpieczeń pacjenta, według powołanego projektu ustawy ma być ubezpieczenie odpowiedzialności cywilnej. Z przedstawionego komunikatu wynika założenie pewnego dualizmu w zakresie odpowiedzialności odszkodowawczej. Do pewnego pułapu wysokości odszkodowania odszkodowanie byłoby wypłacane niezależnie od tego czy szkoda byłaby zawiniona a postępowanie w tym zakresie toczyłoby się przed organem innym niż sąd. Powyżej tego pułapu, poszkodowany dochodziłby odszkodowania przed sądem a odpowiedzialność byłaby oparta na zasadzie winy [80].

Rozwiązanie wprowadzające różne podstawy odpowiedzialności zależnie od kwoty dochodzonego odszkodowania jest znane innym państwom członkowskim. Tytułem przykładu można wskazać, że w Holandii ubezpieczenie uprawnia pacjenta do odszkodowania, w przypadku pogorszenia zdrowia związanego z uczestnictwem w

badaniu, niezależnie od zawinienia, jednakże w przypadku dochodzenia odszkodowania w wysokości wyższej niż suma ubezpieczenia (stanowiąca granicę odpowiedzialności zakładu ubezpieczeń) niezbędne jest wykazanie co najmniej niedbalstwa badacza, sponsora lub szpitala [135]. Rozwiązanie zapewniające wypłatę odszkodowania nawet w przypadku, gdy do szkody doszło w sposób niezawiniony przewiduje prawo francuskie, zgodnie z którym w takich przypadkach ewentualne odszkodowanie wypłaca się z funduszy publicznych, na podstawie wniosku pacjenta [93]. Do wypłaty z funduszu dochodzi w przypadkach, w których badacz lub sponsor wykażą, że nie ponoszą winy za szkodę [93].

Rozwiązanie zaproponowane przez Agencję Badań Medycznych może nie być pozbawione pewnych walorów praktycznych i stanowić krok w kierunku poprawy sytuacji poszkodowanego uczestnika badań klinicznych. Wydaje się jednak, że wiążą się z nim pewne wątpliwości prawne. Otóż, zgodnie z projektem ustawy uzyskanym z Ministerstwa Zdrowia w trybie dostępu do informacji publicznej, w przypadku uszkodzenia ciała lub rozstroju zdrowia bądź śmierci uczestnika badania klinicznego uprawnieni, którymi są uczestnik lub osoby wskazane w ustawie mogą wystąpić z wnioskiem o ustalenie czy uszkodzenie ciała lub rozstrój zdrowia albo śmierć uczestnika badania klinicznego powstała w wyniku jego udziału w badaniu klinicznym, zwanym dalej „wnioskiem o świadczenie”. Już w tym zakresie występują pewne wątpliwości prawne, zarówno co do kręgu osób – innego niż spadkobiercy, jak i co do użytych terminów – w zakresie „wniosku o ustalenie” zwanego dalej „wnioskiem o świadczenie”. Zarówno „świadczenie”, jak i „ustalenie” mają utrwalone znaczenie w języku prawnym i nie powinny być używane zamiennie. Zgodnie z art. 56 projektu ustawy celem postępowania przed komisją jest ustalenie czy szkoda uczestnika badania klinicznego powstała w wyniku uczestniczenia w badaniu klinicznym oraz ustalenie proponowanej wysokości świadczenia w przypadku ustalenia, że szkoda uczestnika powstała w wyniku uczestniczenia w badaniu klinicznym. Komisja wydaje orzeczenie o ustaleniu powstania szkody w wyniku udziału w badaniu klinicznym i propozycją wysokości świadczenia, braku powstania szkody w wyniku udziału w badaniu klinicznym albo braku związku szkody z udziałem w badaniu klinicznym. Orzeczenie Komisji jest uzasadniane. W przypadku ustalenia powstania szkody w związku z udziałem w badaniu klinicznym, Komisja w uzasadnieniu może wskazać, że szkoda powstała z winy badacza lub sponsora. W

terminie 14 dni od dnia doręczenia orzeczenia wraz z uzasadnieniem podmiotowi składającemu wniosek o świadczenie, sponsorowi, badaczowi prowadzącemu badanie kliniczne oraz ubezpieczycielowi przysługuje prawo złożenia do Prezesa Funduszu umotywowanego wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy. Wnioskodawca, w terminie 7 dni od doręczenia orzeczenia otrzymania orzeczenia o ustaleniu powstania szkody w wyniku udziału w badaniu klinicznym i propozycją wysokości świadczenia, składa oświadczenie o przyjęciu albo odrzuceniu świadczenia. Nie jest jasna relacja terminów do złożenia oświadczenia o przyjęciu lub odrzuceniu świadczenia oraz terminu do złożenia wniosku o ponowne rozpoznanie sprawy. Wydaje się, że zamiarem projektodawcy było, aby termin do złożenia oświadczenia o przyjęciu lub odrzuceniu świadczenia rozpoczynał bieg po wyczerpaniu drogi odwoławczej, ale projekt w tym zakresie wymaga doprecyzowania.

Projekt ustawy nie wyjaśnia relacji pomiędzy postępowaniem przed Funduszem Ochrony Uczestników Badań Klinicznych a postępowaniem sądowym, wskazuje jednak, że postępowania przed Funduszem nie wszczyna się, a wszczęte umarza w przypadku, gdy w związku z tym samym badaniem klinicznym i tym samym uczestnikiem badania klinicznego prawomocnie osądzono sprawę o odszkodowanie lub zadośćuczynienie pieniężne albo toczy się postępowanie cywilne w tej sprawie.

Postępowanie przed Funduszem może być korzystne dla uczestników badań. Przede wszystkim umożliwi drogę do uzyskania „świadczenia” również w przypadku szkód niezawinionych i tę zmianę należy ocenić bardzo pozytywnie. Termin rozpoznania wniosku jest bardzo krótki, wynosi zaledwie 4 miesiące, co powoduje, że postępowanie przed Funduszem winno być znacznie szybsze niż postępowanie sądowe. Można mieć wątpliwości czy termin ten będzie dochowywany i czy pozwala na dogłębną weryfikację wniosku.

Maksymalna kwota świadczenia wynosi w przypadku uszkodzenia ciała lub rozstroju zdrowia wynosi 100.000 zł, a w przypadku śmierci uczestnika wynosi 300.000 zł. Analiza orzecznictwa sądów powszechnych powoduje pewne wątpliwości czy słuszne jest przyjęcie niższego limitu świadczenia w przypadkach uszczerbku na zdrowiu niż w przypadku śmierci. Praktyka sądowa wskazuje, że kwoty wypłacane tytułem odszkodowania i zadośćuczynienia w związku z ciężkim uszczerbkiem na zdrowiu przewyższają kwoty wypłacane z tytułu zadośćuczynienia w związku ze śmiercią osoby bliskiej. Z uzasadnienia projektu ustawy wynika, że dokładna

wysokość świadczeń będzie określona w rozporządzeniu ministra właściwego do spraw zdrowia. Samo wprowadzenie limitów wypłacanych kwot należy uznać za dopuszczalne, w związku z tym, że odpowiedzialność jest oderwana od winy. W doktrynie wskazuje się, że w obowiązujących regulacjach odpowiedzialności na zasadzie ryzyka występuje tendencja do wprowadzania limitów odszkodowawczych, która stanowi wyraz dążenia do zrównoważenia odpowiedzialności zaostrzonej co do przesłanek przez ograniczenie ekonomicznego obciążenia dłużnika [233].

Analiza dotychczasowego orzecznictwa sądów powszechnych w zakresie kwot dochodzonego odszkodowania pozwala na sformułowanie wniosku, że kwoty wskazane w rozporządzeniu w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora są adekwatne do zgłaszanych roszczeń i nie zachodzi potrzeba zmian w tym zakresie. Jednocześnie należy zauważyć, że zgodnie z komunikatem Agencji Badań Medycznych projekt ustawy o badaniach klinicznych suma gwarancyjna obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora ma być zmniejszona w stosunku do przepisów obecnych [81]. Jakkolwiek idea oparcia odpowiedzialności za szkody wyrządzone uczestnikom badania klinicznego w związku z badaniem klinicznym na zasadzie ryzyka wydaje mi się optymalnym rozwiązaniem to rozwiązanie przyjęte w projekcie ustawy o badaniach klinicznych jest krokiem w dobrym kierunku. Interesujący będzie dalszy kierunek prac nad projektem, jednakże z uwagi na sytuację epidemiologiczną prace zostały obecnie wstrzymane [234].

Badania ankietowe wykazały, że większość lekarzy uznaje przepisy prawne regulujące uzyskanie świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym oraz przepisy prawne regulujące uzyskanie świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym w przypadku małoletnich lub osób ubezwłasnowolnionych za jasne. Ankieta pozwoliła na zbadanie opinii lekarzy na temat przepisów. Przedmiotem badania nie była jednak rzeczywista znajomość przepisów wśród lekarzy, ale ich opinia na temat stosowania przepisów oraz praktyka ich stosowania. Analiza regulacji prawnych pozwala na przyjęcie, iż przepisy te nie są w rzeczywistości łatwe do stosowania, zwłaszcza w sytuacjach, w których konieczne jest uzyskanie zgody sądu opiekuńczego na udział w badaniu klinicznym.

W literaturze przedmiotu wskazuje się na konieczność wzmocnienia współpracy sponsora badania z właściwym sądem w celu umożliwienia podejmowania

szybkich decyzji przez sąd oraz celowość wyznaczenia jednego sędziego do orzekania w takich sprawach. Jednocześnie postuluje się wprowadzenie obowiązku poinformowania sędziego o celu i zasadach badania klinicznego w stanach nagłych [93]. Polska procedura cywilna nie przewiduje tego rodzaju rozwiązań, pomimo ich znacznych walorów praktycznych. Wydaje się, że badania kliniczne są na tyle specyficzną dziedziną, że należy rozważyć wprowadzenie wyspecjalizowanych sądów w tym zakresie. Nie byłoby to rozwiązanie bez precedensu. Specjalistyczny sąd właściwy do rozpoznawania niektórych spraw z zakresu prawa autorskiego i praw pokrewnych funkcjonował do roku na podstawie rozporządzenia Ministra Sprawiedliwości [136] do 2018 r. Obecnie na mocy nowelizacji kodeksu postępowania cywilnego wprowadzane zostały wyspecjalizowane sądy właściwe w sprawach własności intelektualnej [137]. Wyznaczenie właściwych sądów, a w praktyce zapewne właściwych wydziałów istniejących sądów, pozwoliłoby na szybkie uzyskanie specjalizacji w tym zakresie przez sędziów, a w konsekwencji umożliwiłoby bardzo pilne rozstrzygnięcie. Należy bowiem zauważyć, że w sprawach dotyczących uzyskania zgody zastępczej na udział w badaniach klinicznych czas rozstrzygnięcia stanowi istotny czynnik celowości prowadzenia takiego postępowania.

#### **6. Ocena funkcjonowania obowiązujących regulacji prawnych oraz potrzeby zmian legislacyjnych w zakresie pozarejestrowego stosowania produktów leczniczych**

Leczenie off-label nie jest uregulowane na poziomie unijnym ani krajowym. Pojęcie off label nie zostało zdefiniowane w prawie krajowym. Również w prawie unijnym nie istnieje definicja legalna pozarejestrowego stosowania produktów leczniczych, pomimo, iż definicja taka istnieje w odniesieniu do produktów weterynaryjnych [188]. Brak regulacji prawnej na poziomie unijnym jest zapewne związany z ograniczonymi kompetencjami Unii Europejskiej w zakresie zdrowia publicznego, ponieważ zgodnie z art. 178 Traktatu o funkcjonowaniu unii Europejskiej, materia ta pozostaje w gestii państw członkowskich.

Pomimo braku regulacji prawnych odnoszących się bezpośrednio do leczenia off-label, pozarejestrowe zastosowanie produktów leczniczych nie jest zakazane ani w Polsce, ani w Unii Europejskiej. Trybunał Sprawiedliwości Unii Europejskiej wskazał, że stosowanie off label nie jest zabronione przez prawo Unii Europejskiej, co więcej, nie jest nawet przez nie regulowane. Trybunał wskazał nadto, że nie ma

żadnego przepisu, który zabraniałby lekarzom przepisywania produktów leczniczych we wskazaniach innych aniżeli objętych dopuszczeniem wprowadzenie do obrotu [186]. W zakresie prawa krajowego warte przytoczenia jest stanowisko Sądu Apelacyjnego w Warszawie, który w jednym z orzeczeń wskazał, że decyzja w przedmiocie określenia sposobu dawkowania należy musi uwzględniać indywidualne potrzeby uwarunkowane stanem zdrowia konkretnego pacjenta oraz innymi profesjonalnie ocenianymi okolicznościami a lekarz nie ma obowiązku automatycznego powielenia sposobu dawkowania określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego” [176].

Stanowiska dotyczące leczenia off-label prezentowane w literaturze przedmiotu oraz przez kompetentne organy są rozbieżne. Zgodnie ze stanowiskiem Naczelnej Rady Lekarskiej leczenie off-label, *„jest normalną i codzienną praktyką większości lekarzy, niezbędną dla dobra pacjenta”* [5]. Z kolei Rada Przejrzystości wskazała, że *„zdaniem wielu ekspertów 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 m.in. przejścia całej procedury uzyskania zgody komisji bioetycznej”* oraz rekomendowała *„uporządkowanie regulacji prawnych dotyczących eksperymentów medycznych i stosowania leków off-label w Polsce”* [40]. Z powyższego wynika, że w opinii Rady Przejrzystości każde zastosowanie leku poza wskazaniami zawartymi w ChPL jest eksperymentem medycznym.

Niejasna sytuacja prawna dotycząca leczenia lekami poza wskazaniami rejestracyjnymi powoduje, że leczenie off-label wiąże się ze zwiększonym ryzykiem prawnym dla lekarza. Odmiennie bowiem rozkłada się odpowiedzialność z tytułu przepisania leku zgodnie ze wskazaniami ChPL oraz w przypadku zastosowania leku off label. W przypadku leku stosowanego zgodnie z ChPL odpowiedzialność za jego bezpieczeństwo ponosi podmiot odpowiedzialny, który uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego natomiast w przypadku zaś preskrypcji off label odpowiedzialność za ewentualne działania niepożądane ponosi lekarz [171].

Badania ankietowe potwierdziły, że leki *off - label* stosuje większość lekarzy. Leki stosowane były poza wskazaniami rejestracyjnymi w leczeniu pacjentów małych, w szczególności w zakresie dawki. Wyniki ankiety pozwalają na sformułowanie wniosku, że w wielu przypadkach pacjenci nie są informowani o



każdym zastosowaniu produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi. Jednocześnie większość lekarzy jest przekonana o istnieniu obowiązku przekazywania informacji na temat leczenia produktami leczniczymi poza wskazaniami rejestracyjnymi, lecz w praktyce nie informują pacjentów o każdorazowym stosowaniu leku *off - label*. Odstępstwa od informowania dotyczą często pacjentów małoletnich. Wyniki ankiety w zakresie przeciwwskazań do informowania pacjenta o zastosowaniu leku *off - label* wskazują, że brak udzielania informacji nie jest dowolnym pozbawieniem pacjenta informacji a konsekwencją przekonania, że nieprzekazanie pełnych informacji jest korzystne dla pacjenta lub działalnie pod presją czasu lub stanu pacjenta. Zgoda pacjenta na zastosowanie leków *off – label* często nie jest udzielana w formie pisemnej, pomimo świadomości ankietowanych, że ta forma powinna być zachowana.

W niektórych przypadkach zgoda na leczenie *off-label* wyrażana jest przez pacjenta przy przyjęciu do szpitala. Wydaje się, że praktycznie uzasadnione jest przyjęcie stanowiska, zgodnie z którym rutynowe stosowanie konkretnych leków *off – label* w określonych przypadkach może być potraktowane jako wyjątek dopuszczający uzyskanie zgody blankietowej.

Analiza badań ankietowych oraz informacji przekazanych przez komisje bioetyczne pozwala na sformułowanie wniosku, że w większości przypadków lekarze nie zasięgają opinii komisji bioetycznych dotyczącej zastosowania leków *off - label*. Badania wskazały, że jedynie w bardzo nielicznych przypadkach uzyskiwana jest opinia komisji bioetycznej na zastosowanie leku poza wskazaniami rejestracyjnymi. Lekarze mają różną wiedzę dotyczącą konieczności zasięgnięcia opinii, część z nich wskazuje bowiem, że nie zasięga opinii mimo świadomości istnienia takiego obowiązku, a część wskazuje na brak podstawy prawnej. Ankietowani postulowali interwencję ustawodawczą w tym zakresie wskazując na potrzebę jednoznacznej regulacji prawnej dotyczącej uzyskiwania opinii komisji bioetycznej.

Wydaje się, że istotną rolę wpływającą na zachowania lekarzy pełnią komisje bioetyczne, przy czym brak jest jednolitości w tym zakresie, a działania poszczególnych komisji mogą się istotnie różnić. Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu zamieściła na stronie internetowej wniosek o wyrażenie zgody na zastosowanie leku poza wskazaniami [235] niejako wyodrębniając w ten sposób zastosowanie leku *off - label*

od innych eksperymentów medycznych zakwalifikowanych jako „badania naukowe”. Liczba wniosków dotyczących zastosowania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi składanych do komisji bioetycznej przy UMP była znacząco wyższa niż w przypadku innych komisji bioetycznych. Wydaje się, że przykład komisji bioetycznej przy UMP wskazuje, że komisje bioetyczne mogą istotnie wpływać na zachowania lekarzy poprzez promowanie wprowadzenie jasnych zasad ułatwiających współpracę lekarzy z komisją. Pewne ujednoczenie praktyki komisji bioetycznych może nastąpić po wejściu w życie projektowanej ustawy o badaniach klinicznych. Zgodnie z komunikatem Agencji Badań Medycznych założenia projektu przewidują powstanie Naczelnej Komisji Bioetycznej, której członkami mają być prawnicy, lekarze, filozofowie, teolodzy oraz przedstawiciele organizacji pacjentów. Kadencja komisji, która zajmie się oceną wniosku o przeprowadzenie badania, według projektu, ma być czteroletnia i na jej bazie ma powstać sieć lokalnych komisji [81].

W mojej ocenie celowe byłoby wprowadzenie pewnych zmian legislacyjnych w zakresie stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi – zwłaszcza w aspekcie współpracy z komisjami bioetycznymi. Dotyczy to zwłaszcza leków *off-label* stosowanych rutynowo w praktyce lekarskiej. Obecna regulacja prawna powoduje, że jest wysokie ryzyko kwalifikacji takiego zastosowania leku jako eksperymentu medycznego, a w konsekwencji lekarz, który nie zasięgnie opinii komisji bioetycznej na takie zastosowanie leku ponosi zwiększone ryzyko prawne związane z odpowiedzialnością dyscyplinarną, cywilną, a nawet karną. Jednocześnie uzyskiwanie opinii dla każdego zastosowania leku stosowanego rutynowo jest oczywiście nieefektywne i powodowałoby ogromne i zbędne obciążenie czasowe i organizacyjne zarówno komisji, jak i lekarzy. Celowe byłoby dopuszczenie wydawania przez komisje bioetyczną opinii kierunkowych dotyczących stosowania danego leku *off-label* u określonych grup pacjentów, przy określonych wskazaniach. Wydaje się także, że takie opinie kierunkowe mogłyby również dotyczyć zmiany podania lub zmiany dawki leku.

Wydaje się, że postulowane zmiany pozwoliłyby na zwiększenie bezpieczeństwa prawnego lekarzy, a przy tym nie powodowałyby nadmiernego obciążenia czasowego dla lekarzy. Jednocześnie zmiany nie wpłynęłyby negatywnie na przestrzeganie praw pacjenta, a nawet mogłyby w pewnym stopniu przyczynić się do lepszego realizowania prawa do informacji.

## Wnioski

- 1. W świetle wyników badań można stwierdzić, że unormowania prawne dotyczące prowadzenia badań klinicznych nie powodują istotnych trudności w stosowaniu ich przez lekarzy natomiast mniej jasne unormowania prawne dotyczące pozarejestacyjnego powoduje trudności w stosowaniu leków a lekarze mają rozbieżne poglądy na temat obowiązków prawnych związanych ze stosowaniem produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi.**
- 2. Lekarze w praktyce stosują się do przepisów prawnych, regulujących prowadzenie badań klinicznych. Pewne problemy praktyczne wiążą się z uzyskaniem świadomej zgody uczestnika badań na udział w badaniu klinicznym oraz udzielenia informacji potencjalnemu uczestnikowi badań, zwłaszcza w odniesieniu do małoletnich uczestników badań.**

Część problemów związanych z przekazaniem informacji na temat badania klinicznego wynika z niedoskonałych formularzy, które bywają niejasne i nadmiernie rozbudowane. Kolejnym źródłem problemów związanych z przekazaniem informacji jest działanie pod presją czasu i trudności z zapewnieniem udziału doświadczonych klinicystów dysponujących adekwatnymi umiejętnościami interpersonalnymi w przeprowadzeniu rozmów informacyjnych z pacjentami. Trudności związane z prowadzeniem badań wynikają raczej z kwestii organizacyjnych niż prawnych.
- 3. Lekarze w praktyce stosują się do przepisów prawnych, regulujących prowadzenie badań klinicznych. Większość lekarzy prawidłowo rozumie przepisy regulujące kwestie świadomej zgody uczestnika badań na udział w badaniu oraz udzielenia informacji potencjalnemu uczestnikowi badań i przestrzega tych przepisów w swojej praktyce**
- 4. W praktyce lekarze nie zawsze stosują się do przepisów prawnych, regulujących stosowanie produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi. Niejasna sytuacja prawna dotycząca stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi powoduje trudności w stosowaniu leków *off-label*. Lekarze mają rozbieżne poglądy na temat obowiązków prawnych związanych ze stosowaniem produktów**

lecniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi, w szczególności świadomej zgody pacjenta na takie leczenie oraz zasięgnięcia opinii komisji bioetycznych co do stosowania. Sytuacja ta nie wpływa korzystnie na bezpieczeństwo prawne lekarzy. Istnieje pewien problem dotyczący niejednolitej praktyki komisji bioetycznych w zakresie stosowania leków *off-label*, co przyczynia się do braku pewności prawnej stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami rejestrowymi. Wobec braku jednoznacznych wytycznych w tym zakresie, niewielu lekarzy zasięga opinii komisji bioetycznych w związku ze stosowaniem produktów leczniczych poza wskazaniami, przynajmniej w części dlatego, że nie mają pewności czy powinni je uzyskiwać czy też nie.

W odniesieniu do wykonywania przez lekarzy obowiązku informacyjnego oraz uzyskiwania świadomej zgody pacjenta na leczenie *off-label* zachodzą istotne rozbieżności w praktyce. Spowodowane są one głównie względami organizacyjnymi oraz sytuacją zdrowotną pacjenta.

5. **W świetle przeprowadzonych badań możliwe jest wskazanie zmian legislacyjnych lub organizacyjnych, które ułatwiłyby prowadzenie praktyki zgodnie z regulacjami prawnymi. Celowe byłoby wprowadzenie pewnych zmian legislacyjnych dotyczących stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi.**

Dotyczy to w szczególności leków *off-label* stosowanych rutynowo w praktyce lekarskiej. Korzystne, zarówno dla lekarzy jak i pacjentów, byłoby takie uregulowanie stosowania leków *off-label*, które wprowadzałyby procedury prowadzenia takiego leczenia. Wprowadzenie procedur w przedmiocie informowania pacjenta, uzyskiwania zgody na leczenie *off-label* oraz zakresu współdziałania z komisją bioetyczną, w tym ewentualną dopuszczalność uzyskania opinii komisji dotyczących rutynowego stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi. Wprowadzenie procedur pozytywnie wpłynęłoby na bezpieczeństwo prawne lekarzy, o ile procedury takie nie byłyby nadmiernie skomplikowane. Nie powinny one również nadmiernie angażować lekarzy czasowo. Wydaje się, że pomocną rolę w tym zakresie mogłyby pełnić komisje bioetyczne, samorządy lekarskie oraz towarzystwa naukowe. Celowe byłoby dopuszczenie wydawania przez komisje bioetyczną opinii kierunkowych odnoszących się do stosowania danego leku *off-label* u określonych grup pacjentów, przy określonych

wskazaniach. Wydaje się także, że takie opinie kierunkowe mogłyby również dotyczyć zmiany podania lub zmiany dawki leku.

**W odniesieniu do badań klinicznych, w mojej ocenie, celowym byłoby oparcie odpowiedzialności odszkodowawczej badacza i sponsora za szkody wyrządzone w związku z badaniami klinicznymi na zasadzie ryzyka.**

Takie rozwiązanie mogłoby wzmocnić ochronę praw uczestnika byłoby również korzystne dla lekarzy, ponieważ wymagałoby znacznie mniejszego zaangażowania w ewentualne procesy odszkodowawcze.

Piśmiennictwo:

- [1] M. Florczak-Wątor, „Komentarz do art. 1-86”, *Konstytucja RP, Komentarz, Tom I*, M. Safjan, L. Bosek (red.), Legalis 2016.
- [2] M. Florczak-Wątor, „Komentarz do art. 83”, *Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej. Komentarz*, P. Tuleja (red.), Warszawa 2019.
- [3] Wyrok Trybunału Konstytucyjnego z dnia 28 października 2009 r., sygn. akt Kp 3/09, M.P. 2009 nr 72 poz. 917.
- [4] P. Polaczuk, „Przeciwdziałanie off-label use w prawie europejskim, zarys wybranych problemów”, *Studia Prawno-Ekonomiczne*, t. C, 2016, s. 151.
- [5] T. Szafrąński, A. Szafrąńska, „Przechadzki po polu minowym – uwagi dotyczące stosowania leków niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego”, *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2012, s. 21, 108.
- [6] J. Michalak, „Metodologia badań w naukach o zdrowiu”, *Zagrożenia zdrowia publicznego, naukowe podstawy promocji zdrowia*, J. Michalak (red.), Warszawa 2016, Wolters Kluwer.
- [7] D. N. Ch. Frankfurt-Nachmias, *Metody badawcze w naukach społecznych*, Poznań 2001, s. 28-32.
- [8] A. Chodubski, *Wstęp do badań politologicznych*, Gdańsk 2011, Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego.
- [9] Ustawa z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej, t.j. Dz.U. z 2019 r. poz. 1429.
- [10] „Raport Roczny Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych”, 2017.
- [11] „Raport Roczny Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych”, 2019 [dostęp online: 17.11.2020], <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/pictures/RAPORT%20ROZNY%202019.pdf>.
- [12] A. Zieliński, „Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr Leszka Boska” [dostęp online: 08.07.2018], <http://www.wpia.uw.edu.pl/wp-content/uploads/2012/10/doc20130426110601.pdf>.

- [13] M. Safjan, Wyzwania dla państwa prawa, Legalis 2007.
- [14] P. Sarnacki, Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej. Komentarz, tom II, Z. M. Garlicki L. (red.), Warszawa 2016, Wydawnictwo Sejmowe.
- [15] Uchwała Trybunału Konstytucyjnego z dnia 17 marca 1993 r., sygn. akt W 16/92, Dz.U. 1993 nr 23 poz. 103.
- [16] Konstytucja Światowej Organizacji Zdrowia, Porozumienie zawarte przez Rządy reprezentowane na Międzynarodowej Konferencji Zdrowia i Protokół dotyczący Międzynarodowego Urzędu Higieny Publicznej, podpisane w Nowym Jorku dnia 22 lipca 1946 r., Dz.U. 1948 nr 61 poz. 477.
- [17] U. Drozdowska, Cywilnoprawna ochrona praw pacjenta, Legalis 2007.
- [18] Międzynarodowy Pakt Praw Obywatelskich i Politycznych (MPPOiP) otwarty do podpisu w Nowym Jorku dnia 19 grudnia 1966 r., Dz.U. 1977 nr 38 poz. 167, ratyfikowany przez Polskę dnia 03 marca 1977 r., podobnie Międzynarodowy Pakt Praw Gospodarczych, Społecznych i Kulturalnych, Dz.U. 1977 nr 38 poz. 169.
- [19] L. Bosek, System Prawa Medycznego. Tom 1. Instytucje prawa medycznego, M. Safjan, L. Bosek (red.), Warszawa 2018, C.H. Beck, s. 731.
- [20] Wyrok Europejskiego Trybunału Praw Człowieka z 13 listopada 2012 r. w sprawie Hristozov i in v. Bułgaria, sprawa 47039/11 i 358/12.
- [21] M. Sośniak, „Uwarunkowania prawne dopuszczalności eksperymentów medycznych na ludziach 1985”, *Państwo i Prawo*, nr 5, 1985, s. 32.
- [22] R. Kędziora, „Odpowiedzialność karna lekarza w związku z wykonywaniem czynności medycznych”, Wolters Kluwer 2009, s. 274.
- [23] US Military Tribunal Nuenberg, Judgment of 19 July 1947, The United States of America vs. Karl Brandt et al., The Doctors' Trial [dostęp online: 15.06.2018], <http://werle.rewi.hu-berlin.de/MedicalCase.pdf>.
- [24] A. Fiutak, „Odpowiedzialność karna za wykonanie zabiegu leczniczego bez zgody pacjenta”, LEX 2016.
- [25] K. W. Zucker, T. L. Allen, M. J. Boyle, A. R. Burton i V. S. Smyth, Foundations in the law: Classic cases in medical ethics, Army - Baylor University Graduate Program in Health and Business Administration, Army Medical Department

- Center and School, Fort Sam Houston, Texas, 2<sup>nd</sup> Edition, January 2007 [dostęp online: 29.03.2018], <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a459875.pdf>.
- [26] Pollard v. United States (The Tuskegee Experiment), The Petition, Civil Action No. 4126-N, U.S. District Court for the Middle District of Alabama, N.D iv. (1973). [dostęp online: 1.04.2018] <https://cite.case.law/frd/69/646/>
- [27] The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, „The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research”, Washington D.C. Department of Health, Education, and Welfare, 1979 [dostęp online: 12.07.2018], <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>.
- [28] Raport belmoncki w tłumaczeniu Włodzimierza Galewicza [dostęp online: 29.05.2018], [https://www.nil.org.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0007/81394/raport\\_belmoncki\\_galewicz.pdf](https://www.nil.org.pl/_data/assets/pdf_file/0007/81394/raport_belmoncki_galewicz.pdf).
- [29] J. Różynska, „Regulacja ryzyka i potencjalnych korzyści badania biomedycznego z udziałem człowieka w standardach międzynarodowych”, *Prawo i Medycyna*, nr 2, 2016, s. 58
- [30] Introduction in Thalidomide [dostęp online: 15.04.2020], <http://broughttolife.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/themes/controversies/thalidomide>.
- [31] Dyrektywa Rady 65/65/EWG z 26 stycznia 1965 r. dotycząca dostosowania ustaw, rozporządzeń i przepisów administracyjnych dotyczących produktów leczniczych.
- [32] Deklaracja Helsińska [dostęp online: 04.07.2018], [https://www.nil.org.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0008/93248/Deklaracja-Helsinska-przyjeta-na-64-ZO-WMA\\_-pazdziernik-2013\\_pelny-tekst.pdf](https://www.nil.org.pl/_data/assets/pdf_file/0008/93248/Deklaracja-Helsinska-przyjeta-na-64-ZO-WMA_-pazdziernik-2013_pelny-tekst.pdf).
- [33] M. Filar i in., Odpowiedzialność lekarzy i zakładów opieki zdrowotnej, LEX 2004.
- [34] Dyrektywa 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka, Dz.U. UE. L. 2001 nr 121 z późn. zm.



- [35] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, t.j. Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.
- [36] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 10 lutego 2010 r., sygn. akt V CSK 287/09, Legalis nr 350667.
- [37] M. Urbaniak, „Wybrane aspekty prawne prowadzenia badań klinicznych w Polsce”, *Studia Prawa Publicznego*, nr 4, 2013, s. 108.
- [38] W. Masełbas, A. Członkowski, „Off-label use of registered medicinal products”, *Przewodnik Lekarza/Guide for GPs*, 11(3), 2008, s. 81-87.
- [39] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, t.j. Dz.U. 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.
- [40] Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2012 z dnia 27 marca 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 [dostęp online: 28.01.2019], [https://http://wwold.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/Opinie\\_Rady/2012/U\\_8\\_51\\_RP\\_2012\\_0327\\_opinia\\_39.pdf](https://http://wwold.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/Opinie_Rady/2012/U_8_51_RP_2012_0327_opinia_39.pdf).
- [41] O. Luty, „Zaniechanie zlecenia produktu leczniczego poza zarejestrowanym wskazaniem a odpowiedzialność cywilna lekarza - cz. I”, *Prawo i Medycyna*, nr 1, 2014.
- [42] Uchwała Sądu Najwyższego z dnia 26 października 2011 r., sygn. akt III CZP 58/11, LEX 2019.
- [43] J. Kanturski, „Leczenie off-label: eksperyment medyczny czy stan wyższej konieczności?”, *Prokuratura i Prawo*, nr 10, 2012, s. 94.
- [44] Ustawa z dnia z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, tj. Dz.U. 2020 poz. 849.
- [45] M. Krekora, M. Świerczyński, E. Traple, *Prawo farmaceutyczne*, LEX 2012.
- [46] Ustawa z dnia 6 czerwca 1997 r. Kodeks karny, tj. Dz.U. 2020 poz. 1444.
- [47] A. Zoll, *Kodeks karny, komentarz, tom I*, Legalis.

- [48] P. Dawiluk, „Komentarz do art. 27 k.k.”, *Kodeks Karny, Komentarz*, R. Stefański (red.), Legalis 2018.
- [49] J. Bujny, *Prawa Pacjenta. Między autonomia a paternalizmem*, Warszawa 2006, s. 40.
- [50] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 02 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej, Dz.U. 2012 poz. 489.
- [51] L. Ogiegło, *Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty. Komentarz*, Legalis 2015.
- [52] R. Kubiak, „Warunki prawne dopuszczalności eksperymentów medycznych - wątpliwości dotyczące regulacji w świetle konwencji biomedycznej”, *Temida w dobie rewolucji biotechnologicznej*, O. W. A. Nawrot (red.), LEX 2015.
- [53] Rozporządzenie Ministra Finansów, Funduszy i Polityki Regionalnej z dnia 23 grudnia 2020 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu przeprowadzającego eksperyment medyczny, Dz.U. poz. 2412.
- [54] Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie stosowania Rozporządzenia Ministra Finansów, Funduszy i Polityki Regionalnej z dnia 23 grudnia 2020 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu przeprowadzającego eksperyment medyczny [dostęp online: 28.03.2021], <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-stosowania-rozporzadzenia-ministra-finansow-funduszy-i-polityki-regionalnej-z-dnia-23-grudnia-2020-r-w-sprawie-obowiazkowego-ubezpieczenia-odpowiedzialnosc-cywilnej-podmiotu-przeprowadzajacego-eksperyment-medyczny>.
- [55] Powszechna Deklaracja Praw Człowieka [dostęp online: 07.07.2018], [http://www.unesco.pl/fileadmin/user\\_upload/pdf/Powszechna\\_Deklaracja\\_Praw\\_Czlowieka.pdf](http://www.unesco.pl/fileadmin/user_upload/pdf/Powszechna_Deklaracja_Praw_Czlowieka.pdf).
- [56] Międzynarodowy Pakt Praw Obywatelskich i Politycznych (MPPOiP) otwarty do podpisu w Nowym Jorku dnia 19 grudnia 1966 r. , Dz.U. 1977 nr 38 poz. 167.
- [57] Konwencja o Ochronie Praw Człowieka i Podstawowych Wolności sporządzona w Rzymie dnia 4 listopada 1950 r., zmieniona następnie Protokołami nr 3, 5 i 8 oraz uzupełniona Protokołem nr 2., Dz.U. 1993 nr 61 poz. 284.

- [58] Europejska Karta Społeczna sporządzona w Turynie dnia 18 października 1961 r., Dz.U. 1999 nr 8 poz. 67.
- [59] Konwencja o ochronie praw człowieka i godności istoty ludzkiej wobec zastosowań biologii i medycyny.
- [60] Wyrok Trybunału Konstytucyjnego z dnia 27 października 2010 r., sygn. akt K 10/08, Dz.U. 2010 nr 205 poz. 1365.
- [61] Kodeks Etyki Lekarskiej, [dostęp online: 07.07.2018], <https://nil.org.pl/dokumenty/kodeks-etyki-lekarskiej>.
- [62] M. Puk, „Eksperyment medyczny w świetle Kodeksu etyki lekarskiej. Zagadnienia problemowe”, *Medyczna Wokanda*, nr 7, 2015, s. 98.
- [63] T. Jaroszyński, Rozporządzenie Unii Europejskiej jako składnik systemu prawa obowiązującego w Polsce, LEX 2011.
- [64] Traktat o Unii Europejskiej, Maastricht.1992.02.07., Dz.U.2004.90.864/30.
- [65] Opinia Trybunału Sprawiedliwości z dnia 16 maja 2017 r., sygn. akt 2/15, Legalis nr 2306927.
- [66] E. Tenti, G. Simonetti, M. Bochicchio i G. Martinelli, „Main changes in European Clinical Trials Regulation (No 536/2014)”, *Contemporary Clinical Trials Community*, 2018 [dostęp online: 17.05.2018], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6039537/>.
- [67] R. Stankiewicz, Instytucje rynku farmaceutycznego, LEX 2016.
- [68] Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylecia dyrektywy 2001/20/WE, Dz. U. UE. L. 2014 r. nr 158 z późn. zm.
- [69] PwC Polska - spodziewany wpływ rozporządzenia 536/2014 na badania kliniczne w Polsce, materiały konferencyjne [dostęp online: 28.12.2018], <http://www.badaniaklinicznepolsce.pl/konferencja-badania-kliniczne--nowe-otwarcie/>.
- [70] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej, Dz.U. 2012 poz. 489.

- [71] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego, Dz.U. 2004 nr 104 poz. 1107.
- [72] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2014 r. w sprawie szczegółowego sposobu przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, Dz.U. 2014 poz. 732.
- [73] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, Dz.U. 2015 poz. 1979.
- [74] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2012 r. w sprawie Inspekcji badań klinicznych, Dz.U. 2012 poz. 477.
- [75] Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora, Dz.U. 2004 nr 101 poz. 1034.
- [76] Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, Dz. U. UE. L. 2001 nr 311 z późn. zm.
- [77] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2014 r. w sprawie szczegółowego sposobu przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, Dz.U. 2014 poz. 732.
- [78] Ustawa z dnia 21 lutego 2019 r. o Agencji Badań Medycznych (t.j. Dz. U. z 2020 r. poz. 2150).
- [79] A. Pochręst-Motyczyńska, Agencja Badań Medycznych czeka na pieniądze na start [dostęp online: 14.12.2019], <https://www.prawo.pl/zdrowie/agencja-badan-medycznych-czeka-na-pieniadze-na-rozpozecie,400114.html>.
- [80] L. Jakubiak, Badania kliniczne, projekt ustawy jest gotowy [dostęp online: 26.09.2018], [http://www.rynekaptek.pl/prawo/badania-kliniczne-projekt-ustawy-jest-gotowy-szczegoly-poznamy-jesienia,26132\\_3.html](http://www.rynekaptek.pl/prawo/badania-kliniczne-projekt-ustawy-jest-gotowy-szczegoly-poznamy-jesienia,26132_3.html).
- [81] Projekt ustawy o badaniach klinicznych trafił do Ministerstwa Zdrowia [dostęp online: 04.02.2020], <https://abm.gov.pl/pl/aktualnosci/205,Projekt-ustawy-o-badaniach-klinicznych-trafil-do-Ministra-Zdrowia.html?search=80685>.
- [82] J. Kapelańska-Pręgowska, Prawne i bioetyczne aspekty testów genetycznych, LEX 2011.

- [83] K. Miłowska, P. Zięcik, „Komentarz do art. 37(g)”, *Prawo farmaceutyczne. Komentarz*, LEX 2016.
- [84] Guideline for Good Clinical Practice ICH, [dostęp online: 26.09.2018], <https://ichgcp.net/>
- [85] B. Sygit, D. Wąsik, *Leksykon prawa medycznego*, LEX 2017.
- [86] Paszkowska M., Podstawy prawne funkcjonowania uczelnianych komisji bioetycznych. *Przeгляд Prawa Publicznego*, 2014, nr 11. s. 81-95.
- [87] Postanowienie Naczelnego Sądu Administracyjnego z 18 kwietnia 2007 r., sygn. akt II OSK 1112/06, Lex
- [88] Wyrok WSA w Krakowie z 18.04.2013 r., II SA/Kr 1288/12, LEX nr 1310168.
- [89] M. Kopeć, „Komentarz do art. 29”, *Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty. Komentarz*, M. Kopeć (red.), LEX 2016.
- [90] Wyrok Naczelnego Sądu Administracyjnego z dnia 16 stycznia 2015 r., sygn. akt. II OSK 2613/14.
- [91] Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, t.j. Dz.U. 2020 r. poz. 836.
- [92] Wyrok Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Warszawie z dnia 15 maja 2014 r., sygn. akt VI SA/Wa 1408/13.
- [93] K. Miłowska, P. Zięcik, *Prawo farmaceutyczne. Komentarz*, LEX.
- [94] Ustawa z dnia 14 czerwca 1960 r. Kodeks postępowania administracyjnego, t.j. Dz.U. 2020 poz. 256 z późn. zm.
- [95] Ustawa z dnia 30 sierpnia 2002 r. Prawo o postępowaniu przed sądami administracyjnymi, Dz.U. 2018 poz. 1302.
- [96] Rozporządzenie Rady (EWG) nr 2309/93 z dnia 22 lipca 1993 r., ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych.
- [97] A. Kiczka, „Publiczne prawo gospodarcze”, *System Prawa Administracyjnego*, tom 8a, Legalis 2018.

- [98] Rozporządzenie (WE) nr 1049/2001 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 30 maja 2001 r. w sprawie publicznego dostępu do dokumentów Parlamentu Europejskiego, Rady i Komisji, Dz. U. UE. L. 2001 nr 145 z późn. zm.
- [99] P. C. Gøtzsche i A.W. Jørgensen, Opening up data at the European Medicines Agency [dostęp online: 20.12.2018].  
[https://www.researchgate.net/profile/Anders\\_Jorgensen3/publication/51113462\\_Opening\\_up\\_data\\_at\\_the\\_European\\_Medicines\\_Agency/links/56cc477808ae96cdd071a85c/Opening-up-data-at-the-European-Medicines-Agency.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Anders_Jorgensen3/publication/51113462_Opening_up_data_at_the_European_Medicines_Agency/links/56cc477808ae96cdd071a85c/Opening-up-data-at-the-European-Medicines-Agency.pdf).
- [100] C. Milne, „More Efficient Compliance with European Medicines Agency and Food and Drug Administration Regulation for Pediatric Oncology Drug Development: Problems and solutions,” *Clinical Therapeutics/Volume 38*, 2 2017.
- [101] W. Olszewski, Prawo farmaceutyczne, Komentarz, Wolters Kluwer, SIP Lex.
- [102] I. Sakowska i S. Szafraniec, „Praktyczne badania kliniczne,” *Farmakoekonomika*, nr 2, 2004.
- [103] „<http://www.badaniaklinicznepolsce.pl/o-badaniach-klinicznych/podstawowe-informacje/jak-sie-prowadzi-badania-kliniczne>” [dostęp online: 10.01.2019]
- [104] M. Świdarska, „Glosa do wyroku SN z dnia 16 maja 2012 r., III CSK 227/11,” *Prawo i Medycyna*, nr 3-4, p. 248, 2012.
- [105] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 28 września 1999 r. sygn. akt II CKN 511/98, LEX nr 234833.
- [106] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Białymstoku z dnia 9 kwietnia 2018 r., sygn. akt I ACa 791/17, LEX nr 2537613.
- [107] Ł. Caban i M. Urbańska, Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry. Komentarz, Wolters Kluwer, SIP Lex, 2016.
- [108] A. Bloswick, „Formularz informacji dla uczestnika badań klinicznych – czy można zaprojektować go lepiej?,” *Badania Kliniczne*, pp. 31-33, 3 2018.
- [109] A. Bloswick, „Assent Czy to model dla spersonalizowanego dokumentu informacji dla pacjenta?,” *Badania kliniczne*, 24-26, 5 2018.
- [110] K. Saag, „E-consent,” [dostęp online: 19 10 2019]  
<http://www.nationalacademies.org/hmd/~media/Files/ActivityFiles/PublicHealth/HealthLiteracy/2014-JUL-28/Saag.pdf>,

- [111] Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE. L. z 2016 r. Nr 119, str. 1 z późn. zm.).
- [112] P. Litwiński, P. Litwiński (red.), Rozporządzenie UE w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i swobodnym przepływem takich danych. Komentarz, Warszawa: Legalis, 2018.
- [113] M. Świdorska, Glosa do wyroku SN z dnia 17 grudnia 2004 r., II CK 303/04. Orzecznictwo Sądów Polskich, 2005, nr 11, poz. 131.
- [114] J. Marowski, „Niektóre zagadnienia zgody na naruszenie nietykalności cielesnej przez lekarza,” *Nowe Prawo*, nr 7-8, p. 884, 1961.
- [115] M. Gutowski, „Komentarz do art. 1–352,” w *Kodeks cywilny. Komentarz*, M. Gutowski (red.), Warszawa, Legalis, 2018.
- [116] A. Janiak, „Art. 60,” w *Kodeks cywilny. Komentarz. Tom I. Część ogólna*, A. Kidyba (red.), Warszawa, Wolters Kluwer Polska, SIP Lex, 2012.
- [117] A. Janas, „Art. 60.,” w *Kodeks cywilny. Komentarz. Tom I. Część ogólna (art. 1-125)*, M. Frasz, (red.), Wolters Kluwer Polska, SIP Lex, 2018.
- [118] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 17 grudnia 2004 r., sygn. akt II CK 303/04, OSP 2005, nr 11, poz. 131.
- [119] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 14 stycznia 2011 r., II PK 157/10, LEX nr 784922.
- [120] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 3 grudnia 2009 r., II CSK 550/09, LEX nr 577690.
- [121] M. Sośniak, *Cywilna odpowiedzialność lekarza*, Warszawa, 1989.
- [122] M. Safjan, *Prawo i medycyna-ochrona praw jednostki a dylematy współczesnej medycyny*, Warszawa, 1998.
- [123] K. Smyk, „Charakter prawny zgody pacjenta na gruncie prawa cywilnego,” *Folia Iuridica Universitatis Wratislaviensis*, tom 1, nr 121-138, p. 6, 2017.
- [124] K. Mularski, K. Mularski, *Czynności podobne do czynności prawnych*, Warszawa: Wolters Kluwer Polska, SIP Lex, 2011.

- [125] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Warszawie z dnia 19 lutego 2019 r., sygn. akt V ACa 119/18, LEX.
- [126] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Warszawie z dnia 19 lutego 2019 r., sygn. akt V ACa 119/18.
- [127] Ustawa z dnia 5 września 2016 r. o usługach zaufania oraz identyfikacji elektronicznej, t.j. Dz. U. z 2019 r. poz. 162 z późn. zm..
- [128] T. Sokołowski, „Art. 10.,” w *Kodeks cywilny. Komentarz. Tom I. Część ogólna.*, A. Kidyba (red.), Warszawa, 2012.
- [129] T. Koziół, „Małoletni” jako znamię przestępstw narkotykowych”, *Przeгляд Sądowy*, s. 91-99, nr 6, 2017.
- [130] W. Masełbas, „Art. 37(h),” w *Prawo farmaceutyczne. Komentarz*, M. Kondrat (red.), Wolters Kluwers, SIP Lex, 2016.
- [131] M. Urbaniak, „Podstawy prawne realizacji praw pacjenta małoletniego przez podmioty lecznicze,” *Pielęgniarstwo Polskie*, 189-193 2 2015.
- [132] „Wyrok Trybunału Konstytucyjnego z dnia 11 października 2011 r., sygn. akt K 16/10, Dz. U. Nr 240, poz. 1436”.
- [133] W. Masełbas, w „*Prawo farmaceutyczne. Komentarz*”, M. Kondrat (red.), Warszawa, Wolters Kluwer, SIP Lex, 2016.
- [134] M. Kopeć, „Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty. Komentarz”, Warszawa, Wolters Kluwer, SIP Lex, 2016.
- [135] K. Miłowska, P. Zięcik, w „*Prawo farmaceutyczne. Komentarz*”, W. Olszewski (red.), 2016, Lex.
- [136] Rozporządzenie Ministra Sprawiedliwości z dnia 3 lutego 2011 r. w sprawie wyznaczenia sądu okręgowego właściwego do rozpoznawania niektórych spraw z zakresu prawa autorskiego i praw pokrewnych, Dz. U. Nr 36, poz. 186.
- [137] Ustawa z dnia 13 lutego 2020 r. o zmianie ustawy - Kodeks postępowania cywilnego oraz niektórych innych ustaw, Dz. U. poz. 288.
- [138] L. Bosek, M. Gałązka, „*Szczególne świadczenia zdrowotne*” L. Bosak, A. Wnukiewicz - Kozłowska (red.), System Prawa Medycznego. Tom 2, Warszawa, 2018.



- [139] M. Urbaniak, „Prowadzenie badań nieinterwencyjnych – propozycje zmian de lege ferenda,” *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu*, p. 103, 3 2003.
- [140] OECD Recommendation on the Governance of Clinical Trials, <https://www.oecd.org/sti/inno/oecd-recommendation-governance-of-clinical-trials.pdf>  
<http://www.oecd.org/sti/inno/oecdrecommendationonthegovernanceofclinicaltrials.htm>, [dostęp online: 02.07.2019].
- [141] D. Wąsik, T. Kuczur, *Badania kliniczne produktów leczniczych i wyrobów medycznych – zagadnienia prawne*, Wolters Kluwer, 2016.
- [142] W. Doroszewski (red.), Słownik Języka Polskiego, <https://sjp.pwn.pl/>, [dostęp online: 02.07.2019].
- [143] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Poznaniu z dnia 17 września 2013 r., I ACa 650/13.
- [144] M. Urbaniak, „Glosa do wyroku Sądu Apelacyjnego w Poznaniu z dnia 17 września 2013 r.,” *Medyczna Wokanda*, nr 5, p. 369, 2013.
- [145] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Katowicach, sygn. akt I ACa 666/15.
- [146] Komunikat ECRIN, <https://www.ecrin.org/> [dostęp online: 06.09.2019].
- [147] L. Ogiegło, *Prawo Farmaceutyczne, Komentarz*, Warszawa: Legalis, 2018.
- [148] M. Gutowski, *Nieważność czynności prawnej*, C.H. Beck: Warszawa, 2012.
- [149] Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 593/2008 z dnia 17 czer 2008 r. w sprawie prawa właściwego dla zobowiązań umownych Dz.Urz.U.E.L 200: 177, str. 6.
- [150] Ustawa z dnia 4 lutego 2011 prawo prywatne międzynarodowe, tj. Dz.U. z 2015 r. poz. 1792.
- [151] Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1215/2012 z dnia 12 grudnia 2012 r. w sprawie jurysdykcji i uznawania orzeczeń sądowych oraz ich wykonywania w sprawach cywilnych i handlowych (Dz. U. UE. L. z 2012 r. Nr 351, str. 1 z późn. zm.).
- [152] M. Zachariasiewicz, „*Prawo prywatne międzynarodowe, System Prawa Prywatnego*” M. Pazdan (red.), Warszawa, C.H.Beck, 2015.
- [153] Ustawa z dnia 7 października 1999 r. o języku polskim, t.j. Dz. U. z 2019 r. poz. 1480.

- [154] P. Czarnecki, „Ustawa o języku polskim. Komentarz,” Wydawnictwo Prawnicze LEXisNexis, 2014.
- [155] T. Dybowski, „System Prawa Cywilnego, t. III, cz. 1,” Z. Radwański, (red.), Ossolineum, 1981.
- [156] E. Gniewek, „Kodeks Cywilny, Komentarz,” P. Machnikowski, (red.), Warszawa, SIP Lex, 2019.
- [157] B. Fuchs, „Kodeks cywilny. Komentarz. Tom III. Zobowiązania. Część ogólna (art. 353-534),” M. Habdas, M. Frasz, (red.), Warszawa, Wolters Kluwer Polska, 2018.
- [158] M. Wałachowska, „Kodeks cywilny. Komentarz. Tom III. Zobowiązania. Część ogólna (art. 353-534),” M. Habdas, M. Frasz, (red.), Wolters Kluwer Polska, 2018.
- [159] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Gdańsku z dnia 12 stycznia 2017 r., II AKa 394/15, LEX nr 2372256.
- [160] B. Lackoroński, „Odpowiedzialność cywilna za pośrednie naruszenia dóbr,” Wydawnictwo Prawnicze LEXisNexis, 2013.
- [161] M. Frasz, „Kodeks cywilny. Komentarz. Tom V. Zobowiązania. Część szczególna (art. 765–921),” Warszawa, SIP Lex.
- [162] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Krakowie, sygn akt I ACa 676/12.
- [163] Wyrok Sadu Okręgowego we Wrocławiu, sygn. akt IC 635/11.
- [164] Wyrok Sądu Okręgowego w Gliwicach, Sygn. akt XII C 116/13.
- [165] Pismo Prezesa Sądu Rejonowego w Grudziądzu z dnia 6 września 2019 r., przekazane w odpowiedzi na wniosek o udostępnienie informacji publicznej.
- [166] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Gdańsku z dnia 12 stycznia 2017 r., sygn. akt II AKa 394/15.
- [167] N. Drury, J. Menzies, „Understanding parents' decision-making on participation in clinical trials in children's heart surgery: a qualitative study”, *BMJ Open*, 23 2 2021, doi: 10.1136/bmjopen-2020-044896. PMID: 33622954; PMCID: PMC7907877; [dostęp online: 16.04.2021].
- [168] S. Manti i A. Licari, „How to obtain informed consent for research.,” *Breathe (Sheffs)*, 18 6 2018. doi: 10.1183/20734735.001918. PMID: 29875834; PMCID: PMC5980471; [dostęp online: 15.04.2021].

- [169] C. W. C. Goldstein i B. JC, „Ethical issues in pragmatic randomized controlled trials: a review of the recent literature,” *BMC Med Ethics*, 27 2 2018, doi: 10.1186/s12910-018-0253-x. PMID: 29482537; PMCID: PMC5827974., [dostęp online: 16.04.2021].
- [170] Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 9 maja 2012 r. w sprawie standardów kształcenia dla kierunków studiów: lekarskiego, lekarsko-dentystycznego, farmacji, pielęgniarstwa i położnictwa t.j. Dz. U. z 2018 r. poz. 345.
- [171] J. Adamski, K. Urban, E. Warmińska, Art. 40. w: „*Refundacja leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Komentarz*”, SIP Lex, 2014.
- [172] „Pharmacovigilance”, <http://ptbfarm.pl/pharmacovigilance>, [dostęp online: 18.01.2019].
- [173] R. Stankiewicz, „Pharmacovigilance – system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych,” w *Krajowe systemy ochrony zdrowia a Unia Europejska. Przykład Polski*, Wolters Kluwer, 2016.
- [174] Ustawa z dnia 10 października 1991 r. o środkach farmaceutycznych, materiałach medycznych, aptekach, hurtowniach i Inspekcji Farmaceutycznej, Dz. U. Nr 105, poz. 452 z późn. zm.
- [175] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 10 lutego 2010 r., sygn. akt V CSK 287/09, LEX nr 786561.
- [176] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Warszawie z dnia 14 lutego 2014, sygn. akt VI ACa 1000/13.
- [177] J. Kuźmicka-Sulikowska, *Pojęcie produktu niebezpiecznego na gruncie przepisów kodeksu cywilnego dotyczących odpowiedzialności za szkodę wyrządzoną przez ten produkt*, Wrocław, 2013.
- [178] R. Sikorski, P. Ruchała, w „*Kodeks cywilny, tom II, Komentarz do art. 353–626.*” M. Gutowski, (red.), C.H. Beck, Legalis, 2019.
- [179] T. Bielska-Sobkowicz, „*Komentarz KC, Ks. III, cz. 1,*” Warszawa, SIP Lex, 2019.
- [180] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Warszawie z 4 listopada 2008 r., I ACa 526/08.
- [181] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 22 maja 2002, I CKN 127/00, LEX.

- [182] T. Widłak, „Interpretacja klauzuli „aktualna wiedza medyczna” w polskim prawie – zarys zagadnień epistemologicznych i metodologicznych,” *Gdańskie Studia Prawnicze*, tom tom XXXVIII, 2017.
- [183] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm. t.j.
- [184] P. Najbuk, „Pozarejestrowane stosowanie leku,” *Rynek Zdrowia*, 2015, nr 1, s. 60.
- [185] S. Krześ, *Odpowiedzialność cywilna lekarza*, w: „*Odpowiedzialność lekarzy i zakładów opieki zdrowotnej*”, Warszawa, SIP Lex, 2004.
- [186] Wyrok Sądu (siódma izba) z dnia 11 czerwca 2015 r., Laboratoires CTRS przeciwko Komisji Europejskiej, sprawa nr T-452/14, [dostęp online: 2.02.2019], <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?uri=CELEX:62014TJ0452>
- [187] Traktat ustanawiający Europejską Wspólnotę Gospodarczą, Dz. U. z 2004 r. Nr 90, poz. 864/2 z późn. zm..
- [188] Dyrektywa 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych, Dz. U. UE. L. z 2001 r. Nr 311, str. 1 z późn. zm..
- [189] K. Kumala, M. Piekłak i R. Stankiewicz, *Stosowanie produktów leczniczych poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label) w: „Instytucje rynku farmaceutycznego”* Wolters Kluwer, 2016.
- [190] M. Drózdź, „Katalog dóbr prawnie chronionych - jeden z elementów kodyfikacji prawa cywilnego,” *Przeгляд Sądowy*, 2012, nr 10, s. 35-41.
- [191] Orzeczenie Trybunału Konstytucyjnego z dnia 28 stycznia 1991 r., sygn. akt K 13/90.
- [192] Wyrok Trybunału Konstytucyjnego z 7 grudnia 2005 r., sygn. akt Kp 3/05, LEX.
- [193] Wyrok Trybunału Konstytucyjnego z 7 stycznia 2004 r., sygn. akt 14/03, LEX.
- [194] Wyrok Trybunału Konstytucyjnego z dnia 24 lutego 2004 r. K 54/02, LEX.
- [195] Wyrok Trybunału Konstytucyjnego z 23 marca 1999 r., K 2/98, LEX.
- [196] Postanowienie Trybunału Konstytucyjnego z 15 stycznia 2013 r., SK 21/12, LEX.
- [197] P. Lenio, „Publicznoprawne źródła finansowania ochrony zdrowia,” Wolters Kluwer Polska, 2018.

- [198] Ustawa z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej, t.j. Dz. U. z 2020 r. poz. 295 z późn. zm.
- [199] Uchwała Sądu Najwyższego z dnia 26 października 2011 r., sygn. akt III CZP 58/11, LEX.
- [200] J. Adamski, K. Urban i E. Warmińska, „Refundacja leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Komentarz,” Lex, 2014.
- [201] R. Stankiewicz, „*Institucje rynku farmaceutycznego*”, Wolters Kluwer, 2016.
- [202] M. Kapko, Komentarz do art. 45 Ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty,” w: „*Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty. Komentarz., pod red. E. Zielińskiej*”, ABC Wolters Kluwer, Warszawa 2008.
- [203] Rozporządzenie Komisji (WE) nr 1084/2003 z dnia 3 czerwca 2003 r. dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych, udzielonych przez właściwy organ Państwa Członkowskiego (Dz. U. UE. L. z 2003 r. Nr 159, str. 1 z późn. zm.).
- [204] K. Kaczynski, Off-label drugs use in the aesthetic medicine practitioner’s office – patient’s right to treatment according to current medical knowledge and physician’s liability resulting from off-label treatment, *Academy of Aesthetic and Anti-Aging Medicine*, 2017, nr 3.
- [205] Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research, Starsburg, <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/195>, [dostęp online: 06.02.2019].
- [206] A. Gałęska-Śliwka, „Pozarejestrowe stosowanie leków (off label use), ABC komentarz praktyczny,” Lex.
- [207] J. Stefańczyk-Kaczmarzyk, „Art. 81. [w:] *Prawo farmaceutyczne. Komentarz.*,” M. Kondrat, Red., Wolters Kluwer, 2016.
- [208] Wyrok Naczelnego Sądu Administracyjnego z dnia 21 kwietnia 2016 r., sygn. akt II GSK 2654/14, Lex.
- [209] M. Żarnecka, w *Prawo farmaceutyczne. Komentarz*, W. Olszewski, Red., Lex, 2016.

- [210] Wyrok Trybunału Sprawiedliwości z dnia 29 marca 2012 r., sygn. akt C-185/10.
- [211] J. Majchrzak, „Krótka historia importu cenowego, czyli o pilnej potrzebie znalezienia złotego środka w sprawie kształtowania cen leków,” *Przegląd Legislacyjny*, 2012, nr 4, s. 23-35.
- [212] Wyrok Naczelnego Sądu Administracyjnego z dnia 21 kwietnia 2016 r., sygn. akt II GSK 2654/14, Lex.
- [213] Wyrok Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Warszawie z dnia 2 sierpnia 2013 r., sygn. akt VI SA/Wa 1068/13, Lex nr 1610005.
- [214] R. Tymiński, „Glosa do wyroku Sądu Apelacyjnego z dnia 12 kwietnia 2017 r., I ACa 6/17,” *Temidium*, 2018.
- [215] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Szczecinie z dnia 20 września 2017 r., sygn. akt I ACa 157/17 Lex nr 2461382.
- [216] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 3 września 2013 r., sygn. akt WK 14/13.
- [217] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Krakowie z dnia 9 marca 2001 r., sygn. akt IACa 124/02, Lex.
- [218] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Szczecinie z dnia 11 maja 2017 r., sygn. akt I ACa 560/15, Lex.
- [219] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Białymstoku z dnia 9 kwietnia 2018 r., sygn. akt I ACa 791/17, Lex.
- [220] Unni JC, Joseph RB. Off-Label Medications in Pediatrics. *Indian J Pediatr.* 2019 doi: 10.1007/s12098-019-03029-9. Epub 2019 Jul 20. PMID: 31327145J. [dostęp online: 12.04.2021].
- [221] A. Mir i I. Geer, „Off-Label Use of Medicines in Children,” *Int J Pharm Sci Res*, 5 7 2016 DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.7(5).1820-28. [dostęp online: 12.04.2021].
- [222] Legro RS. Introduction: on-label and off-label drug use in reproductive medicine. *Fertil Steril.* 2015 nr 3, doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.028. PMID: 25726701., [dostęp online: 12.04.2021].
- [223] K. Wroński, R. Bocian i D. A., „Opinie pacjentów na temat modelu paternalistycznego w relacji lekarz-pacjent. Prawne aspekty autonomii pacjenta w

- opiece zdrowotnej, *Nowotwory, Journal of Oncology*, 2009, tom 59, nr 4 , s. 266–273.
- [224] „Raport na temat aktualnego stanu badań klinicznych w Polsce, przygotowany przez firmę PwC na zlecenie i we współpracy ze Związkiem Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA i in.,”  
<https://www.pwc.pl/pl/pdf/badania-kliniczne-raport-pwc.pdf>, [dostęp online: 10.04.2020].
- [225] E. Tańska, „Logistyczno-prawne aspekty prowadzenia badań klinicznych w Polsce (doświadczenia własne/punkt widzenia ośrodka medycznego),” *Zeszyty Naukowe WCO, Letters in Oncology Science* , 51-57 3 20016.
- [226] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Szczecinie z dnia 15 listopada 2012 r. I ACa 596/12, wyrok Sądu Apelacyjnego w Lublinie z dnia 2 października 2003 r., I ACa 369/03.
- [227] T. Beauchamp i J. Childress, *Zasady etyki medycznej*, 1996: KiW, Warszawa.
- [228] [http://www.bioetyka.ump.edu.pl/ZASTOSOWANIE\\_LEKU\\_POZA\\_WSKAZANIAMI.html](http://www.bioetyka.ump.edu.pl/ZASTOSOWANIE_LEKU_POZA_WSKAZANIAMI.html),
- [229] A. Zembala, „Modele komunikacyjne w relacjach lekarz – pacjent,” *Zeszyty Naukowe Towarzystwa Doktorantów UJ Nauki Ścisłe*, nr 11, 2015.
- [230] T. Biesaga, „Autonomia lekarza i pacjenta a cel medycyny”  
[https://www.mp.pl/etyka/podstawy\\_etyki\\_lekarskiej/26784,autonomia-lekarza-i-pacjenta-a-cel-medycyny](https://www.mp.pl/etyka/podstawy_etyki_lekarskiej/26784,autonomia-lekarza-i-pacjenta-a-cel-medycyny), [dostęp online: 22.03.2020].
- [231] M. Wałachowska i M. Ziemiak, *Prawo farmaceutyczne*, 2019.
- [232] Projekt ustawy o badaniach klinicznych produktów leczniczych i produktów leczniczych weterynaryjnych otrzymany w trybie dostępu do informacji publicznej.
- [233] A. Olejniczak, *System Prawa Prywatnego*, tom 6, Warszawa: C.H. Beck, 2018.
- [234] Pismo dyrektora Ministerstwa Zdrowia – Departament Kwalifikacji Medycznych i Nauki z dnia 11 maja 2020 – odpowiedź na wniosek o dostęp do informacji publicznej.
- [235] Wzór wniosku do Komisji Bioetycznej o wyrażenie pozytywnej opinii o zastosowaniu leczenia poza wskazaniami rejestracyjnym,

[http://www.bioetyka.ump.edu.pl/ZASTOSOWANIE\\_LEKU\\_POZA\\_WSKAZANIAMI.html](http://www.bioetyka.ump.edu.pl/ZASTOSOWANIE_LEKU_POZA_WSKAZANIAMI.html), [dostęp online: 01.04.2020].

- [236] „Słownik Języka Polskiego,” 12 07 2018. [dostęp online], <https://sjp.pl/eksperyment>.
- [237] „Raport Roczny Prezesa Urzędu RPLPB, [dostęp online: 03.07.2018] <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/RAPORT%20ROCZNY%202017.pdf>,
- [238] „Trials of war criminals before Nuenberg Military Tribunal under Control Council Law No. 10, volume II, Nuernberg, October 1946-April 1949, the Superintendent of Documents U. S. Government Printing Office Washington 25. D. C.”, [https://www.loc.gov/rr/frd/Military\\_Law/pdf/NT\\_war-criminals\\_Vol-II.pdf](https://www.loc.gov/rr/frd/Military_Law/pdf/NT_war-criminals_Vol-II.pdf), [dostęp online: 15.06.2018].
- [239] Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie stosowania rozporządzenia Ministra Finansów, Funduszy i Polityki Regionalnej z dnia 23 grudnia 2020 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu przeprowadzającego eksperyment medyczny, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-stosowania-rozporzadzenia-ministra-finansow-funduszy-i-polityki-regionalnej-z-dnia-23-grudnia-2020-r-w-sprawie-obowiazkowego-ubezpieczenia-odpowiedzialnosci-cywilnej-podmiotu-przeprowadzajacego-eksperyment-medyczny>, [dostęp online: 01.02.2021].
- [240] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania Dz.U. 2015 poz. 1979.



### **Źródła prawa krajowego:**

Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 2 kwietnia 1997 r. (Dz. U. Nr 78, poz. 483 z późn. zm.).

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, t.j. Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, t.j. Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.

Ustawa z dnia 13 lutego 2020 r. o zmianie ustawy - Kodeks postępowania cywilnego oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. poz. 288)

Ustawa z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej, t.j. Dz. U. z 2018 r. poz. 2190 z późn. zm.

Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, t.j. Dz. U. z 2016 r. poz. 1718 z późn. zm.

Ustawa z dnia 21 lutego 2019 r. o Agencji Badań Medycznych, Dz. U. 2019 poz. 447

Ustawa z dnia 21 lutego 2019 r. o Agencji Badań Medycznych, Dz. U. 2019 poz. 447

Ustawa z dnia 23 kwietnia 1964 r. Kodeks cywilny (Dz. U. Nr 16, poz. 93 z późn. zm.).

Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, t.j. Dz. U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm.

Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, t.j. Dz. U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm.

Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373, z późn. zm.5)

Ustawa z dnia 3 października 2018 r. Kodeks postępowania administracyjnego, Dz.U. z 2018 r. poz. 2096

Ustawa z dnia 30 sierpnia 2002 r. Prawo o postępowaniu przed sądami administracyjnymi, Dz. U. z 2018 r. poz. 1302

Ustawa z dnia 4 lutego 2011 prawo prywatne międzynarodowe, tj. z dnia 13 października 2015 r. Dz.U. z 2015 r. poz. 1792

Ustawa z dnia 6 czerwca 1997 r., Kodeks karny, Dz.U. 1997 nr 88 poz. 553

Ustawa z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzecznik Praw Pacjenta (t.j. Dz. U. z 2019 r. poz. 1127 z późn. zm.)

Ustawa z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej, t.j. Dz. U. z 2019 r. poz. 1429

Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, t.j. Dz. U. z 2017 r. poz. 2211 z późn. zm.

Ustawa z dnia 7 października 1999 r. o języku polskim, t.j. Dz. U. z 2019 r. poz. 1480

Ustawa z dnia z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, Dz.U. 2009 Nr 52, poz. 417 z późn. zm.

Ustawa z dnia 10 października 1991 r. o środkach farmaceutycznych, materiałach medycznych, aptekach, hurtowniach i Inspekcji Farmaceutycznej, Dz. U. Nr 105, poz. 452 z późn. zm.

Rozporządzenie Ministra Finansów w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora z dnia 30 kwietnia 2004 r., Dz.U. Nr 101, poz. 1034

Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 22 grudnia 2011 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu wykonującego działalność leczniczą, Dz. U. Nr 293, poz. 1729

Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora, Dz. U. Nr 101, poz. 1034 z późn. zm.

Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza

klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów, Dz. U. Nr 194, poz. 1290

Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 9 maja 2012 r. w sprawie standardów kształcenia dla kierunków studiów: lekarskiego, lekarsko-dentystycznego, farmacji, pielęgniarstwa i położnictwa, t.j. Dz. U. z 2018 r. poz. 345

Rozporządzenie Ministra Sprawiedliwości z dnia 3 lutego 2011 r. w sprawie wyznaczenia sądu okręgowego właściwego do rozpoznawania niektórych spraw z zakresu prawa autorskiego i praw pokrewnych, Dz. U. Nr 36, poz. 186

Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480)

Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej z dnia 2 maja 2012 r., Dz.U. z 2012 r. poz. 489

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 02.05.2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz.U. poz. 489)

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018 r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. poz. 1994)

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2014 r. w sprawie szczegółowego sposobu przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Dz.U. 2014 poz. 732

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2012 r. w sprawie Inspekcji badań klinicznych Dz.U. 2012 poz. 477

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego Dz.U. 2004 nr 104 poz. 1107

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich, Dz.U. 2004 nr 104 poz. 1108

Rozporządzenie Ministra Finansów, Funduszy i Polityki Regionalnej z dnia 23 grudnia 2020 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu przeprowadzającego eksperyment medyczny, Dz. U. poz. 2412

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania Dz.U. 2015 poz. 1979

### **Źródła prawa międzynarodowego:**

Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research, Starsburg

Dyrektywa 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka, Dz. Urz. WE L 121 z 1.05.2001, s. 34; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 26, s. 299, z późn. zm.

Dyrektywa 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka, Dz. U. UE. L. z 2001 r. Nr 121, str. 34 z późn. zm.

Dyrektywa 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych, Dz. U. UE. L. z 2001 r. Nr 311, str. 1 z późn. zm.

Dyrektywa 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych, Dz. U. UE. L. z 2001 r. Nr 311, str. 1 z późn. zm.

Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, Dz. U. UE. L. z 2001 r. Nr 311, str. 67 z późn. zm.

Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, Dz. U. UE. L. z 2001 r. Nr 311, str. 67 z późn. zm.

Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, Dz. U. UE. L. z 2001 r. Nr 311, str. 67 z późn. zm.

Europejska Karta Społeczna sporządzona w Turynie dnia 18 października 1961 r., Dz. U. z dnia 29 stycznia 1999 r. nr 8 poz 67

Konstytucja Światowej Organizacji Zdrowia, Porozumienie zawarte przez Rządy reprezentowane na Międzynarodowej Konferencji Zdrowia i Protokół dotyczący Międzynarodowego Urzędu Higieny Publicznej, podpisane w Nowym Jorku dnia 22 lipca 1946 r., Dz.U. 1948 nr 61 poz. 477

Konwencja o Ochronie Praw Człowieka i Podstawowych Wolności sporządzona w Rzymie dnia 4 listopada 1950 r., zmieniona następnie Protokołami nr 3, 5 i 8 oraz uzupełniona Protokołem nr 2., Dz.U. 1993 nr 61 poz. 284

Międzynarodowy Pakt Praw Obywatelskich i Politycznych (MPPOiP) otwarty do podpisu w Nowym Jorku dnia 19.12.1966 r. Dz.U. z 1977 r. Nr 38, poz. 167 został ratyfikowany przez Polskę dnia 03.03.1977 r., podobnie Międzynarodowy Pakt Praw Gospodarczych, Społecznych i Kulturalnych Dz.U. z 1977 r. Nr 38, poz. 169

Rozporządzenie (WE) nr 1049/2001 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 30 maja 2001 r. w sprawie publicznego dostępu do dokumentów Parlamentu Europejskiego, Rady i Komisji, Dz. U. UE. L. z 2001 r. Nr 145, str. 43 z późn. zm.

Rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków, Dz. U. UE. L. z 2004 r. Nr 136, str. 1 z późn. zm.

Rozporządzenie Komisji (WE) nr 1084/2003 z dnia 3 czerwca 2003 r. dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych,

udzielonych przez właściwy organ Państwa Członkowskiego, Dz. U. UE. L. z 2003 r. Nr 159, str. 1 z późn. zm.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE z dnia 27 kwietnia 2016 r., Dz.Urz.UE.L Nr 119, str. 1

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE, Dz. U. UE. L. z 2014 r. Nr 158, str. 1 z późn. zm.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE, Dz. U. UE. L. z 2014 r. Nr 158, str. 1 z późn. zm.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1215/2012 z dnia 12 grudnia 2012 r. w sprawie jurysdykcji i uznawania orzeczeń sądowych oraz ich wykonywania w sprawach cywilnych i handlowych (wersja przekształcona) z dnia 12 grudnia 2012 r. Dz.Urz.UE.L Nr 351, str. 1

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 593/2008 z dnia 17 czerwca 2008 r. w sprawie prawa właściwego dla zobowiązań umownych Dz.Urz.UE.L 2008 Nr 177

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 593/2008 z dnia 17 czerwca 2008 r. w sprawie prawa właściwego dla zobowiązań umownych Dz.Urz.UE.L 2008 Nr 177, str. 6

Rozporządzenie Rady (EWG) nr 2309/93 z dnia 22 lipca 1993 r., ustanawiając wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych

Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej, Dz.U.2004.90.864/2 z dnia 30.04.2004 r.

Traktat o Unii Europejskiej, Dz. U. z 2004 r. Nr 90, poz. 864/30 z późn. zm.

## **Orzecznictwo:**

Opinia Trybunału Sprawiedliwości z dnia 16 maja 2017 r. 2/15, Legalis nr: 2306927.

Orzeczenie Trybunału Konstytucyjnego z dnia 28 stycznia 1991 r., sygn. akt K 13/90, Legalis nr 10083.

Postanowienie NSA z dnia 18 kwietnia 2007 r., sygn. akt II OSK 1112/06, Legalis nr 174866.

Postanowienie TK z 15 stycznia 2013 r., SK 21/12, OTK Seria A 2013 nr 1, poz. 12, Legalis nr 656122.

Uchwała Sądu Najwyższego - Izba Cywilna z dnia 26 października 2011 r. III CZP 58/11, OSNC 2012 nr 5, poz. 59, str. 41, Biul. SN 2011 nr 10, Legalis nr: 375553.

Uchwała Sądu Najwyższego z dnia 26 października 2011 r., sygn. akt III CZP 58/11, LEX 2019.

Uchwała TK z dnia 17 marca 1993 r., sygn. akt (W. 16/92), tekst sentencji - Dz. U. Nr 23, poz. 103, Legalis nr: 10155.

US Military Tribunal Nuenberg, Judgment of 19 July 1947, The United States of America vs. Karl Brandt et al., The Doctors' Trial.

Wyrok ETPCz z 13.11.2012 r. w sprawie Hristozov i in v. Bułgaria, sprawa 47039/11 i 358/12.

Wyrok Naczelnego Sądu Administracyjnego z dnia 21 kwietnia 2016 r., sygn. akt II GSK 2654/14, Legalis nr: 1456164.

Wyrok Naczelnego Sądu Administracyjnego z dnia 21 kwietnia 2016 r., sygn. akt II GSK 2654/14

Wyrok NSA z dnia 16 stycznia 2015 r., II OSK 2613/14, Legalis nr: 1218409.

Wyrok NSA z dnia 31 sierpnia 1984 r., SA/Wr 430/84, OSPiKA 1986, z. 9–10, poz. 176, Lex nr 11657.

Wyrok Sądu Apelacyjnego w Krakowie, sygn akt I ACa 676/12, Legalis nr: 719480.

Wyrok Sądu Okręgowego we Wrocławiu, sygn. akt IC 635/11, [http://orzeczenia.wroclaw.so.gov.pl/content/\\$N/155025000000503\\_I\\_C\\_000635\\_2011\\_Uz\\_2013-10-02\\_001](http://orzeczenia.wroclaw.so.gov.pl/content/$N/155025000000503_I_C_000635_2011_Uz_2013-10-02_001)

Wyrok Sądu (siódma izba) z dnia 11 czerwca 2015 r. Laboratoires CTRS przeciwko Komisji Europejskiej, spraw Sprawa T-301/12, LEX nr 1327339

Wyrok Sądu Apelacyjnego w Białymstoku z dnia 9 kwietnia 2018 r., sygn. akt I ACa 791/17, LEX nr 2537613



Wyrok Sądu Apelacyjnego w Gdańsku z dnia 12 stycznia 2017 r., II AKa 394/15, LEX nr 2372256.

Wyrok Sądu Apelacyjnego w Katowicach z dnia 21 grudnia 2015 r., sygn. akt I ACa 666/15, LEX nr 1971098.

Wyrok Sądu Apelacyjnego w Krakowie z dnia 9 marca 2001 r., sygn. akt I ACa 124/02.

Wyrok Sądu Apelacyjnego w Krakowie z dnia 4 września 2012 r., sygn. akt I ACa 676/12, LEX nr 1236712.

Wyrok Sądu Apelacyjnego w Lublinie z dnia 2 października 2003 r., I ACa 369/03, LEX nr 155067.

Wyrok Sądu Apelacyjnego w Poznaniu z dnia 17 września 2013 r., I ACa 650/13, LEX nr 1428203.

Wyrok Sądu Apelacyjnego w Szczecinie z dnia 11 maja 2017 r., sygn. akt I ACa 560/15, LEX nr 2376937.

Wyrok Sądu Apelacyjnego w Szczecinie z dnia 20 września 2017 r., sygn. akt I ACa 157/17, LEX nr 2461382

Wyrok Sądu Apelacyjnego w Szczecinie z dnia 15 listopada 2012 r. I ACa 596/12, LEX nr 1246866

Wyrok Sądu Apelacyjnego w Warszawie z 4 listopada 2008 r., I ACa 526/08, LEX nr 1641212.

Wyrok Sądu Apelacyjnego w Warszawie z dnia 14 lutego 2014, sygn. akt VI ACa 1000/13, LEX nr 1469448.

Wyrok Sądu Apelacyjnego w Warszawie z dnia 19 lutego 2019 r., sygn. akt V ACa 119/18, Legalis nr: 2631472

Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 17 grudnia 2004 r., sygn. akt II CK 303/04, Legalis nr: 66293.

Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 10 lutego 2010 r., sygn. akt V CSK 287/09, Legalis nr: 350667.

Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 14 stycznia 2011 r., II PK 157/10, Legalis nr: 417497

Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 17 grudnia 2004 r., sygn. akt II CK 303/04, Legalis nr: 66293.

Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 28 września 1999 r. sygn. II CKN 511/98, Legalis nr 50100.

Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 3 grudnia 2009 r., II CSK 550/09, Legalis nr: 303906.

Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 3 września 2013 r., sygn. akt WK 14/13, Legalis nr: 737169.

Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 22 maja 2002 r., I CKN 127/00, Legalis nr: 59065.

Wyrok Sądu Okręgowego w Gliwicach, Sygn. akt XII C 116/13, Legalis nr: 2038933.

Wyrok Sądu Okręgowego w Piotrkowie Trybunalskim, sygn. akt IC 1673/10.

Wyrok Sądu Okręgowego w Suwałkach z dnia 24 stycznia 2019 roku, sygn. akt I.C 725/17, LEX nr 2667232

Wyrok TK z 23 marca 1999 r., K 2/98, Dz.U. 1999 nr 26 poz. 242, LEX nr 36396.

Wyrok TK z 7 stycznia 2004 r., sygn. akt 14/03, Dz.U. 2004 nr 5 poz. 37.

Wyrok TK z dnia 24 lutego 2004 r. K 54/02, Dz.U. 2004 nr 40 poz. 374.

Wyrok Trybunału Konstytucyjnego z dnia 11 października 2011 r., sygn. akt K 16/10, Dz. U. Nr 240, poz. 1436.

Wyrok Trybunału Konstytucyjnego z dnia 27 października 2010 r., sygn. akt K 10/08, Dz.U. 2010 nr. 205 poz. 1365.

Wyrok Trybunału Konstytucyjnego z dnia 28 października 2009 r. sygn. akt Kp 3/09, M.P. 2009 nr 72 poz. 917.

Wyrok Trybunału Sprawiedliwości z dnia 29 marca 2012 r., sygn. akt C-185/10, LEX nr 1126904.

Wyrok Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Warszawie z dnia 15 maja 2014 r., VI SA/Wa 1408/13, Lex nr 1564720.

## Źródła internetowe

1. „Pharmacovigilance”, [dostęp online: 18.01.2019]  
<http://ptbfarm.pl/pharmacovigilance>,
2. „Raport na temat aktualnego stanu badań klinicznych w Polsce, przygotowany przez firmę PwC na zlecenie i we współpracy ze Związkiem Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA i in.,” [dostęp online: 10.04.2020],<https://www.pwc.pl/pl/pdf/badania-kliniczne-raport-pwc.pdf>.
3. „Raport Roczny Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych”, 2017, [dostęp online: 17.11.2020],  
<http://www.urpl.gov.pl/pl/urz%C4%85d/raport-roczny>.
4. „Raport Roczny Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych”, 2018, [dostęp online: 17.11.2020],  
<http://www.urpl.gov.pl/pl/urz%C4%85d/raport-roczny>.
5. „Raport Roczny Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych”, 2019 [dostęp online: 17.11.2020],  
<http://www.urpl.gov.pl/pl/urz%C4%85d/raport-roczny>
6. „Słownik Języka Polskiego,” 12.07.2018. [dostęp online],  
<https://sjp.pl/eksperyment>.
7. „Trials of war criminals before Nuenberg Military Tribunal under Control Council Law No. 10, volume II, Nuernberg, October 1946-April 1949, the Superintendent of Documents U. S. Government Printing Office Washington 25. D. C.”, [dostęp online: 15.06.2018]. [https://www.loc.gov/rr/frd/Military\\_Law/pdf/NT\\_war-criminals\\_Vol-II.pdf](https://www.loc.gov/rr/frd/Military_Law/pdf/NT_war-criminals_Vol-II.pdf),
8. A. Mir i I. Geer, „Off-Label Use of Medicines in Children,” *Int J Pharm Sci Res*, 5 7 2016 [dostęp online: 12.04.2021] DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.7(5).1820-28..
9. A. Pochręst-Motyczyńska, Agencja Badań Medycznych czeka na pieniądze na start [dostęp online: 14.12.2019], <https://www.prawo.pl/zdrowie/agencja-badan-medycznych-czeka-na-pieniadze-na-rozpoczecie,400114.html>.
10. A. Zieliński, „Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr Leszka Boska” [dostęp online: 08.07.2018] <http://www.wpia.uw.edu.pl/wp-content/uploads/2012/10/doc20130426110601.pdf>.

11. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research, Starsburg, [dostęp online: 06.02.2019] <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/195>.
12. W. C. Goldstein i B. JC, „Ethical issues in pragmatic randomized controlled trials: a review of the recent literature,” *BMC Med Ethics*, 27 2 2018, [dostęp online: 16.04.2021] doi: 10.1186/s12910-018-0253-x. PMID: 29482537; PMCID: PMC5827974.
13. Deklaracja Helsińska [dostęp online: 04.07.2018], [https://www.nil.org.pl/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0008/93248/Deklaracja-Helsinska-przyjeta-na-64-ZO-WMA\\_-pazdziernik-2013\\_pelny-tekst.pdf](https://www.nil.org.pl/__data/assets/pdf_file/0008/93248/Deklaracja-Helsinska-przyjeta-na-64-ZO-WMA_-pazdziernik-2013_pelny-tekst.pdf).
14. E. Tenti, G. Simonetti, M. Bochicchio i G. Martinelli, „Main changes in European Clinical Trials Regulation (No 536/2014)”, *Contemporary Clinical Trials Community*, 2018 [dostęp online: 17.05.2018], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6039537/>.
15. Guideline for Good Clinical Practice ICH, [dostęp online: 26.09.2018], <https://ichgcp.net/>
16. <http://www.badaniaklinicznepolsce.pl/o-badaniach-klinicznych/podstawowe-informacje/jak-sie-prowadzi-badania-kliniczne> [dostęp online: 10.01.2019]
17. [https://www.researchgate.net/profile/Anders\\_Jorgensen3/publication/51113462\\_Opening\\_up\\_data\\_at\\_the\\_European\\_Medicines\\_Agency/links/56cc477808ae96cdd071a85c/Opening-up-data-at-the-European-Medicines-Agency.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Anders_Jorgensen3/publication/51113462_Opening_up_data_at_the_European_Medicines_Agency/links/56cc477808ae96cdd071a85c/Opening-up-data-at-the-European-Medicines-Agency.pdf).
18. Introduction in Thalidomide [dostęp online: 15.04.2020], <http://broughttolife.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/themes/controversies/thalidomide>.
19. K. Kaczynski, Off-label drugs use in the aesthetic medicine practitioner’s office – patient’s right to treatment according to current medical knowledge and physician’s liability resulting from off-label treatment, *Academy of Aesthetic and Anti-Aging Medicine*, 2017, nr 3.
20. K. Saag, „E-consent,” [dostęp online: 19 10 2019] <http://www.nationalacademies.org/hmd/~media/Files/ActivityFiles/PublicHealth/HealthLiteracy/2014-JUL-28/Saag.pdf>.
21. K. W. Zucker, T. L. Allen, M. J. Boyle, A. R. Burton i V. S. Smyth, *Foundations in the law: Classic cases in medical ethics*, Army - Baylor University Graduate Program in Health and Business Administration, Army Medical Department Center and

- School, Fort Sam Houston, Texas, 2nd Edition, January 2007 [dostęp online: 29.03.2018], <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a459875.pdf>.
22. Kodeks Etyki Lekarskiej, [dostęp online: 07.07.2018], <https://nil.org.pl/dokumenty/kodeks-etyki-lekarskiej>.
23. Komunikat ECRIN, [dostęp online: 06.09.2019] <https://www.ecrin.org/>.
24. Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie stosowania Rozporządzenia Ministra Finansów, Funduszy i Polityki Regionalnej z dnia 23 grudnia 2020 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu przeprowadzającego eksperyment medyczny [dostęp online: 28.03.2021], <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-stosowania-rozporzadzenia-ministra-finansow-funduszy-i-polityki-regionalnej-z-dnia-23-grudnia-2020-r-w-sprawie-obowiazkowego-ubezpieczenia-odpowiedzialnosc-cywilnej-podmiotu-przeprowadzajacego-eksperyment-medyczny>.
25. Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie stosowania rozporządzenia Ministra Finansów, Funduszy i Polityki Regionalnej z dnia 23 grudnia 2020 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu przeprowadzającego eksperyment medyczny, [dostęp online: 01.02.2021] <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-stosowania-rozporzadzenia-ministra-finansow-funduszy-i-polityki-regionalnej-z-dnia-23-grudnia-2020-r-w-sprawie-obowiazkowego-ubezpieczenia-odpowiedzialnosc-cywilnej-podmiotu-przeprowadzajacego-eksperyment-medyczny>.
26. L. Jakubiak, Badania kliniczne, projekt ustawy jest gotowy [dostęp online: 26.09.2018], [http://www.rynekapteki.pl/prawo/badania-kliniczne-projekt-ustawy-jest-gotowy-szczegoly-poznamy-jesienia,26132\\_3.html](http://www.rynekapteki.pl/prawo/badania-kliniczne-projekt-ustawy-jest-gotowy-szczegoly-poznamy-jesienia,26132_3.html).
27. Legro RS. Introduction: on-label and off-label drug use in reproductive medicine. *Fertil Steril.* 2015 nr 3, [dostęp online: 12.04.2021]. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.028. PMID: 25726701.
28. N. Drury, J. Menzies, „Understanding parents' decision-making on participation in clinical trials in children's heart surgery: a qualitative study”, [dostęp online: 16.04.2021] *BMJ Open*, 23 2 2021, doi: 10.1136/bmjopen-2020-044896. PMID: 33622954; PMCID: PMC7907877.

29. OECD Recommendation on the Governance of Clinical Trials, [dostęp online: 02.07.2019] <https://www.oecd.org/sti/inno/oecd-recommendation-governance-of-clinical-trials.pdf>
30. Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2012 z dnia 27 marca 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 [dostęp online: 28.01.2019],  
[http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/Opinie\\_Rady/2012/U\\_8\\_51\\_RP\\_2012\\_0327\\_opinia\\_39.pdf](http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/Opinie_Rady/2012/U_8_51_RP_2012_0327_opinia_39.pdf).
31. P. C. Gøtzsche i A.W. Jørgensen, Opening up data at the European Medicines Agency [dostęp online: 20.12.2018]
32. Pollard v. United States (The Tuskegee Experiment), The Petition, Civil Action No. 4126-N, U.S. District Court for the Middle District of Alabama, N.D iv. (1973). [dostęp online: 1.04.2018] <https://cite.case.law/frd/69/646/>
33. Powszechna Deklaracja Praw Człowieka [dostęp online: 07.07.2018],  
[http://www.unesco.pl/fileadmin/user\\_upload/pdf/Powszechna\\_Deklaracja\\_Praw\\_Czlowieka.pdf](http://www.unesco.pl/fileadmin/user_upload/pdf/Powszechna_Deklaracja_Praw_Czlowieka.pdf).
34. Projekt ustawy o badaniach klinicznych trafił do Ministerstwa Zdrowia [dostęp online: 04.02.2020], <https://abm.gov.pl/pl/aktualnosci/205,Projekt-ustawy-o-badaniach-klinicznych-trafil-do-Ministra-Zdrowia.html?search=80685>.
35. PwC Polska - spodziewany wpływ rozporządzenia 536/2014 na badania kliniczne w Polsce, materiały konferencyjne [dostęp online: 28.12.2018],
36. Raport belmoncki w tłumaczeniu Włodzimierza Galewicza [dostęp online: 29.05.2018],  
[https://www.nil.org.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0007/81394/raport\\_belmoncki\\_galewicz.pdf](https://www.nil.org.pl/_data/assets/pdf_file/0007/81394/raport_belmoncki_galewicz.pdf).
37. S. Manti i A. Licari, „How to obtain informed consent for research.,” *Breathe* (Sheffs), 18 6 2018. [dostęp online: 15.04.2021] doi: 10.1183/20734735.001918. PMID: 29875834; PMCID: PMC5980471;.
38. T. Biesaga, „Autonomia lekarza i pacjenta a cel medycyny”, [dostęp online: 22.03.2020][https://www.mp.pl/etyka/podstawy\\_etyki\\_lekarskiej/26784,autonomia-lekarza-i-pacjenta-a-cel-medycyny](https://www.mp.pl/etyka/podstawy_etyki_lekarskiej/26784,autonomia-lekarza-i-pacjenta-a-cel-medycyny).

39. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, „The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research”, Washington D.C. Department of Health, Education, and Welfare, 1979 [dostęp online: 12.07.2018], <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>.
40. Unni JC, Joseph RB. Off-Label Medications in Pediatrics. *Indian J Pediatr.* 2019 doi: 10.1007/s12098-019-03029-9. Epub 2019 Jul 20. PMID: 31327145J.. [dostęp online: 12.04.2021]
41. US Military Tribunal Nuenberg, Judgment of 19 July 1947, The United States of America vs. Karl Brandt et al., The Doctors' Trial [dostęp online: 15.06.2018], <http://werle.rewi.hu-berlin.de/MedicalCase.pdf>.
42. Wyrok Sądu (siódma izba) z dnia 11 czerwca 2015 r., Laboratoires CTRS przeciwko Komisji Europejskiej, sprawa nr T-452/14, [dostęp online: 2.02.2019], <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?uri=CELEX:62014TJ0452>
43. Wzór wniosku do Komisji Bioetycznej o wyrażenie pozytywnej opinii o zastosowaniu leczenia poza wskazaniami rejestracyjnym, [http://www.bioetyka.ump.edu.pl/ZASTOSOWANIE\\_LEKU\\_POZA\\_WSKAZANIAMI.html](http://www.bioetyka.ump.edu.pl/ZASTOSOWANIE_LEKU_POZA_WSKAZANIAMI.html), [dostęp online: 01.04.2020].

## Spis rycin:

Rycina nr 1. Opracowanie własne na podstawie danych liczbowych przekazanych przez Prezesa Urzędu	112
Rycina nr 2. Opracowanie własne na podstawie informacji uzyskanych od Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Rzeszowie	115
Rycina nr 3. Opracowanie własne na podstawie informacji uzyskanych od Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	116
Rycina nr 4. Opracowanie własne na podstawie informacji uzyskanych od Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu	117
Rycina nr 5. Tytuły zawodowe i naukowe ankietowanych – opracowanie własne na podstawie badań ankietowych	119
Rycina nr 6. Staż zawodowy ankietowanych – opracowanie własne na podstawie badań ankietowych	120
Rycina nr 7. Miejsce wykonywania praktyki – opracowanie własne na podstawie badań ankietowych	121
Rycina nr 8. Ocena procesu uzyskiwania świadomej zgody na podstawie odpowiedzi udzielonych przez ankietowanych, opracowanie własne	123
Rycina nr 9. Odpowiedzi ankietowanych na pytania dotyczące znajomości przepisów prawnych – opracowanie własne na podstawie wyników ankiety	127
Rycina nr 10. Zaangażowanie w proces uzyskiwania opinii komisji bioetycznej – opracowanie własne na podstawie wyników ankiety	129
Rycina nr 11. Przypadki negatywnej opinii komisji bioetycznej – opracowanie własne na podstawie wyników ankiety	130
Rycina nr 12. Umowy o badanie kliniczne – opracowanie własne na podstawie wyników ankiety	131
Rycina nr 13. Charakter zawieranych umów o badania kliniczne – opracowanie własne na podstawie wyników ankiety	132
Rycina nr 14. Język dokumentacji badania klinicznego – opracowanie własne na podstawie wyników ankiety	134
Rycina nr 15. Informacje uzyskane od Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Rzeszowie – opracowanie własne	167



Rycina nr 16. Informacje uzyskane od Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach – opracowanie własne	168
Rycina nr 17. Informacje uzyskane od Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu – opracowanie własne	168
Rycina nr 18. Stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi w praktyce ankietowanych – opracowanie własne na podstawie badań ankietowych	169
Rycina nr 19. Rodzaj placówki leczniczej, w której stosowane są leki off-label, opracowanie własne na podstawie wyników ankiety	170
Rycina nr 20. Informowanie o stosowaniu leczenia off-label, opracowanie własne na podstawie wyników ankiety	171
Rycina nr 21. Przeciwwskazania do informowania pacjenta o każdorazowym zastosowaniu produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi	172
Rycina nr 22. Forma udzielenia zgody na zastosowanie leku off-label, opracowanie własne na podstawie wyników ankiety	174
Rycina nr 23. Opinie komisji bioetycznej w związku z zastosowaniem leku off-label, opracowanie własne na podstawie wyników ankiety	175

**Załączniki:****Wzór ankiety:****Ankieta:****Pozarejestrowane stosowanie produktów leczniczych i badanie kliniczne****- praktyka w podmiotach leczniczych w Polsce**

Lp	Pytanie	Odpowiedź*	Uwagi**
1	Staż zawodowy (ile lat po ukończeniu studiów)		
2	Stopień naukowy		
3	Specjalizacja		
4	Zatrudnienie w szpitalu	tak/nie	
5	Zatrudnienie w szpitalu klinicznym	tak/nie	
6	Praca ambulatoryjna	tak/nie	
7	Czy brał Pan/Pani udział w badaniach naukowych z udziałem pacjentów?	tak/nie	
8	Czy brał Pan/Pani udział w badaniach klinicznych?	tak/nie	
9	W ilu badaniach klinicznych brał Pan/Pani udział?		
10	Czy pełnił Pan/Pani rolę głównego badacza?	tak/nie	
11	Czy brał Pan/Pani udział w badaniach sponsorowanych przez firmę farmaceutyczną?	tak/nie	
12	Czy brał Pan/Pani udział w badaniach niekomercyjnych? Kto organizował te badania?	tak/nie	
13	Jak ocenia Pan/Pani proces uzyskiwania świadomej zgody pacjenta na badanie kliniczne w skali 1-5? 1 - nie nastęcza trudności, zrozumiały dla pacjenta 5 - czasochłonny, pacjent ma problem z rozumieniem formularza		
14	Co powodowało największe trudności w uzyskaniu świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym?		
15	Czy jasne są dla Pana/Pani przepisy prawne regulujące uzyskanie świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym?	tak/nie	
16	Czy jasne są dla Pana/Pani przepisy prawne regulujące uzyskanie świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym w przypadku małoletnich lub osób ubezwłasnowolnionych/które nie mogą wyrazić zgody na udział w badaniu?	tak/nie	
17	Czy był Pan/Pani zaangażowany w proces uzyskiwania opinii komisji bioetycznej?	tak/nie	

18	Czy miał Pan/Pani w swojej praktyce przypadki negatywnej opinii komisji bioetycznej? Jeżeli tak to czy przyczyny odmowy były merytoryczne (związane z charakterem badania) czy formalne (związane z niespełnieniem wymogów formalnych)?	tak/nie	
19	Czy podpisał Pan/Pani umowę o badanie kliniczne?	tak/nie	
20	Czy umowa była trójstronna?	tak/nie	
21	Czy zawarte były dwie umowy dwustronne?	tak/nie	
22	Czy miał Pan wpływ na treść umowy?	tak/nie	
23	Czy umowa była sporządzona w języku polskim?	tak/nie	
24	Czy protokół badania był sporządzony w języku polskim?	tak/nie	
25	Czy obcojęzyczność dokumentów stosowanych w badaniu była, w Pana/Pani doświadczeniu, źródłem nieporozumień lub problemów?	tak/nie	
26	Czy może Pan/Pani podać przykłady takich problemów lub nieporozumień?		
27	Czy w swojej praktyce stosuje Pan/Pani produkty lecznicze poza wskazaniami rejestracyjnymi?	tak/nie	
28	Czy stosowanie produkty lecznicze poza wskazaniami rejestracyjnymi w Pana/Pani praktyce ma miejsce:		
	a) w szpitalu	tak/nie	
	b) w szpitalu klinicznym	tak/nie	
	c) w praktyce ambulatoryjnej	tak/nie	
29	Czy informuje Pan/Pani pacjenta o każdym zastosowaniu produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi?	tak/nie	
30	Czy widzi Pan/Pani przeciwwskazania do informowania pacjenta o każdorazowym zastosowaniu produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi?	tak/nie	
31	Czy uzyskuje Pan/Pani zgodę pacjenta na każde zastosowanie produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi?	tak/nie	
32	Czy zgoda jest udzielana na piśmie?	tak/nie	
33	Czy uzyskuje Pan/Pani opinię komisji bioetycznej na zastosowanie produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi?	tak/nie	

\* Proszę o zakreślenie właściwej odpowiedzi

\*\*Proszę o wskazanie uwag, wyjaśnień lub wątpliwości



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KATEDRA PRAWA MEDYCZNEGO, ORGANIZACJI I ZARZĄDZANIA W OPIECE  
ZDROWOTNEJ

ul. Smoluchowskiego 11  
60-179 Poznań

tel.: 61 861-22-50  
tel.: 61 861-22-21  
fax.:61 861-22-51  
e-mail: knoz@ump.edu.pl

Poznań, dnia 27.03.2018 r.

KPMOIZ / 38 / 2018

#### Oświadczenie promotora

Jako promotor pracy doktorskiej mgr Marii Gutowskiej-Ibbs oświadczam, że badania, na których opierać się będzie praca doktorska nt. Pozarejestrowe zastosowanie produktów leczniczych a badania kliniczne, nie mają cech eksperymentu medycznego wobec czego brak jest konieczności orzeczenia Komisji Bioetycznej.

**BADANIE NIE NOSI CECH  
EKSPERYMENTU  
MEDYCZNEGO** 2018-04-11

PRZEWODNICZĄCY  
KOMISJI BIOETYCZNEJ  
*prof. dr hab. med. Paweł Chochalski*

*Monika Urbaniak*  
KIEROWNIK  
Katedry Prawa Medycznego,  
Organizacji i Zarządzania w Opiece Zdrowotnej  
dr hab. Monika Urbaniak

## **Pozarejestrowe stosowanie produktów leczniczych a badanie kliniczne – praktyka w podmiotach leczniczych w Polsce**

### **Streszczenie**

Celem pracy było zbadanie, na ile regulacje prawne odnoszące się do badań klinicznych oraz pozarejestrowego stosowania leków są lekarzom znane oraz jaka jest praktyka stosowania tych przepisów. Badany był problem podstawowych unormowań prawnych dotyczących prowadzenia badań klinicznych i zastosowania produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz tego czy i w jakim stopniu normy te są wystarczające i zrozumiałe bądź nie dla personelu medycznego.

Struktura pracy obejmuje wstęp, przedstawienie celów pracy oraz metod badawczych, prezentację wyników podzieloną na cztery rozdziały, dyskusję oraz wnioski. W zakresie prezentacji wyników, w rozdziale pierwszym przedstawiono pojęcie i rodzaje eksperymentów medycznych oraz zarys regulacji prawnych i deontologicznych prowadzenia eksperymentów medycznych. W rozdziale drugim analizowano prawne zasady dopuszczalności innowacyjnego leczenia pacjentów oraz omówiono kompetencje organów kontrolnych w procesie przeprowadzania badań klinicznych. Rozdział trzeci obejmuje zagadnienia zakresu, celu i dopuszczalności badań klinicznych ze szczególnym uwzględnieniem kwestii świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym. W rozdziale tym poruszono również kwestie umów dotyczących prowadzenia badań klinicznych oraz przedstawiono zasady odpowiedzialności cywilnej za szkody wyrządzone w związku z prowadzeniem badania klinicznego i zasady ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej jak również przedstawiono wyniki badań w zakresie badań klinicznych z uwzględnieniem badań ankietowych, jak i informacji przekazanych przez organy administracji i komisje bioetyczne. W rozdziale czwartym przedstawiono kwestie dopuszczalności pozarejestrowego zastosowania produktów leczniczych, aspekty administracyjnoprawne oraz podjęto próbę kwalifikacji prawnej leczenia *off-label* jako eksperymentu medycznego oraz przedstawiono wyniki badań w zakresie zastosowania produktów leczniczych *off-label* z uwzględnieniem badań ankietowych, jak i informacji przekazanych przez organy administracji i komisje bioetyczne.

W ramach dyskusji przedstawiono podsumowanie wyników badań, w tym w szczególności kwestię znajomości przepisów dotyczących badań klinicznych i pozarejestrowego zastosowania produktów leczniczych wśród lekarzy oraz ocenę funkcjonowania obowiązujących regulacji prawnych oraz potrzeby zmian legislacyjnych.

Praca uwzględnia stan prawny obowiązujący w dniu 28 lutego 2021 r.

## **Off-label use of medical products and clinical trials – practical aspects in treatment centres in Poland**

### **Abstract**

The aim of this study was to determine how well legal regulations concerning clinical trials and the off-label use of medical products are known to doctors and to determine how those regulations are applied in practice. The study focused on basic legal norms associated with the running of clinical trials and the application of medicinal products beyond their registered area of use were examined. Furthermore, the extent to which these laws are viewed as adequate and understandable by medical personnel was assessed.

The structure of the study includes an introduction, presentation of the study aims and study methodology. Later, the results are presented in four chapters, followed by a discussion and conclusions. With regards to the results, the first chapter presents the basic types of medical experiments together with deontological aspects of medical experiments. The second chapter analyses the legal rules for the admissibility of innovative treatment of patients and discusses the competences of governing bodies in the process of conducting clinical trials. The third chapter covers the issues of the scope, purpose, and admissibility of clinical trials, with particular emphasis on the issue of informed consent to participate in clinical trials. This chapter also deals with the issues of contracts relating to the conduct of clinical trials and presents the principles of civil liability for damages caused in connection with the conduct of a clinical trial. Furthermore, the results of research in the field of clinical trials were presented, taking into account findings from a questionnaire-based study, as well as information provided by administrative bodies and ethical committees. Chapter four issues surrounding the acceptability of off-label use of medicinal products were presented, including legal and administrative aspects, and an attempt was made to legally qualify off-label treatment as a medical experiment, considering the rationale for its use. As before, the results of questionnaire-based studies, together with information collected from administrative bodies and bioethical commissions were presented, as they relate to the off-label use of medicinal products.

In the discussion, a summary of the research results was presented and, in particular, issues regarding physicians' knowledge of the law as it pertains to clinical trials and the off-label use of medicinal products were discussed together with an assessment of the functioning of those legal regulations and the need for legislative changes.

The study was carried out on the basis of the laws in force on the 28<sup>th</sup> of February 2021.