

Rozdział 3. Terapia eksperymentalna

Spis treści

	Nb
3.1. Uwagi wstępne	1
3.2. Medyczne i etyczne aspekty terapii eksperymentalnej	3
3.2.1. Uwagi wstępne	3
3.2.2. Aspekty medyczne	7
3.2.3. Aspekty etyczne	12
3.3. Prawne aspekty terapii eksperymentalnej	17
3.3.1. Prawo międzynarodowe wobec terapii eksperymentalnej	17
3.3.2. Prawne ramy terapii eksperymentalnej w Unii Europejskiej	25
3.3.3. Terapia eksperymentalna w orzecznictwie sądów	33
3.3.4. Terapia eksperymentalna w regulacjach FDA (Stany Zjednoczone)	42
3.3.5. Prawne ramy terapii eksperymentalnej w Polsce	45
3.4. Uwagi podsumowujące	62

Literatura: A Commitment to Action for Expanded Access to HIV/AIDS Treatment, International HIV Treatment Access Coalition December 2002, WHO/HIV/2002.24, http://www.who.int/hiv/pub/arv/who_hiv_2002_24.pdf (data dostępu: 11.3.2018 r.); *K. Asplund, G. Hermerén*, The need to revise the Helsinki Declaration, *Lancet* 2017, Nr 389; Badania naukowe z udziałem ludzi w biomedycynie. Standardy międzynarodowe (red. *J. Różyńska, M. Waligóra*), Warszawa 2012; *A. Bateman-House*, How a physician can work with a not yet approved drug through compassionate use, *The Health Care Blog* 2016, <http://thehealthcareblog.com/blog/2016/04/17/far-from-evidence-based-prescribing-the-world-of-compassionate-use/> (data dostępu: 11.3.2018 r.); *A. Bateman-House, C.T. Robertson*, The Federal Right to Try Act of 2017 – A Wrong Turn for Access to Investigational Drugs and the Path Forward, *JAMA Internal Medicine* 2018, Mar 1;178(3):321-322; *T.L. Beauchamp, J.F. Childress*, *Principles of Biomedical Ethics*, Oxford–New York 2013; *E. Bedell*, Global Access to Medicinal Products: Compassionate Use Procedures, www.raps.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=3690 (data dostępu: 7.3.2018 r.); *T.H. Bitting*, Drugs-Federal Drug Administration Ban on Laetrile Treatments for Terminally Ill Cancer Patients is Arbitrary and Capricious, *Tulsa L. J.* 1978, Nr 14; *M.E. Blair Holbein, J.P. Berglund, K. Weatherwax, D.E. Gerber, J.E. Adamo*, Access to Investigational Drugs: FDA Expanded Access Programs or Right-to-Try Legislation?, *Clinical and Translational Science* 2015, Nr 5; *J. Borysowski, H.J. Ehni, A. Górski*, Ethics review in compassionate use, *BMC Medicine* 2017, Nr 1; *M.L. Broekman, M.E. Carrière, A.L. Bredenoord*, Surgical innovation: the ethical agenda: A systematic review, *Medicine (Baltimore)* 2016, Nr 25; *E.M. Bunnik, N. Aarts, S. van de Vathorst*, The changing landscape of expanded access to investigational drugs for patients with unmet medical needs: ethical implications, *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice* 2017, Feb 21;10:10; *A.L. Caplan, A. Bateman-House*, Should patients in need be given access to experimental drugs?, *Expert Opin Pharmacother* 2015, Nr 9; *E. Cattaneo*,

G. Corbellini, Taking a stand against pseudoscience, *Nature* 2014, 509(7505):333-5 June 2014; T.E. Chan, Legal and regulatory responses to innovative treatment, *Medical Law Review* 2013, Nr 1; J.J. Darrow, A. Sarpatwari, J. Avorn, A.S. Kesselheim, Practical, Legal and Ethical Issues in Expanded Access to Investigational Drugs, *New England Journal of Medicine* 2015, Nr 3; E.R. Dias, G.B. da Silva Junior, Evidence-Based Medicine in judicial decisions concerning right to healthcare, *Einstein* 2016, Nr 1; J.A. DiMasi, Risks in new drug development: approval success rates for investigational drugs, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2001, Nr 5; J.A. DiMasi, H.G. Grabowski, R.W. Hansen. Innovation in the pharmaceutical industry. New estimates of R&D costs, *Journal of Health Economics* 2016, Nr 47; R. Dresser, J. Frader, Off-label prescribing: a call for heightened professional and government oversight, *Journal of Law, Medicine & Ethics* 2009, Nr 3; T. Egualde, D.L. Buckeridge, A. Verma, N.E. Winslade, A. Benedetti, J.A. Hanley, R. Tamblin, Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population, *JAMA Internal Medicine* 2016, Nr 1; R.A. Epstein, Legal Liability for Medical Innovation, *Cardozo Law Review* 1987, vol. 36:913 2015; Expanding Access to Investigational Therapies for HIV Infection and AIDS, March 12–13, 1990 Conference Summary, Washington 1991, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234125/pdf/Bookshelf_NBK234125.pdf (data dostępu: 11.3.2018 r.); O.D. Flecha, D.W. Douglas de Oliveira, L.S. Marques, P.F. Gonçalves, A commentary on randomized clinical trials: How to produce them with a good level of evidence, *Perspectives in Clinical Research* 2016, Nr 2; T.J. Hwang, D. Carpenter, J.C. Lauffenburger, B. Wang, J.M. Franklin, A.S. Kesselheim, Failure of Investigational Drugs in Late-Stage Clinical Development and Publication of Trial Results. *JAMA Internal Medicine* 2016, Nr 12; J.P. Jarow, S. Lemery, K. Bugin, S. Khozin, R. Moscicki, Expanded Access of Investigational Drugs: The Experience of the Center of Drug Evaluation and Research Over a 10-Year Period, *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2016, Nr 6; J.P. Jarow, P. Lurie, S. Crowley Ikenberry, S. Lemery, Overview of FDA's Expanded Access Program for Investigational Drugs, *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2017, Nr 2; J. Kanturski, Leczenie off-label: eksperyment medyczny czy stan wyższej konieczności, *Prok. i Pr.* 2012, Nr 10; U.N. Kashyap, V. Gupta, H.V. Raghunandan, Comparison of Drug Approval Process in United States & Europe, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2013, Nr 6; P. Konieczniak, Eksperyment naukowy i techniczny a porządek prawny, Warszawa 2013; H. Lloyd, A Genealogical Critique of Beauchamp and Childress' Four Principles Approach to Medical Ethics, <http://orca.cf.ac.uk/54192/1/U564710.pdf> (data dostępu: 7.3.2018 r.); P. Lorigan i in., Expanded access programmes: patient interests versus clinical trial integrity, *Lancet Oncology* 2015, Nr 1; P. Mallia, The Nature of a Doctor-Patient Relationship Health Care Principles through phenomenology of relationships with patients, 2013, VI; W. Maselbas, A. Członkowski, Stosowanie produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi, *Przewodnik Lekarza* 2008, Nr 3; T. McCormick, D. Min, Principles of Bioethics, <https://depts.washington.edu/bioethx/tools/princpl.html> (data dostępu: 7.3.2018 r.); G. Metro i in., Ceritinib compassionate use for patients with crizotinib-refractory, anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. *Future Oncology* 2018, Feb;14(4):353-361; J.E. Miller, J.S. Ross, K.I. Moch, A.L. Caplan, Characterizing expanded access and compassionate use programs for experimental drugs, *BMC Research Notes* 2017, Nr 1; N. Montanaro, M. Melis, S. Proni, G. Chiabrando, D. Motola, Six-year activity on approval of compassionate use of medicines by the Ethics Committee of the University Hospital of Bologna (Italy): time to update rules and recommendations, *European Journal of Clinical Pharmacology* 2017, Nr 4; C. Nardini, The ethics of clinical trials, *Ecancermedicallscience* 2014, Nr 8; A. Ochs, A study in futility: Abigail Alliance for better access to developmental drugs will not expand access to experimental drugs for the terminally ill, *Seton Hall Law Review* 2009, 4/6; S. Petta i in., Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir, with or without dasabuvir, plus ribavirin for patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection with cirrhosis (ABACUS): a prospective

observational study, *Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2017, Nr 6; *L. Rågo, B. Santoso*, Drug Regulation. History, Present and Future, w: *Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology* (red. *C.J. Van Boxtel, B. Santoso, I.R. Edwards*), IOS Press and Uppsala Monitoring Centre 2008; *B.K. Redman, A. Bateman-House*, Institutional Review Boards as Arbiters of Expanded Access to Unapproved Drugs. Time for a Change?, *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2016, Nr 4; *E. Rial-Sebbag, A. Blasimme*, The European Court of Human Rights' Ruling on Unproven Stem Cell Therapies: A Missed Opportunity?, *Stem Cells and Development* 2014, t. 23, Supp. 1; *J. Różyńska*, Eksperyment leczniczy – dwa w jednym?, *PiM* 2016, Nr 4; *D.L Sackett, W.M.C Rosenberg, J.A. Muir Gray, R.B. Haynes, W.S. Richardson*, Evidence based medicine: what it is and what it isn't, *BMJ* 1996, Jan 13;312(7023):71-2<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8555924> (data dostępu: 11.3.2018 r.); *U. Schüklenk, C. Lowry*, Terminal illness and access to Phase 1 experimental agents, surgeries and devices: reviewing the ethical arguments, *British Medical Bulletin* 2009, t. 89 (1); *B. Solarino, M. Laforgia, A. Dell'Erba, N. Laforgia*, Stem cell therapy: medico-legal perspectives in Italy, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, June 2015, t. 9, Article 240; *T. Szafranski, A. Szafranska*, Przechadzki po polu minowym – uwagi dotyczące stosowania leków niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2012; Nr 21(2); *Z. Szawarski*, Terapia eksperymentalna: nadzieja ma swoje granice, *Rynek Zdrowia* z 8.6.2017 r., <http://www.rynekzdrowia.pl/Badania-i-rozwoj/Terapia-eksperymentalna-nadzieja-ma-swoje-granice,173577,11,1.html> (data dostępu: 7.3.2018 r.); *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals*, t. II, Washington 1949; *D.M. Turner-Warwick*, Paternalism versus patient autonomy, *Journal of the Royal Society of Medicine* 1994, Nr 22, Supplement; *C.M. Ulrich, K.A. Knafel, S.J. Ratcliffe, T.S. Richmond, C. Grady, C. Miller-Davis, G.R. Wallen*, Developing a Model of the Benefits and Burdens of Research Participation in Cancer Clinical Trials. *AJOB Primary Research* 2012, Nr 2; *G.A. Van Norman*, Drugs and Devices. Comparison of European and U.S. Approval Processes, *JACC: Basic to Translational Science* 2016, Nr 5; *M.J. Walker, W.A. Rogers, V. Entwistle*, Ethical justifications for access to unapproved medical interventions: an argument for (limited) patient obligations, *American Journal of Bioethics* 2014, Nr 11; *A. Wnukiewicz-Kozłowska*, Eksperyment medyczny na organizmie ludzkim w prawie międzynarodowym i europejskim, Warszawa 2004; *taż*, Rozwój międzynarodowych regulacji dotyczących badań biomedycznych z udziałem człowieka, w: *Badania naukowe z udziałem ludzi w biomedycynie. Standardy międzynarodowe* (red. *J. Różyńska, M. Waligóra*), Warszawa 2012; *Y.T. Yang, B. Chen, C. Bennett*, „Right to try” legislation: Progress or Peril?, *Journal of Clinical Oncology* 2015, Nr 24; *J. Zajdel*, Dopuszczalność stosowania produktów leczniczych poza ChPL w programie lekowym „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych, www.neuroedu.pl (data dostępu: 11.3.2018 r.); *J. Zajdel, R. Zajdel*, Dopuszczalność stosowania produktów leczniczych „off-label” a ustawa refundacyjna, *Standardy Medyczne. Pediatria* 2012, Nr 9; *P.J. Zettler*, Compassionate use of experimental therapies: who should decide?, *EMBO Molecular Medicine* 2015, Nr 10; *P.J. Zettler, S.K. Shah*, From a Constitutional Right to a Policy of Exceptions: Abigail Alliance and the Future of Access to Experimental Therapy, *Yale Journal of Health Policy, Law, and Ethics* 2010, Nr 1; *A. Zimmermann, P. Malach*, Import docelowy produktów leczniczych, *Prawo w farmacji* 2009, Nr 9.

3.1. Uwagi wstępne

- 1 1. Współczesna etyka medyczna oparta na powszechnie akceptowanym modelu¹ przyjętym przez *J. Childressa* i *T. Beauchampa*², choć niepozbawionym krytycznych komentarzy³, wyraźnie wyznacza lekarzowi cztery pryncypia postępowania: autonomię, nieszkodzenie, dobroczynienie i sprawiedliwość. Każda z tych wartości może być powiązana z ideą dostępu pacjenta do nowych odkryć medycznych. Szczególnie prawo pacjenta do decydowania o sobie stanowi ważny argument leżący u podstaw idei *right to try*, czyli prawa chorego do podjęcia próby leczenia, mimo niepewności jego skuteczności i bezpieczeństwa w sytuacji wyczerpania innych dostępnych metod terapii. Podobnie zasada sprawiedliwości, interpretowana jako otwarcie możliwości skorzystania przez pacjentów, u których wyczerpano już dostępne metody leczenia, a zdiagnozowana u nich choroba jest śmiertelna, z eksperymentalnej formy leczenia, bardzo mocno wiąże się z problematyką dostępu do nowych produktów leczniczych czy metod terapeutycznych. Przede wszystkim jednak każde działanie lekarza wiąże się z koniecznością zachowania równowagi między obowiązkiem pomocy choremu: *salus aegroti suprema lex esto* a nakazem nieszkodzenia: *primum non nocere*. Ten dylemat staje się jeszcze bardziej wyraźny w odniesieniu do terapii eksperymentalnej, czyli zastosowania nowatorskiej metody, z jednej strony dającej nadzieję (opartą na wstępnych badaniach) na powodzenie terapeutyczne i, z drugiej, obciążonej ryzykiem niepowodzenia ze względu na brak twardych, sprawdzonych dowodów na jej skuteczność i bezpieczeństwo, uzyskanych w badaniach klinicznych⁴. Jednak, jak słusznie zauważa *Z. Szawarski*, tradycyjnym obowiązkiem lekarza jest podtrzymywanie nadziei pacjenta, ale tylko wtedy gdy to ma sens⁵. Ocena tego sensu ma kluczowe znaczenie w decydowaniu o dostępie do nowych, niesprawdzonych jeszcze metod leczenia. Wymaga wyważenia aspektów etycznych i prawnych, co, *ex definitione*, nie jest łatwym zadaniem. Dlatego też należy zgodzić się z *A.L. Caplanem* i *A. Bateman-House*, którzy doszli do wniosku, że obecnie wydaje się niemożliwe sformułowanie jednej uniwersalnej etyki pasującej do każdej sytuacji związanej z dostępem do terapii eksperymentalnej. Jest natomiast osiągalne podążanie pewną ścieżką do przodu. Za najbardziej prawidłowy kierunek postępowania uznają oni zwrócenie uwagi na takie czynniki jak: sprawiedliwy dostęp, redukcja kosztów, zapewnienie świadomej zgody, weryfikacja proponowanych rozwiązań i podmiotów oferujących je oraz poszerzenie dostępu do nowych leków bez niszczenia obecnego systemu regulacyjnego gwarantującego ich bezpieczeństwo i skuteczność dla obecnych i przyszłych pacjentów.⁶

¹ *T. McCormick, D. Min*, Principles of Bioethics.

² *T.L. Beauchamp, J.F. Childress*, Principles of Biomedical Ethics, *passim*.

³ Zob. np. *H. Lloyd*, A Genealogical Critique of Beauchamp; *P. Mallia*, The Nature of a Doctor-Patient Relationship Health Care Principles, s. 7–25.

⁴ *A.L. Caplan, A. Bateman-House*, Should patients in need be given access to experimental drugs?, s. 1275–1279.

⁵ *Z. Szawarski*, Terapia eksperymentalna.

⁶ *A.L. Caplan, A. Bateman-House*, Should patients in need be given access to experimental drugs?, s. 1275–1279.

2. Terapia eksperymentalna jest nazywana w różny sposób – „*expanded access*”, „*compassionate use*”, czy „*preapproval access*”. Ta wielość nazw powoduje pewien rozdzźwięk pojęciowy i może sugerować różnice zakresowe. W powszechnym rozumieniu jednak chodzi przede wszystkim o stosowanie niezbadanych jeszcze lub tylko częściowo zbadanych produktów leczniczych wobec osób, które wyczerpały już wszelkie dostępne zarejestrowane metody leczenia, a zdiagnozowana u nich choroba jest poważna lub ma charakter zagrażający życiu. Różnice terminologiczne mogą wpływać na niejednolite pojmowanie terapii eksperymentalnej, powodując dyskomfort zarówno wśród lekarzy, badaczy, pacjentów, komisji bioetycznych, jak i prawników. Stąd ważnym postulatem jest sprecyzowanie pojęcia terapii eksperymentalnej. Ta idea wymagałaby jednak ujednoczonego podejścia w perspektywie międzynarodowej, co na obecnym etapie nie wydaje się osiągalne. Możliwe natomiast jest przedstawienie aspektów medycznych i etycznych terapii eksperymentalnej, jak również prawnych ram jej prowadzenia w reżimie wprowadzonym przez FDA w Stanach Zjednoczonych i EMA w Unii Europejskiej oraz próba zarysowania problemu w polskim porządku prawnym.

3.2. Medyczne i etyczne aspekty terapii eksperymentalnej

3.2.1. Uwagi wstępne

1. Historia medycyny zna wiele przypadków, w których użycie produktów leczniczych i preparatów o niesprawdzonym bezpieczeństwie prowadziło do poważnych objawów ubocznych, a nawet śmierci chorych. W 1937 r. zażycie preparatu zawierającego glikol dietylenowy spowodowało w Stanach Zjednoczonych śmierć ponad 100 osób. W latach 1958–1960 w wyniku częstego stosowania talidomidu przez kobiety ciężarne odnotowano ponad 10 000 przypadków występowania wad wrodzonych u noworodków. Aby zapobiec podobnym sytuacjom w przyszłości (a przynajmniej zminimalizować ich ryzyko), w drugiej połowie XX w. w wielu krajach opracowano bardzo złożone systemy regulacji dostępu do nowych produktów leczniczych. Generalnie, nowy lek może zostać zarejestrowany do stosowania w określonej chorobie, grupie chorych i dawce po przeprowadzeniu badań, które są niezbędne dla pełnej weryfikacji jego bezpieczeństwa i skuteczności⁷. Obecnie „złotym standardem” takich badań są randomizowane badania kliniczne⁸. Po ich zakończeniu ostateczną decyzję o rejestracji nowego leku podejmuje odpowiednia agencja regulacyjna.

2. W niektórych przypadkach jednak żaden z zarejestrowanych leków nie wykazuje u danego chorego dostatecznej skuteczności (np. w wyniku rozwoju oporności) lub z różnych względów nie może być zastosowany. W takich sytuacjach, po spełnieniu określonych warunków, lekarz ma prawo zastosować terapię eksperymentalną, która

⁷ L. Rågo, B. Santoso, Drug Regulation. History, Present and Future, s. 65–77; G.A. Van Norman, Drugs and Devices, s. 399–412.

⁸ O.D. Flecha, D.W. Douglas de Oliveira, L.S. Marques, P.F. Gonçalves, A commentary on randomized clinical trials, s. 75–80.

w sposób istotny różni się od uznanej standardowej terapii i której bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały zweryfikowane przez badania kliniczne. Należy podkreślić, że eksperymentalny charakter takiej terapii nie sprawia, że jej prowadzenie jest formą badania biomedycznego. Głównym celem stosowania terapii eksperymentalnej (podobnie jak innych metod leczniczych) jest bowiem wyleczenie chorego, a przynajmniej złagodzenie jego dolegliwości, a nie poszerzenie wiedzy o działaniu danej terapii.

- 5 3. Innym, często stosowanym w piśmiennictwie pojęciem jest terapia innowacyjna⁹. Zważywszy na to, że pojęcia eksperyment i innowacja nie są synonimami, również określenia terapia eksperymentalna i terapia innowacyjna nie są tożsame. Zdaniem autorów niniejszego rozdziału głównym warunkiem określenia danej metody leczniczej jako innowacyjnej jest jej nowatorstwo, nie każda zaś terapia eksperymentalna jest nowatorska. Na przykład terapia, która jest stosowana od dawna na podstawie pewnych danych sugerujących jej skuteczność i bezpieczeństwo, ale nie została formalnie zweryfikowana przez badania kliniczne, może być określona jako eksperymentalna, ale już nie innowacyjna.
- 6 4. Terapia eksperymentalna jest pojęciem bardzo szerokim. Jej przykładami są m.in. niektóre zastosowania pozarejestrycyjne (*off-label*) leków, zwłaszcza takie, dla których nie ma wiarygodnych danych sugerujących bezpieczeństwo i skuteczność w nowym zastosowaniu¹⁰. Do terapii eksperymentalnej można też zaliczyć użycie nowatorskich technik operacyjnych w chirurgii¹¹. Niniejszy rozdział skupia się jednak przede wszystkim na szczególnym rodzaju terapii eksperymentalnej, który obejmuje zastosowania leków niezarejestrowanych (w praktyce są to najczęściej leki pozostające na różnych etapach badań klinicznych, które po spełnieniu ściśle określonych warunków mogą być udostępniane chorym poza formalnym protokołem badania), choć uwzględnia też prawne aspekty stosowania leków zarejestrowanych poza Charakterystyką Produktu Leczniczego (*off-label*). W piśmiennictwie terapię z użyciem leków niezarejestrowanych najczęściej określa się jako *expanded access* (termin preferowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków – *Food and Drug Administration*) lub *compassionate use* (pojęcie używane przez Europejską Agencję Leków – *European Medicines Agency*). Innymi, rzadziej używanymi pojęciami są *special access* (agencje regulacyjne *Therapeutic Goods Administration* w Australii i *Health Canada* w Kanadzie) i *pre-approval access*. W dalszej części rozdziału – co do zasady – określenie terapia eksperymentalna będzie oznaczało zastosowanie leków niezarejestrowanych.

3.2.2. Aspekty medyczne

- 7 1. Terapia eksperymentalna jest obecnie stosowana praktycznie na całym świecie – w USA, Europie, niektórych krajach Ameryki Południowej, Australii, Kanadzie,

⁹ Raport z Belmont. <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html> (data dostępu: 11.3.2018 r.); T.E. Chan, Legal and regulatory responses, s. 92–130.

¹⁰ R. Dresser, J. Frader, Off-label prescribing, s. 476–86, 396; T. Eguale, D.L. Buckeridge, A. Verma, N.E. Winslade, A. Benedetti, J.A. Hanley, R. Tamblin, Association of Off-label Drug Use, s. 55–63.

¹¹ M.L. Broekman, M.E. Carrière, A.L. Bredenoord, Surgical innovation, *passim*.

Japonii i Chinach¹². Niedawno opublikowano wyniki analizy programów terapii eksperymentalnej zarejestrowanych w bazie ClinicalTrials.gov. Rejestr ten, prowadzony przez Narodowe Instytuty Zdrowia w Stanach Zjednoczonych, zawiera podstawowe dane o badaniach klinicznych prowadzonych na całym świecie. W analizie tej stwierdzono, że do 1.7.2016 r. zarejestrowano 398 programów terapii eksperymentalnej (należy zaznaczyć, że wiele z nich było przeznaczonych dla większych grup chorych, których dokładna liczebność nie została sprecyzowana). Większość tych programów dotyczyła użycia leków (71%), rzadziej były w nich stosowane produkty biologiczne (11%) i wyroby medyczne (10%), w pozostałych przypadkach typ użytego produktu nie został określony. W większości programów terapia eksperymentalna była zastosowana w zakażeniach wirusem HIV, białaczkach, szpiczaku mnogim, cholestazie, czerniaku, cukrzycy, chłoniakach i nerwiaku zarodkowym¹³.

2. W Unii Europejskiej opinie dotyczące programów terapii eksperymentalnej wy- 8
daje Komitet Produktów Medycznych do Stosowania u Ludzi – CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) będący częścią EMA (*European Medicines Agency*). Zgodnie z regulacjami unijnymi¹⁴ terapia eksperymentalna może być zastosowana w chorobie prowadzącej do przewlekłej lub poważnej niepełnosprawności lub chorobie zagrażającej życiu w przypadkach, w których chory nie może być skutecznie leczony lekiem zarejestrowanym w Unii Europejskiej. Lek, który ma być zastosowany w terapii eksperymentalnej, musi być przedmiotem badań klinicznych lub być w trakcie procesu centralnej autoryzacji w Unii Europejskiej. Jak widać, regulacje te obejmują jedynie najbardziej ogólne warunki stosowania terapii eksperymentalnej. Sformułowanie bardziej szczegółowych zasad i kryteriów pozostaje w gestii poszczególnych krajów członkowskich. W ostatnich latach opublikowano wyniki wielu europejskich programów terapii eksperymentalnej¹⁵. Dotychczas nie przeprowadzono jednak systematycznej analizy programów terapii eksperymentalnej prowadzonych w Europie.

3. W USA terapia eksperymentalna jest nadzorowana przez FDA, a konkretnie przez 9
Ośrodek Oceny i Badań Leków – CDER (*Center for Drug Evaluation and Research*) będący częścią tej agencji¹⁶.

4. W ostatnich latach liczba przesyłanych do CDER aplikacji o wydanie zezwolenia 10
na przeprowadzenie terapii eksperymentalnej znacząco wzrosła. W okresie od 2005 do 2014 r. CDER otrzymał 10 939 wniosków, przy czym liczba aplikacji w 2014 r. była ponad dwukrotnie wyższa niż w 2005 r. – 99,7% wniosków zostało zaopiniowanych pozytywnie¹⁷.

¹² E. Bedell, *Global Access to Medicinal Products, passim*; M.J. Walker, W.A. Rogers, V. Entwistle, *Ethical justifications for access to unapproved medical interventions*, s. 3–15.

¹³ J.E. Miller, J.S. Ross, K.I. Moch, A.L. Caplan, *Characterizing expanded access and compassionate use programs*, s. 350.

¹⁴ Zob. szerzej w pkt 3.2.3.

¹⁵ Zob. np. G. Metro i in., *Ceritinib compassionate use for patients, passim*; S. Petta i in., *Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir, with or without dasabuvir*, s. 427–434.

¹⁶ Zob. szerzej pkt 3.2.4.

¹⁷ J.P. Jarow, S. Lemery, K. Bugin, S. Khozin, R. Moscicki, *Expanded Access of Investigational Drugs*, s. 705–709.

Zdecydowana większość aplikacji dotyczyła zastosowania leków u pojedynczych chorych (5511 w stanach nagłych i 5284 dla innych wskazań). Kolejne 116 wniosków dotyczyło zastosowania terapii eksperymentalnej w grupach chorych o średniej wielkości, a 28 – w dużych grupach. Niestety, FDA nie posiada danych o dokładnej liczebności poszczególnych grup, dlatego nie można podać, ilu chorych w sumie było podanych terapii eksperymentalnej w analizowanym okresie czasu.

Największa liczba aplikacji dotyczyła zastosowania terapii eksperymentalnej w chorobach zakaźnych, transplantologii, okulistyce, hematologii, onkologii, gastroenterologii i we wrodzonych zaburzeniach metabolizmu. Najwięcej wniosków o zastosowanie terapii eksperymentalnej w stanach nagłych dotyczyło leków przeciwwirusowych, transplantologii, okulistyki, hematologii, gastroenterologii i wrodzonych zaburzeń metabolizmu. Większość aplikacji o zastosowanie terapii eksperymentalnej lekami o działaniu przeciwbakteryjnym i lekami onkologicznymi dotyczyła przypadków niezwiązanych ze stanem nagłym. Z konkretnych chorób, dla których liczba wniosków była największa, należy wymienić nowotwory układu krwiotwórczego i guzy łite, zakażenie wirusem grypy, zespół jelita nadwrażliwego, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, toksoplazmozę, wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu C i chorobę Fabry'ego¹⁸.

- 11** 5. Kluczowymi problemami w terapii eksperymentalnej są skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków niezarejestrowanych. Ze względu na to, że najbardziej wiarygodnym sposobem oceny działania leku jest randomizowane badanie kliniczne, leki, które nie zostały poddane takim badaniom (lub dla których badania nie zostały zakończone), z założenia cechuje niepewny profil bezpieczeństwa i skuteczności. Należy podkreślić, że nawet leki, które osiągają późniejsze fazy badań klinicznych, często ostatecznie nie zostają zarejestrowane (m.in. ze względu na problemy związane z ich niedostatecznym bezpieczeństwem i/lub skutecznością). Wykazano to np. w niedawnym badaniu, które objęło 1442 leki opracowywane przez 50 różnych firm farmaceutycznych. Prawdopodobieństwo pozytywnego zakończenia faz I (wstępna ocena bezpieczeństwa danego leku w grupie zdrowych ochotników), II (określenie, czy lek działa w określonej grupie chorych oraz czy jest dla nich bezpieczny), III (potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa badanego leku w leczeniu danej choroby na większej grupie) oraz etapu oceny wyników badań klinicznych tych leków przez agencje regulacyjne wynosiło odpowiednio 59,52%, 35,52%, 61,95% oraz 90,35%; ogólnie, prawdopodobieństwo tego, że lek, który wchodzi do badań klinicznych, zostanie ostatecznie zarejestrowany wynosiło jedynie 11,83%¹⁹. Co prawda autorzy nie podali, jaki odsetek niepowodzeń prac badawczo-rozwojowych obejmujących nowe leki wynikał z problemów związanych z ich bezpieczeństwem i/lub skutecznością. Inne badanie tego zespołu wykazało jednak, że nieakceptowalne objawy uboczne odpowiadały za 20,5% niepowodzeń, a niedostateczna skuteczność za 35,3% niepowodzeń²⁰. Kolejna analiza ujawniła, że z 640 leków na zaawansowanym etapie badań klinicznych aż 54% odpadło na etapie kluczowego badania. Niedostateczna skuteczność odpowiadała za 57%

¹⁸ J.P. Jarow, S. Lemery, K. Bugin, S. Khozin, R. Moscicki, Expanded Access of Investigational Drugs, s. 705–709.

¹⁹ J.A. DiMasi, H.G. Grabowski, R.W. Hansen. Innovation in the pharmaceutical industry, s. 20–33.

²⁰ J.A. DiMasi, Risks in new drug development, s. 297–307.

niepowodzeń, natomiast niekorzystny profil bezpieczeństwa za 17%²¹. Wyniki tych badań wyraźnie wykazują, że zastosowanie terapeutyczne leków będących przedmiotem badań klinicznych (nawet w zaawansowanych fazach tych badań) wiąże się z istotnym ryzykiem poważnych działań niepożądanych i obawami o niedostateczną ich skuteczność. Problem ten ma również istotne implikacje etyczne, które omówione są w kolejnym podrozdziale.

3.2.3. Aspekty etyczne

1. Terapeutyczne zastosowanie leków o niepewnym bezpieczeństwie i skuteczności 12
rodzi istotne dylematy natury etycznej²². Zarówno zwolennicy, jak i przeciwnicy użycia takich leków wysuwają wiele argumentów za terapią eksperymentalną i przeciw niej. Jak wiadomo, terapia taka jest stosowana w sytuacjach, kiedy wszystkie zarejestrowane leki okazały się nieskuteczne (lub w schorzeniach, w których w ogóle brakuje takich leków). W związku z tym bardzo ważnym argumentem za zastosowaniem terapii eksperymentalnej jest przekonanie o konieczności niesienia pomocy chorym – wyleczenia lub przynajmniej złagodzenia ich dolegliwości. Jednak czy lekarz ma prawo użyć (nawet w tak ciężkich przypadkach) leku o nieudowodnionym bezpieczeństwie i skuteczności? Wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa takich leków rodzą pytanie, czy terapia eksperymentalna jest zgodna z fundamentalną zasadą *primum non nocere*? Możliwy brak skuteczności terapii eksperymentalnej może natomiast oznaczać, że sugeruje się chorym istnienie bezpodstawnej nadziei na poprawę ich stanu zdrowia (w niektórych przypadkach może to również wiązać się z pogorszeniem stanu chorego, np. w wyniku rezygnacji z opieki paliatywnej na rzecz dającej nadzieję na wyleczenie terapii eksperymentalnej²³).

2. Chorzy mogą uzyskać dostęp do niezarejestrowanych leków na dwa główne 13
sposoby: poprzez udział w badaniu klinicznym lub w terapii eksperymentalnej. Należy jednak podkreślić, że nadrzędnym celem badania klinicznego jest postęp wiedzy o różnych aspektach działania leku (farmakokinetyka, bezpieczeństwo, skuteczność), a uczestnik badania może (ale wcale nie musi) odnieść bezpośrednio korzyści terapeutyczne z udziału w badaniu. Z punktu widzenia każdego potencjalnego uczestnika ważne jest to, że może on być włączony nie do grupy badanej, a kontrolnej, w której nie otrzyma badanego leku. Co więcej, udział w badaniu klinicznym może wiązać się z różnymi obciążeniami i trudnościami. Przykładem jest konieczność wizyt w ośrodku, w którym prowadzone jest badanie, a który może znajdować się w dużym oddaleniu od miejsca zamieszkania uczestnika badania. Wizyty takie mogą zajmować dużo czasu, wiązać się z kosztami podróży, rozłąką z bliskimi i pewnym utrudnieniem aktywności

²¹ T.J. Hwang, D. Carpenter, J.C. Lauffenburger, B. Wang, J.M. Franklin, A.S. Kesselheim, Failure of Investigational Drugs, s. 1826–1833.

²² U. Schüklenk, C. Lowry, Terminal illness and access, s. 7–22; A.L. Caplan, A. Bateman-House, Should patients in need be given access to experimental drugs?, *passim*.

²³ M.J. Walker, W.A. Rogers, V. Entwistle, Ethical justifications for access to unapproved medical interventions, s. 3–15.

zawodowej²⁴. Z tego względu chorzy mogą preferować udział w terapii eksperymentalnej, której głównym celem (w przeciwieństwie do badania klinicznego), jest leczenie chorych. W programach terapii eksperymentalnej z założenia nie ma grupy kontrolnej, a wszyscy chorzy otrzymują dany lek. Problem ten może mieć szczególne znaczenie w przypadku badań klinicznych oceniających działanie leków w rzadko występujących chorobach – opisano konkretne przykłady badań, których postęp był utrudniony ze względu na udział zbyt dużej liczby chorych w programach terapii eksperymentalnej²⁵. Ze względu na to, że badania kliniczne w założeniu mają prowadzić do postępu wiedzy o działaniu leków, z której skorzystają wszyscy chorzy, problem ten ma niewątpliwie istotne znaczenie etyczne.

14 **3.** Ważny zapis dotyczący terapii eksperymentalnej znajduje się w Deklaracji Helsińskiej²⁶: „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” (§ 37). Paragraf ten jest dość kontrowersyjny, już choćby z tego względu, że Deklaracja Helsińska jest kodeksem badań biomedycznych prowadzonych z udziałem ludzi, a nie kodeksem etyki lekarskiej. Zdaniem niektórych etyków § 37 jest zbyt „liberalny” poprzez dopuszczenie możliwości stosowania terapii eksperymentalnej bez odpowiedniego nadzoru²⁷.

15 **4.** Istotnym problemem (zarówno etycznym, jak i prawnym) jest kwestia opinowania programów terapii eksperymentalnej przez komisje bioetyczne. Przytacza się istotne argumenty zarówno za, jak i przeciw udziałowi komisji bioetycznych w ocenie projektów terapii eksperymentalnej. Głównym argumentem przeciw konieczności nadzorowania przez komisje bioetyczne terapii eksperymentalnej jest to, że nie jest ona badaniem biomedycznym, lecz rodzajem leczenia prowadzonym w najlepszym interesie chorego. Jednak terapia taka często obejmuje aspekty badawcze (zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leków) i stosowane są w niej leki o niepewnym bezpieczeństwie i skuteczności. Wydaje się, że komisje bioetyczne mogłyby również mieć udział w ocenie formularzy (i szerzej – procesu uzyskiwania) świadomej zgody, kwalifikacji lekarzy oraz kryteriów sprawiedliwego wyboru chorych do programów terapii eksperymentalnej²⁸. Obecnie wymóg uzyskania zgody komisji bioetycznej

²⁴ C.M. Ulrich, K.A. Knaff, S.J. Ratcliffe, T.S. Richmond, C. Grady, C. Miller-Davis, G.R. Wallen, Developing a Model of the Benefits and Burdens of Research Participation, s. 10–23; C. Nardini, The ethics of clinical trials, s. 387.

²⁵ P. Lorigan i in., Expanded access programmes, s. 15–17.

²⁶ Deklaracja Helsińska Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (WMA), http://www.nil.org.pl/__data/assets/pdf_file/0010/93097/Deklaracja-Helsinska-przyjeta-na-64-ZO-WMA_-pazdziernik-2013_pelny-tekst.pdf (data dostępu: 11.3.2018 r.).

²⁷ K. Asplund, G. Hermerén, The need to revise, s. 1190–1191.

²⁸ J. Borysowski, H.J. Ehni, A. Górski, Ethics review, s. 136.

na prowadzenie takiej terapii obowiązuje w nielicznych krajach (w USA, we Włoszech, w Polsce i Australii, ale w tym ostatnim kraju tylko w przypadku programów obejmujących grupy chorych). Problem nadzoru komisji bioetycznych nad terapią eksperymentalną jest dość kontrowersyjny. Po pierwsze, główną rolą komisji bioetycznej jest ocena projektów badań biomedycznych prowadzonych z udziałem ludzi i w tym zakresie komisje posiadają największe doświadczenie. Co więcej, nawet w krajach, w których istnieje wymóg prawny opiniowania przez komisje bioetyczne projektów terapii eksperymentalnej, komisje te nie dysponują żadnymi szczegółowymi wytycznymi dotyczącymi trybu, w jakim powinny takie projekty oceniać²⁹. Dostępne w piśmiennictwie dane opisujące tryb oceniania przez komisje bioetyczne aplikacji dotyczących terapii eksperymentalnej są bardzo skąpe³⁰.

5. Programy terapii eksperymentalnej umożliwiają dostęp chorych do nowych leków pozostających na różnych etapach badań klinicznych. Terapia taka jest stosowana w różnych chorobach, często w sytuacji, gdy wszystkie standardowe metody lecznicze zawiodły lub nie mogą być użyte. Podejmowane w ostatnich latach inicjatywy legislacyjne i działania agencji regulacyjnych mają na celu (przy spełnieniu określonych warunków) ułatwienie dostępu chorych do nowych leków przed ich formalnym zarejestrowaniem. Należy jednak pamiętać, że leki stosowane w terapii eksperymentalnej najczęściej cechuje niepewny profil bezpieczeństwa i skuteczności. Terapia eksperymentalna budzi też wiele dylematów natury etycznej. **16**

3.3. Prawne aspekty terapii eksperymentalnej

3.3.1. Prawo międzynarodowe wobec terapii eksperymentalnej

1. Powszechnie prawo międzynarodowe nie reguluje kwestii terapii eksperymentalnej w ścisłym rozumieniu. Odnosi się raczej do ogólnej kategorii badań biomedycznych z udziałem człowieka oraz eksperymentów medycznych z udziałem człowieka, w której terapia eksperymentalna może być uwzględniona, aczkolwiek ze względu na swoją specyfikę nie podlega takim skonkretyzowanym wymogom jak badania kliniczne, stanowiące główny nurt badań biomedycznych. Pierwszym i podstawowym dokumentem funkcjonującym w przestrzeni prawa międzynarodowego, choć powstałym jako zbiór norm etycznych³¹, w odniesieniu do kwestii eksperymentu medycznego z udziałem człowieka jest Kodeks Norymberski, opracowany w 1947 r. w związku z działalnością Trybunału Norymberskiego, którego rolą było osądzenie zbrodniarzy wojennych, w tym lekarzy-nazistów prowadzących nieludzkie pseudonaukowe eksperymenty **17**

²⁹ B.K. Redman, A. Bateman-House, Institutional Review Boards, s. 515–516

³⁰ N. Montanaro, M. Melis, S. Proni, G. Chiabrando, D. Motola, Six-year activity on approval of compassionate use of medicines, s. 479–485,

³¹ Szerzej na temat charakteru prawnego Kodeksu Norymberskiego zob. A. Wnukiewicz-Kozłowska, Rozwój międzynarodowych regulacji dotyczących badań biomedycznych z udziałem człowieka, s. 31–34.

na więźniach obozów koncentracyjnych³². Dokument ten nie odnosi się do terapii eksperymentalnej jako jakiejś szczególnej kategorii. Zawiera podstawowe zasady przeprowadzania wszelkich eksperymentów medycznych na człowieku, jako absolutnie konieczny warunek, wskazując dobrowolną i świadomą zgodę zainteresowanego.

18 **2.** Bezpośrednie nawiązanie do terapii eksperymentalnej, choć nienazwanej tak wprost, zawarte jest dopiero w Deklaracji Helsińskiej z 1964 r.³³. Dokument ten sporządzony przez Światowe Stowarzyszenie Lekarzy (World Medical Association) w formie zbioru etycznych zasad prowadzenia badań medycznych (*medical research*) z udziałem ludzi był już kilkakrotnie poprawiany i uzupełniany; ostatni raz w 2013 r. w brazylijskiej Fortalizie. Zawiera katalog podstawowych nakazów etycznych obowiązujących lekarza w roli badacza. W ostatnim paragrafie dokumentu (§ 37) przewidziano możliwość zastosowania niesprawdzonej interwencji w praktyce klinicznej. Taka opcja jest możliwa, jeśli: „sprawdzone interwencje [medyczne] nie istnieją lub też okazały się nieskuteczne. [Wtedy] lekarz – po zasięgnięciu fachowej porady i uzyskaniu świadomej zgody pacjenta lub jego przedstawiciela ustawowego – może zastosować interwencję o nieudowodnionej skuteczności w trakcie leczenia pacjenta, jeśli w jego ocenie daje ona nadzieję na uratowanie życia pacjenta, przywrócenie mu zdrowia lub przyniesienie mu ulgi w cierpieniu. W miarę możliwości, interwencja ta powinna stać się przedmiotem badań mających na celu ocenę jej bezpieczeństwa i skuteczności. W każdym przypadku należy odnotować nowe informacje i – jeśli to zasadne – publicznie je udostępnić”³⁴. Taką niesprawdzoną interwencją, jak się wydaje, może być też terapia eksperymentalna, szczególnie w rozumieniu rozszerzonego dostępu do dopiero badanego produktu leczniczego.

19 **3.** Z prawniczego punktu widzenia ważne jest odczytywanie deklaracji jako całości, biorąc też pod uwagę treść zasady 10, która wymaga od lekarzy, aby: „uwzględniali oni etyczne, prawne i regulacyjne normy i standardy dotyczące prowadzenia badań z udziałem ludzi, które obowiązują w ich własnych krajach, a także właściwe normy i standardy międzynarodowe”. Co więcej, deklaracja wymaga, aby powyższe wymogi nie ograniczały w żaden sposób poziomu ochrony przez nią nałożonego (czyli mogą podwyższać standard ochrony, ale nie mogą go obniżać). Stąd wniosek, że terapia eksperymentalna powinna podlegać tak samo rygorystycznym wymogom, jak każde inne

³² The Nuremberg Code, w: *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals*, t. II, s. 181–182, dostępny pod adresem: <https://history.nih.gov/research/downloads/nuremberg.pdf> (data dostępu: 11.3.2018 r.)

³³ WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, Helsinki 1964-Fortaleza 2013, tekst dostępny pod adresem: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (data dostępu: 11.3.2018 r.), polskie tłumaczenie według *J. Różyńskiej*, w: *Badania naukowe z udziałem ludzi* (red. *J. Różyńska, M. Waligóra*), s. 238–244.

³⁴ „*In the treatment of an individual patient, where proven interventions do not exist or other known interventions have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorised representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. This intervention should subsequently be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information must be recorded and, where appropriate, made publicly available*”.

badanie biomedyczne z udziałem człowieka i powinna odbywać się w zgodzie z normami prawa międzynarodowego i krajowego.

4. Tego rodzaju interpretacja, co do zasady prawidłowa z punktu widzenia wykładni systemowej, językowej i kontekstualnej prowadzi do powstania poważnych wątpliwości. Istota bowiem i charakter terapii eksperymentalnej, zawierająca się w § 37 Deklaracji Helsińskiej, otwiera drogę do wprowadzenia wyjątku. Należałoby zatem rozważyć zastosowanie wykładni celowościowej, która pozwalałaby na odejście w indywidualnych przypadkach od wymogów związanych z klasyczną ścieżką badań w rozumieniu eksperymentu medycznego, w tym badania klinicznego, którego reżim prawny – co do zasady – wyklucza wolność lekarza w stosowaniu nowej niesprawdzonej metody leczniczej, poddając ją weryfikacji przez niezależną komisję bioetyczną, opiniującą zgodność projektu badawczego z wymogami etycznymi i prawnymi. Każda nowa metoda wymaga wcześniejszego zbadania i udowodnienia jej skuteczności, co z kolei mieści się w zakresie korzystania z wolności badań naukowych. Na problem ten zwrócono uwagę np. w dokumencie sporządzonym w 1996 r. przez Międzynarodowy Komitet Bioetyczny – IBC (*International Bioethics Committee*), działający przy UNESCO od 1993 r., który jest ciałem składającym się z 36 niezależnych ekspertów śledzących postępy w naukach przyrodniczych i ich zastosowaniach w celu zapewnienia poszanowania ludzkiej godności i wolności³⁵. Głównym celem tego opracowania były rozważania nad zagadnieniem dostępu pojedynczych osób lub grup do leczenia eksperymentalnego (*experimental treatment*). Przy czym kluczowymi pytaniami były dwie kwestie: czy w ogóle istnieje prawo (*right*) do tego rodzaju leczenia, a jeśli tak, to czy roszczenia na nim oparte nie stawiają pod znakiem zapytania zasad i praktyki leżącej u podstaw badań biomedycznych z udziałem ludzi³⁶. Punktem wyjścia tych rozważań była kwestia dopuszczenia niesprawdzonej terapii w związku z epidemią AIDS³⁷. W zestawieniu z powszechnie przyjętym w prawnych i etycznych zasadach prowadzenia badań paradygmatem konieczności ochrony jednostki przed ryzykiem związanym z udziałem w eksperymencie, pojawił się nowy, choć klasyczny (w sensie konfliktu między znanym i nieznanym) dylemat, wywołany wspomnianą epidemią. Można go scharakteryzować jako próbę zbalansowania postawy otwartości pacjenta narażonego na pewną śmierć z powodu choroby na wypróbowanie nowej metody, stanowiącej jedyną i ostatnią szansę przeżycia i/lub polepszenia stanu zdrowia oraz ulgi w cierpieniu w zestawieniu z niepewnością co do bezpieczeństwa i skuteczności nowego sposobu leczenia.

5. W konflikcie zatem między nakazem przestrzegania prawnych i etycznych ram eksperymentowania na człowieku a etycznym i zawodowym (opartym na wiedzy i doświadczeniu) przekonaniem, że istnieje możliwość leczenia pacjenta poza powszechnie

³⁵ Informacje na temat komitetu i jego działalności dostępne pod adresem: <http://www.unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/bioethics/international-bioethics-committee/> (data dostępu: 11.3.2018 r.).

³⁶ Ethical Considerations Regarding Access to Experimental Treatment and Experimentation on Human Subjects, CIP/BIO.501/96/4 Paris, 22 December 1996, <http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001323/132338e.pdf> (data dostępu: 11.3.2018 r.).

³⁷ Szerzej zob. Expanding Access to Investigational Therapies for HIV Infection and AIDS March 12–13, 1990 Conference Summary, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234129/> (data dostępu: 15.3.2018 r.); A Commitment to Action for Expanded Access to HIV/AIDS Treatment WHO, Geneva 2002.

uznaną i dowiedzioną praktyką (czyli tzw. standardem *evidence based medicine*³⁸) przez podjęcie ryzyka zastosowania nowej, niesprawdzonej i niepotwierdzonej wynikami badań metody, lekarz pozostaje z dylematem podjęcia decyzji. Z jednej strony wiedza medyczna i szacunek dla norm prawnych i etycznych dyktuje mu obowiązek postępowania zgodnie ze standardami. Z drugiej zaś strony wolność korzystania z własnego osądu i przekonanie o możliwości dania pacjentowi szansy, również oparte na wiedzy medycznej i etycznym nakazie kierowania się dobrem pacjenta („*The health and well-being of my patient will be my first consideration*”³⁹), każe mu normy te naruszyć. Biorąc pod uwagę konstrukcję Deklaracji Helsińskiej, w której możliwość zastosowania terapii eksperymentalnej, pojawia się w ostatnim jej paragrafie, należałoby chyba racjonalizować wnioskowanie i, mimo podniesionych wątpliwości, dojść do wniosku, że terapia ta ma charakter wyjątku, czyli nie wymaga zastosowania rygorystycznej procedury charakterystycznej dla protokołu badań biomedycznych z udziałem człowieka. Równocześnie jednak, z całą mocą należy podkreślić, że – podobnie jak każda interwencja medyczna – terapia eksperymentalna wymaga dobrowolnej i świadomej zgody pacjenta, wobec którego lekarz planuje jej zastosowanie. Brak tego elementu podważałby zarówno aksjologicznie, jak i logicznie oraz prawnie współczesny uniwersalny kanon zasad prowadzenia eksperymentów medycznych na człowieku. Ponadto terapia eksperymentalna powinna opierać się na racjonalnym przekonaniu lekarza o jej przydatności. Zwrot „daje nadzieję” w § 37 Deklaracji Helsińskiej ma zatem kluczowe znaczenie. Należy go rozumieć jako istotną wskazówkę dla lekarza, którego decyzja o wdrożeniu eksperymentalnego leczenia powinna opierać się na przekonaniu wspartym wiedzą i doświadczeniem zawodowym o jego zasadności. Innymi słowy, lekarz nie powinien dawać pacjentowi fałszywej nadziei i stosować leczenia, co do którego nie ma przekonania, że może być skuteczne. Właściwie więc konkludują członkowie Międzynarodowego Komitetu Bioetycznego w opracowaniu dotyczącym kwestii dostępu do terapii eksperymentalnej, że należy dobrze wyważyć między wyjątkowym traktowaniem interesu jednostki w postaci dostępu do terapii eksperymentalnej, a ogólnymi zasadami prowadzenia eksperymentów medycznych.

W ich opinii: „przyjęcie, że absolutne zasady w istocie nie są absolutne (czyli możliwe są odstępstwa od nich – przyp. *A. W.-K.*), zagrażałoby całemu przedsięwzięciu (jakim jest powszechnie przyjęty i akceptowany katalog etycznych i prawnych zasad prowadzenia badań biomedycznych z udziałem człowieka przyjęty po II wojnie światowej – przyp. *A. W.-K.*), a z kolei odczytywanie ich (tych zasad – przyp. *A. W.-K.*)

³⁸ Na temat pojęcia i roli *evidence based medicine* szerzej zob. np. w: *D.L Sackett, W.M.C Rosenberg, J.A. Muir Gray, R.B. Haynes, W.S. Richardson*, Evidence based medicine, s. 71; *E.R. Dias, G.B. da Silva Junior*, Evidence-Based Medicine, s. 1–5.

³⁹ The Declaration of Geneva is one of the World Medical Association's (WMA) oldest policies adopted by the 2nd General Assembly in Geneva in 1947 and amended by the 22nd World Medical Assembly, Sydney, Australia, August 1968 and the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983 and the 46th WMA General Assembly, Stockholm, Sweden, September 1994 and editorially revised by the 170th WMA Council Session, Divonne-les-Bains, France, May 2005 and the 173rd WMA Council Session, Divonne-les-Bains, France, May 2006 and amended by the 68th WMA General Assembly, Chicago, United States, October 2017, adres: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-geneva/>. It builds on the principles of the Hippocratic Oath, and is now known as its modern version, <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-geneva/> (data dostępu: 11.3.2018 r.).

poza kontekstem tradycyjnej relacji lekarz-pacjent mogłoby powodować istotne trudności, podważając układ: profesjonalista (w tym wypadku lekarz) a osoba zwracająca się o fachową pomoc (czyli pacjent).

6. Powyższe uwagi, zwłaszcza w perspektywie międzynarodowej powinno się też 22
połączyć z zakazem prowadzenia eksperymentów medycznych na człowieku bez zgody pacjenta, zawartym w Międzynarodowym Pakcie Praw Obywatelskich i Politycznych z 1966 r.⁴⁰. Ze względu na formę paktu (umowa międzynarodowa), norma ta ma charakter wiążący. Zobowiązuje państwa-strony umowy (w tym Polskę) do przestrzegania tego zakazu: „Nikt nie będzie poddawany torturom ani okrutnemu, nieludzkiemu lub poniżającemu traktowaniu albo karaniu. W szczególności, nikt, bez swej swobodnie wyrażonej zgody, nie będzie poddawany doświadczeniom medycznym lub naukowym” (art. 7 MPPOiP). Istotą tego zakazu jest niedopuszczalność ingerencji o charakterze eksperymentalnym w braku zgody osoby zainteresowanej. Odnosząc to do kwestii terapii eksperymentalnej, należy podkreślić, że cytowany przepis nie stoi na przeszkodzie tego rodzaju terapii, a jedynie warunkuje ją uprzednią dobrowolną i świadomą zgodą pacjenta. W kontekście terapii eksperymentalnej wyraźnie jednak należy stwierdzić, że zgoda chorego jest tylko warunkiem wstępnym. Stroną decyzyjną, w sensie czy w ogóle taka terapia może mieć miejsce, jest lekarz. Zgoda pacjenta warunkuje dopuszczalność tego rodzaju interwencji, ale bez zgody, udziału i przekonania lekarza nie wystarcza do przeprowadzenia terapii. W ten sposób ujawnia się element paternalizmu, który krytykowany jest w doktrynie jako godzący w zasadę autonomii pacjenta. Wydaje się jednak, że autonomia tegoż gwarantowana jest bezwzględny wymogiem jego zgody, zaś chroniona wiedzą medyczną i doświadczeniem zawodowym oraz życiowym lekarza. Czyli powstaje swoista koniunkcja paternalizmu lekarza z autonomią pacjenta. Dwie, na pierwszy rzut oka niedające się pogodzić wartości łączą się w terapii eksperymentalnej. Tym bardziej, że zaufanie między lekarzem i pacjentem nie jest relacją automatyczną. To raczej coś, co obie strony muszą wypracować, zdając sobie sprawę, że bez wzajemnego zaufania lekarze nie mogą leczyć pacjentów, a ci drudzy czerpać tego, co najlepsze od lekarzy⁴¹.

7. W poszukiwaniu międzynarodowych ram prawnych terapii eksperymentalnej 23
należy jeszcze odwołać się do Międzynarodowych wytycznych etycznych dotyczących badań odnoszących się do zdrowia z udziałem ludzi (*International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*)⁴² przyjętych przez CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences* – Radę Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych) we współpracy ze Światową Organizacją Zdrowia w 1982 r., a poprawianych i uzupełnianych jeszcze kilkakrotnie (1993, 2002, 2009), w ostatniej wersji w 2016 r.⁴³. Nazwa i forma tego dokumentu sugerują, słusznie, jego etyczny,

⁴⁰ Dz.U. z 1977 r. Nr 38, poz. 167.

⁴¹ D.M. Turner-Warwick, Paternalism versus patient autonomy.

⁴² Pierwotnie zatytułowanych: *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, a po ostatniej rewizji przyjętych z korektą nazwy z: „badania biomedyczne” na „badania związane ze zdrowiem”.

⁴³ *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*, Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World

a nie prawny charakter. Ze względu jednak na udział WHO (*World Health Organization*) w przygotowaniu wytycznych można przyjąć, że równocześnie są one przejawem *soft law*. Najbardziej znaczącą poprawką przyjętą w 2016 r. jest terminologia samego tytułu, w której słowa „badania biomedyczne” zostały zastąpione sformułowaniem „badania odnoszące się do zdrowia” czy „badania związane ze zdrowiem” (*health-related research*). Zmiana ta nie jest przypadkowa i została nawet wyjaśniona w preambule do dokumentu w ten sposób, że nowo wprowadzony termin odnosi się do działań mających na celu rozwój lub przyczynienie się do uogólnionej wiedzy na temat zdrowia w bardziej klasycznym królestwie badań z udziałem ludzi, takich jak badania obserwacyjne, badania kliniczne, biobankowanie oraz badania epidemiologiczne. Dająca się uogólnić zaś wiedza medyczna składa się z teorii, zasad, związków lub nagromadzenia informacji, na których one się opierają w odniesieniu do zdrowia i mogą być potwierdzone przyjętymi metodami obserwacji i inferencji⁴⁴.

W przedostatnim akapicie preambuły do wytycznych ich autorzy określają zakres tego dokumentu przez formułę „te wytyczne adresowane są do badań z udziałem ludzi”⁴⁵. Analiza treści wytycznych prowadzi do wniosku, że nie uwzględniają one wprost terapii eksperymentalnej. Jednakże w jednym fragmencie odnoszą się do procedury „*compassionate use*”⁴⁶. Konkretnie w komentarzu do wytycznej Nr 6, obejmującej zagadnienie troski o potrzeby zdrowotne uczestników badań (*caring for participants’ health needs*). Sama wytyczna dotyczy opieki zdrowotnej nad uczestnikami badań w trakcie ich trwania oraz po ich zakończeniu. W szczególności jeżeli metody zastosowane podczas badań okazały się skuteczne, należy umożliwić uczestnikom dostęp do nich. Komentarz zaś rozwija ten wątek, wskazując, w jaki sposób ten dostęp powinien być zorganizowany (za pomocą badania rozszerzającego lub *compassionate use*). Przy czym zobowiązanie to uzależnione jest od kilku czynników. Kategoryczność zobowiązania może przyjmować zróżnicowaną intensywność: od konieczności zapewnienia dostępu do badanego produktu do ewentualnej możliwości. Skala uwzględnia wpływ przeprowadzonego badania na stan zdrowia pacjenta oraz dostęp/utrudniony dostęp/brak dostępu chorego do systemowej opieki zdrowotnej, a także brak alternatywnej metody leczenia o porównywalnych skutkach. Wszystkie jednak te działania, jako wyjątkowe, muszą szanować zasadę wymogu akceptacji nowych produktów leczniczych i nowych metod leczniczych w stosowanej procedurze przez odpowiednie organy i muszą odbywać się w kontekście przedpozwoleniowej (*pre-licensure*) procedury stosowania tak, aby nie ucierpiał na tym proces zdobywania pozwolenia na dopuszczenie nowych produktów leczniczych do rynku.

Health Organization (WHO), Geneva 2016, <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf> (data dostępu: 11.3.2018 r.).

⁴⁴ „The term «health-related research» in these Guidelines refers to activities designed to develop or contribute to generalizable health knowledge within the more classic realm of research with humans, such as observational research, clinical trials, biobanking and epidemiological studies. Generalizable health knowledge consists of theories, principles or relationships, or the accumulation of information on which they are based related to health, which can be corroborated by accepted scientific methods of observation and inference”.

⁴⁵ „These Guidelines address research involving humans”.

⁴⁶ Konkretnie w komentarzu do wytycznej Nr 6, obejmującej zagadnienie troski o potrzeby zdrowotne uczestników badań (*caring for participants’ health needs*).

Podsumowując zatem treść wytycznych CIOMS, należy stwierdzić, że, podobnie jak Deklaracja Helsińska, odnoszą się one do badań biomedycznych z udziałem człowieka inaczej nazywanych badaniami powiązаныmi ze zdrowiem, wyznaczając rygorystyczne zasady ich prowadzenia. Jednocześnie przewidują odstępstwo od tych reguł w przypadku konkretnej formy terapii eksperymentalnej w postaci *extension study* lub *compassionate use*, rozumianych jako kontynuacja stosowania terapii objętej protokołem badania biomedycznego z udziałem człowieka. Uzasadnieniem troski o potrzeby zdrowotne uczestników badań są dwie ważne zasady bioetyczne: zasada dobroczynności, wymagająca od naukowców i sponsorów ochrony zdrowia osób będących podmiotem badań oraz zasada wzajemności, z której wynika, że udział jednostek w badaniach stanowi ogromną pomoc dedykowaną badaczom (naukowcom) w ich prowadzeniu oraz uzyskiwaniu cennych danych. W zamian za ten wkład w rozwój nauki, badacze powinni badanym zapewnić odpowiednią opiekę, włączając w to profilaktykę (komentarz do wytycznej Nr 6).

8. Można zatem przyjąć, że prawo międzynarodowe nie reguluje wprost terapii eksperymentalnej. Jednakże nie milczy całkowicie w tej kwestii. Co prawda opiera się głównie na zasadach o proveniencji etycznej i charakterze rekomendacji, ale swoje podejście do nowego rodzaju niesprawdzonego leczenia porządkuje w sposób raczej konsekwentny, spójny, jednolity. W ten sposób wypełnia niejako warunek stałej, trwałej, powtarzalnej praktyki jako elementu kształtowania się norm zwyczajowych. Przez powszechną zaś akceptację tych zasad w międzynarodowym środowisku medycznym i badawczym czyni, przynajmniej w pewnym stopniu, zadość warunkowi *opinio iuris*, czyli przekonania stosujących je, że ich zachowania oparte na tychże zasadach są elementem prawa. Ten tok wnioskowania potwierdzają i równocześnie podważają (w pewnym stopniu) ustalenia dokonane w cytowanym już w punkcie 5 opracowaniu dotyczącym etycznych aspektów terapii eksperymentalnej autorstwa H. Edgara i E. Cruz-Cokea przygotowanym na zlecenie Międzynarodowego Komitetu ds. Bioetyki (*International Biotechics Committee, IBC*) w 1996 r. Wynika z nich, że, choć w innych kwestiach bioetycznych, takich jak np. aborcja, eutanazja, wspomagana prokreacja, nie osiągnięto jednolitego stanowiska, to w dziedzinie badań biomedycznych z udziałem człowieka taki powszechny konsensus istnieje i opiera się na następujących zasadach: wymogu zgody niezależnej komisji bioetycznej, konieczności uzyskania świadomej zgody uczestnika z uwzględnieniem sytuacji osób szczególnie narażonych na wykorzystanie, z zastrzeżeniem, że ani wśród rządów, ani badaczy nie ma pewności co do tego, że te właśnie zasady są właściwe i że są efektywnie wdrażane. Stąd pojawia się też pytanie czy ten dość wątki konsensus może być podstawą dokonywania oceny, kto i na jakich warunkach może uzyskać dostęp do terapii eksperymentalnej. W konkluzjach cytowanego opracowania (niemającego charakteru raportu, co podkreślono we wstępie), autorzy przyjmują znany już wniosek, że jakiegokolwiek wyjątki od zasad regulujących prowadzenie biomedycznych badań z udziałem człowieka, powinny być ściśle określone i uwarunkowane. W przeciwnym razie mogą spowodować odejście od (lub rozluźnienie) słusznego, sprawdzonego i powszechnie akceptowanego kanonu zasad dotyczących eksperymentowania w medycynie.