

ZASTOSOWANIE PRODUKTU LECZNICZEGO TERAPII ZAAWANSOWANEJ - WYJĄTKU SZPITALNEGO A EKSPERYMENT LECZNICZY

– Marlena Pecyna –

Abstrakt: Artykuł przedstawia rozważania oparte na regulacji prawa unijnego oraz polskiego dotyczące wytwarzania oraz stosowania produktów leczniczych terapii zaawansowanej – wyjątków szpitalnych. Autorka omawia unijne źródło regulacji ATMP-HE, jej funkcję oraz cel wprowadzenia do prawa unijnego, a następnie relację tej regulacji do polskiego uregulowania dotyczącego eksperymentu leczniczego. W ocenie autorki na gruncie obowiązującego stanu prawnego nie jest zasadne stanowisko, zgodnie z którym produkt leczniczy terapii zaawansowanej – wyjątek szpitalny jest na tyle legalnie odrębnym pojęciem, a wręcz instytucją prawną, że nie stosuje się do niego regulacji krajowej. Jest to bowiem stanowisko nie tylko niespójne z regulacją unijną oraz krajową, ale również skutkujące przerzuceniem ciężaru ryzyka zastosowania tego produktu bez jakiejkolwiek kontroli oraz odpowiedzialności na pacjenta. Autorka wyraziła stanowisko, zgodnie z którym *de lege lata* zastosowanie produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego należy kwalifikować jako eksperyment leczniczy, do którego stosuje się także granice dopuszczalności jego przeprowadzenia. Autorka przedstawia skutki uznania zastosowania ATMP-HE za eksperyment leczniczy oraz skutki przyjęcia stanowiska odmiennego. Ponadto w artykule zawarte zostały rozważania na temat niezasadności utożsamiania stosowania ATMP-HE z *off-label use* oraz *compassionate use*. Autorka sformułowała również postulaty *de lege ferenda*.

Hasła kluczowe: produkt leczniczy terapii zaawansowanej – wyjątek szpitalny, eksperyment leczniczy, eksperyment medyczny, *off-label use*, *compassionate use*

Zgłoszono: 1 lipca 2023

Zaakceptowano: 2 lutego 2024

Opublikowano online: 26 kwietnia 2024

1. Wprowadzenie

Pojęciu produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątkowi szpitalnemu¹ można przypisać charakter szczególny, zgodnie z jego nazwą. O wyjątkowości świadczy bowiem zarówno regulacja prawna dotycząca ATMP-HE, cel jej wprowadzenia oraz zasady jego stosowania zarówno na płaszczyźnie krajowej, jak i europejskiej. Tytułem wstępu

Marlena Pecyna
Katedra Prawa Cywilnego
Uniwersytet Jagielloński
Email: marlena.pecyna@uj.edu.pl

¹ Dalej również jako: ATMP-HE (ang. *advanced therapy medicinal product - hospital exemption*).

do niniejszego opracowania należy wspomnieć², że pojęcie ATMP-HE zostało wprowadzone do prawa unijnego w art. 28 (1) rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniającego dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004³. Znaczenie zmiany dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi⁴ polega na tym, że produkt leczniczy terapii zaawansowanej – wyjątek szpitalny stanowi jednocześnie wyłączenie zastosowania dyrektywy 2001/83/WE do tego rodzaju produktów. Celem wprowadzenia do prawa unijnego tej szczególnej regulacji stanowiącej wyjątek od zasady, zgodnie z którą żaden produkt leczniczy nie może być wprowadzony do obrotu bez pozwolenia właściwego organu w ramach procedury wydawania takiej zgody, było umożliwienie dostępu do produktów terapii zaawansowanej pacjentom ze szczególnie rzadkimi schorzeniami, a także rozwój biotechnologii medycznej⁵. Jest to jednocześnie zakres regulacji szczególnej zarówno w ramach prawa unijnego, jak i prawa krajowego. Jak wynika z motywów rozporządzenia nr 1394/2007, powodem wprowadzenia szczególnego uregulowania jest uwzględnienie przez prawodawcę unijnego postępu w dziedzinie biotechnologii komórkowej i molekularnej, który doprowadził do rozwoju różnego rodzaju terapii zaawansowanych, w szczególności genowej, komórkowej, inżynierii tkankowej. Wobec czasochłonności procesu wprowadzania na rynek danego produktu (w tym terapii zaawansowanej) zgodnie z procedurą rejestracyjną, prawodawca unijny dostrzegł przypadki, w których uzasadnione może być zastosowanie produktu leczniczego terapii zaawansowanej w okolicznościach szczególnych zapewniając z jednej strony pacjentowi dostęp do leczenia niekiedy ratującego życie lub zdrowie, ale dbając również o dochowanie zasad bezpieczeństwa i etyki mających równie fundamentalne znaczenie dla pacjenta⁶.

Do wartości tych nawiązuje również definicja produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego wprowadzona w art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007, zgodnie z którym jest to produkt leczniczy terapii zaawansowanej w rozumieniu art. 2 rozporządzenia, który jest przygotowywany w sposób niesystematyczny zgodnie ze szczegółowymi normami jakości i wykorzystywany (stosowany) w tym samym państwie członkowskim w szpitalu, na wyłączną odpowiedzialność zawodową praktykującego lekarza, w celu realizacji indywidualnego przepisu lekarskiego na produkt wykonany

² Szczegółowo: Pecyna, Dulak (2022a); Pecyna, Dulak (2022b); Dulak, Pecyna (2023) i podana tam literatura.

³ Dz.U. L 324 z 10.12.2007 r., dalej: rozporządzenie nr 1394/2007.

⁴ Dz.U. L 311 z 28.11.2001 r., dalej: dyrektywa 2001/83/WE.

⁵ Zgodnie z art. 6 dyrektywy 2001/83/WE „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 zgodnie z niniejszą dyrektywą lub pozwolenia wydanego zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 w związku z rozporządzeniem (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii oraz rozporządzeniem (WE) nr 1394/2007.” Zob. także Borysowski, Górski, Wnukiewicz-Kozłowska (2018).

⁶ Coppens et al. (2020); Cuende et al. (2022).

na zamówienie dla konkretnego pacjenta⁷. Pomimo unijnego źródła regulacji prawnej zawartej w rozporządzeniu nr 1394/2007, polski ustawodawca, na co została już zwrócona uwaga w doktrynie, dokonał jej implementacji do krajowego porządku prawnego z jednoczesną niedozwoloną modyfikacją treści⁸. Pojęcie ATMP-HE uregulowane w art. 2 pkt 33b) ustawy Prawo farmaceutyczne⁹ obejmuje bowiem szerszy zakres produktów leczniczych terapii zaawansowanej niż wynikający z regulacji unijnej oraz dopuszcza szerszy zakres ich wytwarzania oraz zastosowania¹⁰. Nie powtarzając argumentacji wyrażonej we wcześniejszych publikacjach warto jednak podkreślić, że ze względu na unijny charakter regulacji oraz jej skutki w odniesieniu do prawa krajowego, pojęcie ATMP-HE należy stosować tak, jak zostało uregulowane wprost w rozporządzeniu nr 1394/2007¹¹. Samo pojęcie produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego, jakkolwiek mające pierwszorzędne znaczenie dla krajowego uregulowania, które je uzupełnia (np. w odniesieniu do procedury wytwarzania tego rodzaju produktów i kontroli tego wytwarzania przez organy władzy publicznej, zgodnie z wytycznymi zawartymi w art. 28 (2) rozporządzenia nr 1394/2007) nie wyczerpuje wszystkich zagadnień, które są związane ze stosowaniem takich produktów wobec pacjentów. Definicja ATMP-HE nie stanowi bowiem regulacji wszystkich przesłanek jego zastosowania, ani skutków prawnych. Ponadto należy ją wyklądać przez pryzmat celu jej wprowadzenia oraz zakresu jej szczególnego charakteru, który związany jest z zasadami wprowadzania produktów leczniczych terapii zaawansowanych na rynek, a nie innymi przesłankami dopuszczalności ich stosowania.

W niniejszym opracowaniu podjęte zostanie zagadnienie stosowania ATMP-HE w ramach regulacji eksperymentu leczniczego oraz zostaną przedstawione skutki przyjęcia stanowiska przeciwnego. Wnioski wynikające z rozważań mają na celu sformułowanie ewentualnych postulatów *de lege ferenda*.

2. Zastosowanie ATMP-HE jako eksperyment leczniczy

2.1. Zarys problemu

Przytoczona wyżej definicja produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego koncentruje się przede wszystkim na powodzie jego stworzenia (indywidualny przepis lekarski dla konkretnego pacjenta) i sposobie przygotowania (w sposób niesystematyczny na zamówienie dla indywidualnego pacjenta). W odniesieniu do stosowania danego ATMP-HE art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007 stanowi, że następuje ono na wyłączną odpowiedzialność zawodową praktykującego lekarza, w szpitalu w państwie członkowskim miejsca jego wytworzenia. Uregulowanie unijne kładzie zatem nacisk na indywidualizację wytworzenia i zastosowania takiego produktu. Procedura wytwarzania produktów leczniczych terapii zaawansowanej – wyjątków szpitalnych powinna być zatem nastawiona na niesystematyczność w związku z zamówieniem produktu leczniczego

⁷ Pecyna, Dulak (2022b).

⁸ Pecyna, Dulak (2022a).

⁹ Dz.U. z 2001 r. nr 126 poz. 1381, z późn. zm., dalej: Prawo farmaceutyczne.

¹⁰ Pecyna, Dulak (2022a); Pecyna, Dulak (2022b); Dulak, Pecyna (2023).

¹¹ Ibidem.

wykonanego zgodnie z indywidualnym przepisem lekarskim dla danego pacjenta, a nie na seryjność produkcji danego produktu. Chodzi zarówno o etap wnioskowania o udzielenie zgody na wytworzenie ATMP-HE, jak i etap wydawania decyzji przez kompetentny organ państwa członkowskiego. W Polsce ten zakres jest uregulowany w art. 38a ustawy Prawo farmaceutyczne, który jednakże nie realizuje wytycznych prawa unijnego wynikających z zakresu definicyjnego ATMP-HE uregulowanego w art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007, pomijając w toku postępowania w przedmiocie wydania zgody na wytworzenie produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego przesłanki wytworzenia tego produktu według indywidualnego przepisu lekarskiego na zamówienie dla konkretnego pacjenta oraz zezwalając w istocie na ich masową, a nie niesystematyczną produkcję¹². Powyższe już na etapie regulacji prawnej pozwala na wytwarzanie produktów leczniczych terapii zaawansowanej poza procedurą rejestracji oraz na ich stosowanie w zakresie przekraczającym granice określone w definicji ATMP-HE w prawie unijnym¹³.

Prawo unijne, regulując pojęcie ATMP-HE ujmuje je w kontekście szczególnego charakteru związanego z wprowadzaniem produktu leczniczego terapii zaawansowanej na rynek, nie wykluczając jednocześnie w pozostałym zakresie zastosowania prawa krajowego do tego rodzaju produktów oraz ich stosowania. Wobec powyższego należy rozważyć, do którego rodzaju wyjątkowego (bo bez rejestracji) sposobu zastosowania można przypisać produkt leczniczy terapii zaawansowanej – wyjątek szpitalny. W tym kontekście wyrażane są stanowiska wedle których ATMP-HE powinien być stosowany na zasadzie wyjątku od wszelkich procedur szczególnych (a z definicji również od procedury rejestracji); ATMP-HE należy uznać za przypadek *compassionate use* (niekiedy naprzemiennie z zastosowaniem *off label*); oraz ATMP-HE należy rozpatrywać w ramach eksperymentu leczniczego.

2.2. Zastosowanie ATMP-HE a *compassionate use* lub *off-label use*

Rozważając zasadność ujęcia stosowania produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego w ramach *compassionate use* należy w pierwszym rzędzie wyjaśnić, na czym polega to zastosowanie. Jest to bowiem szczególna procedura uregulowana na zasadzie wyjątku w art. 83 rozporządzenia nr 726/2004 z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiającego unijne procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków¹⁴. Jest to uregulowanie szczególne wobec art. 6 dyrektywy 2001/83/WE, zgodnie z którym państwa członkowskie mogą uczynić produkt leczniczy przeznaczony do stosowania przez człowieka należący do kategorii określonych w art. 3 ust. 1 oraz 2 rozporządzenia nr 726/2004¹⁵ dostępnym do „indywidualnego stosowania”¹⁶ (*compas-*

¹² Pecyna, Dulak (2022a); Pecyna, Dulak (2022b); Dulak, Pecyna (2023).

¹³ EC-HCPDG (2012).

¹⁴ Dz.U. L 136 z 30.04.2004.

¹⁵ Chodzi o produkty lecznicze wymienione w załączniku do rozporządzenia, co do których istnieje zakaz wprowadzenia do obrotu w Unii Europejskiej bez unijnego pozwolenia oraz produkty niewymienione we wspomnianym załączniku, jeśli spełniają one wymogi określone w art. 3 ust. 2 rozporządzenia nr 726/2004.

¹⁶ Określenie pochodzi z oficjalnego tłumaczenia rozporządzenia nr 726/2004, chociaż nie jest to określenie oddające sens angielskiego terminu *compassionate use*; chodzi zatem o zastosowanie określonego produktu pod wpływem współczucia dla pacjenta ze względu na rodzaj choroby i brak możliwości leczenia produktem leczniczym zarejestrowanym.

sionate use). Wspomniane *compassionate use* oznacza możliwość zastosowania produktu niezarejestrowanego w odniesieniu do grupy pacjentów z chroniczną lub poważną wycieńczającą chorobą, lub z chorobą zagrażającą życiu, którzy nie mogą być pomyślnie leczeni przez produkt dopuszczony do obrotu. Warunkiem *sine qua non* dopuszczalności zastosowania produktu leczniczego jako *compassionate use* jest, zgodnie z art. 83 ust. 2 rozporządzenia nr 726/2004, złożenie wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tego produktu (czyli bycie przedmiotem procedury rejestracyjnej) zgodnie z regulacją art. 6 rozporządzenia lub poddanie produktu badaniom klinicznym¹⁷. Z art. 83 ust. 1 rozporządzenia nr 726/2004 wynika, że to państwa członkowskie decydują o dopuszczalności *compassionate use*, czyli w tym zakresie konieczna jest regulacja krajowa w celu zapewnienia stosowalności wyjątku uregulowanego w rozporządzeniu unijnym¹⁸, które mają obowiązek powiadomienia o tym Europejskiej Agencji Leków¹⁹.

Przytoczone wymogi *compassionate use* w widoczny sposób ukazują odmiennność i odrębność tego rodzaju zastosowania produktu leczniczego w rozumieniu art. 3 ust. 1 i 2 rozporządzenia nr 726/2004 oraz ATMP-HE w rozumieniu art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007. Obrazowo można stwierdzić, że wyjątkowość produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego polega na czymś innym niż wyjątkowość *compassionate use*, która dotyczy szerszego zakresu produktów leczniczych niż objęte definicją ATMP, ale przede wszystkim produktów w procedurze rejestracji lub po badaniach klinicznych, gdy tymczasem produkt leczniczy terapii zaawansowanej – wyjątek szpitalny cechuje indywidualność przepisu lekarskiego i konkretność w zakresie wytworzenia i stosowania oraz zorientowanie na indywidualnego pacjenta, a jednocześnie brak związku z procedurą rejestracji tego produktu jako warunku koniecznego dopuszczalności jego zastosowania.

Nie jest również uzasadniona próba utożsamienia zastosowania ATMP-HE z *off-label use*, które dotyczy produktu leczniczego podlegającego rejestracji oraz zarejestrowanego i obejmuje jego zastosowanie pomimo braku wskazań terapeutycznych określonych w charakterystyce tego produktu leczniczego. ATMP-HE z definicji nie jest produktem leczniczym zarejestrowanym i nie ma wobec niego określonych wskazań terapeutycznych. *Off-label use* oznacza zatem pozarejestracyjne zastosowanie leku zarejestrowanego, dostępnego na rynku, aczkolwiek w sposób odbiegający od jego charakterystyki jako produktu leczniczego²⁰.

W tym kontekście warto również zwrócić uwagę na nieporozumienia wynikające z powołania w kontekście stosowania ATMP-HE regulacji zawartej w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych²¹ ujętym w ramy rozdziału 3A „Ratunkowy dostęp do technologii lekowych”, który w wyjątkowych okolicznościach, tj. w przypadku uzasadnionej i wynikającej ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej potrzeby, dopuszcza zastosowanie u pacjenta leku, który

¹⁷ EMA (2007).

¹⁸ Baran (2020).

¹⁹ Borysowski, Górski, Wnukiewicz-Kozłowska (2018).

²⁰ STAMP Commission Expert Group (2017); Jagocha (2021).

²¹ Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2004 r. nr 210 poz. 2135 z późn. zm.).

nie jest finansowany ze środków publicznych o danym wskazaniu, jeśli jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Jest to zatem regulacja mająca na celu rozszerzenie, na podstawie zgody wydanej w formie decyzji administracyjnej przez ministra właściwego do spraw zdrowia, zakresu finansowania ze środków publicznych technologii medycznej, która nie jest objęta refundacją i dotyczy wyłącznie leku dopuszczonego do obrotu. Jednocześnie wydaje się, że dotyczy ona nie zastosowania danego produktu leczniczego poza wskazaniami terapeutycznymi, ale jego finansowania ze środków publicznych w celu zastosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

Z powyższego wynika, że ATMP-HE z definicji oraz funkcji nie może być ujęty w ramy prawne *compassionate use* oraz *off-label use*, a zatem pozostaje do rozważenia regulacja dotycząca eksperymentów medycznych.

2.3. Zastosowanie ATMP-HE w ramach eksperymentu leczniczego

2.3.1. Uzasadnienie materialnoprawne

Wyłączenie stosowania produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego w ramach przedstawionych wyżej szczególnych „procedur” kieruje uwagę na regulację eksperymentu medycznego, w tym eksperymentu leczniczego²², zawartą w ustawie o zawodach lekarza i lekarza dentysty²³. *Ratio legis* tej regulacji stanowi objęcie zakresem jej zastosowania szerokiego spektrum działań mających na celu rozwój medycyny oraz dążenie do zapewnienia ochrony zdrowia lub życia w przypadkach, w których dotychczasowe sposoby leczenia różnego rodzaju schorzeń *sensu largo* nie przyniosły dostatecznych efektów. Przypomnieć należy w tym miejscu, że eksperymentem leczniczym, zgodnie z art. 21 ust. 2 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty, jest wprowadzenie nowych albo tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby chorej. Może być on przeprowadzony, jeśli dotychczas stosowane metody nie są skuteczne albo jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca. Z powyższego wynika, że celem eksperymentu leczniczego jest osiągnięcie bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby chorej. Jest to przesłanka uzasadniająca wprowadzenie rzeczonych metod. Natomiast eksperyment badawczy jest definiowany głównie przez jego cel, tj. przede wszystkim rozszerzenie wiedzy medycznej (art. 21 ust. 3 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty), niezależnie od tego, czy będzie przeprowadzony na osobie chorej czy zdrowej oraz przy braku lub w obecności zaledwie minimalnego i niepozostającego w dysproporcji do pozytywnych rezultatów ryzyka dla uczestnika eksperymentu. Z powyższego wynika, że eksperyment badawczy nie jest ograniczony do zastosowania metod diagnostycznych, leczniczych czy profilaktycznych, bowiem

²² Bosek, Gałązka (2018).

²³ Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 1997 r. nr 28 poz. 152 z późn. zm., tj. z dnia 5 sierpnia 2022 r. – Dz.U. z 2022 r. poz. 1731).

w ogóle nie jest definiowany przez pryzmat sposobu jego przeprowadzenia, ale przez cel oraz ograniczenie związane z ryzykiem dla uczestnika²⁴. W art. 21 ust. 4 wprowadzono dodatkową kategorię eksperymentu medycznego, tj. tzw. próbkowy (polegający na przeprowadzeniu badań materiału biologicznego, w tym genetycznego, pobranego od osoby dla celów naukowych), który, mimo że wywołuje uzasadnione kontrowersje interpretacyjne, ze względu na meritum niniejszego opracowania związane z ATMP-HE zostaje w dalszej analizie pominięty.

Biorąc pod uwagę powyższe należy zauważyć, że produkt leczniczy terapii zaawansowanej – wyjątek szpitalny z definicji niejako stanowi nową metodę leczniczą w rozumieniu art. 21 ust. 2 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty, bowiem jest wytwarzany według indywidualnego przepisu lekarskiego na produkt wykonany w sposób niesystematyczny dla konkretnego pacjenta. Nie jest również wykluczona kwalifikacja zastosowania ATMP-HE jako metody częściowo wypróbowanej w rozumieniu wspomnianego uregulowania, jeśli w tzw. „podobnych” przypadkach produkty lecznicze terapii zaawansowanej były stosowane z udowodnionym/uprawdopodobnionym pozytywnym skutkiem (np. ten sam lekarz sporządzał indywidualne przepisy lekarskie dla różnych pacjentów cierpiących na podobną jednostkę chorobową). Natomiast przesłanka „nowości” lub „częściowego wypróbowania” metody leczniczej może służyć jednocześnie jako określenie granicy uznania zastosowania danego produktu leczniczego terapii zaawansowanej za wyjątek szpitalny. Art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007 regulując definicję ATMP-HE nie określa jednocześnie, ile razy dany produkt leczniczy terapii zaawansowanej – wyjątek szpitalny wytworzony zgodnie z indywidualnym przepisem lekarskim na zamówienie dla konkretnego pacjenta może być zastosowany w ogólności, to jest jako metoda lecznicza w przypadkach różnych osób dotkniętych podobną jednostką chorobową (np. tzw. rzadką chorobą). Liczba ta (jako suma) stanowi przedmiot rozważań oraz różnic w poszczególnych systemach prawnych państw członkowskich UE, przy czym najczęściej występujące stanowiska dopuszczają od 8 do 30 podań takiego produktu pacjentom.²⁵ Jest to bowiem kwestia zasadności przyjęcia „wyjątkowego” charakteru danego produktu oraz relacji zasad jego zastosowania do np. badań klinicznych. Wydaje się, że przesłanki eksperymentu leczniczego, tj. nowość lub częściowe wypróbowanie metody leczniczej stanowią również o granicy zasadności przyjęcia zastosowania danego produktu leczniczego terapii zaawansowanej jako wyjątku szpitalnego w ramach eksperymentu leczniczego. Masowe stosowanie określonej metody leczniczej opartej na ATMP-HE należy uznać zarówno za niezgodne z definicją produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego uregulowaną w art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007²⁶, jak i za przekroczenie granic eksperymentu leczniczego²⁷.

²⁴ Podobnie – zob. Bosek, Gałązka (2018); Pecyna, Dulak (2022b).

²⁵ Coppens et al. (2020); Iglesias-Lopez et al. (2021); Ivaskiene, Mauricas, Ivaska (2017).

²⁶ Dulak, Pecyna (2023).

²⁷ Na temat wątpliwości interpretacyjnych związanych z pojęciem eksperymentu leczniczego zob. Bosek, Gałązka (2018).

2.3.2. Skutki prawne stanowiska o zastosowaniu ATMP-HE w ramach eksperymentu leczniczego

Przyjęcie stanowiska o zastosowaniu produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego w ramach eksperymentu leczniczego ma doniosłe konsekwencje prawne. Poza wyżej wspomnianym skutkiem opartym na definicji eksperymentu leczniczego, która może zarazem stanowić o granicy dopuszczalności przyjęcia zastosowania danego produktu leczniczego jako wyjątku szpitalnego, należy również wskazać na granice materialnoprawnej i proceduralnej dopuszczalności przeprowadzenia danego eksperymentu z wykorzystaniem ATMP-HE uregulowane w ustawie o zawodach lekarza i lekarza dentysty oraz na skutki w zakresie odpowiedzialności za przeprowadzenie tego rodzaju eksperymentu z wykorzystaniem produktu leczniczego terapii zaawansowanej.

Ogólną normą wyznaczającą granice dopuszczalności przeprowadzenia eksperymentu medycznego, w tym leczniczego, jest art. 22 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty. Zgodnie tą regulacją eksperyment medyczny może być przeprowadzony, jeśli spodziewana korzyść lecznicza lub poznawcza ma istotne znaczenie, a przewidywane osiągnięcie tej korzyści oraz celowość i sposób przeprowadzenia eksperymentu są zasadne w świetle aktualnego stanu wiedzy i zgodne z zasadami etyki lekarskiej. Zastosowanie podanego uregulowania ma kluczowe znaczenie dla oceny dopuszczalności użycia danego produktu leczniczego terapii zaawansowanej wobec konkretnego pacjenta, także gdy produkt ten został wytworzony i ma być zastosowany jako wyjątek szpitalny w rozumieniu art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007. Z treści rzeczzonego uregulowania rozporządzenia unijnego wynika, że produkt ten zostaje wykonany wg indywidualnego przepisu lekarskiego na zamówienie dla konkretnego pacjenta i jest stosowany w szpitalu na wyłączną odpowiedzialność zawodową praktykującego lekarza, ale nie jest to uregulowanie kompletne. W ramach zastosowania eksperymentu leczniczego z wykorzystaniem ATPM-HE dodatkowo bowiem podmiot przeprowadzający eksperyment leczniczy (którym nie musi być lekarz tworzący indywidualny przepis i stosujący ten produkt jako wyjątek szpitalny) musi wykazać przesłanki dopuszczalności przeprowadzenia eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 22 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty. Są to okoliczności fundamentalne z punktu widzenia ważenia korzyści terapeutycznej oraz ryzyka związanego z przeprowadzeniem eksperymentu i jego zasadności w świetle aktualnej wiedzy naukowej.²⁸ Mają one znaczenie również dla odpowiedzialności za skutki powstałe w związku z przeprowadzonym eksperymentem medycznym, wyznaczając granice jego zgodności z prawem. Przekroczenie granic dopuszczalności wykonania eksperymentu medycznego oznacza bezprawność działania, także na gruncie regulacji odpowiedzialności deliktowej w rozumieniu art. 415 k.c., która stanowi ogólną podstawę prawną tej odpowiedzialności w prawie cywilnym. Zagadnienie odpowiedzialności za skutki eksperymentu leczniczego, w tym z wykorzystaniem produktu leczniczego terapii zaawansowanej, było przedmiotem szczególnych rozważań w innym opracowaniu²⁹, natomiast w tym miejscu należy zwrócić

²⁸ Dulak, Pecyna (2023).

²⁹ Pecyna, Dulak (2022b).

uwagę na kwestię, która jest uznawana za jedną z bardziej kontrowersyjnych. Chodzi o pojęcie ATMP-HE uregulowane w art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007, w którym mowa jest o zastosowaniu produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego w szpitalu w państwie członkowskim wytworzenia tego produktu na wyłączną profesjonalną odpowiedzialność praktykującego lekarza (*under the exclusive professional responsibility of a medical practitioner*). Przypomnieć należy, że polski ustawodawca w art. 2 pkt 33b) Prawa farmaceutycznego rozszerzył zakres tej przesłanki stanowiąc o wyłącznej odpowiedzialności lekarza w omawianym kontekście, co świadczy o niezgodności prawa polskiego z unijnym. Zważywszy jednak na regulację prawa unijnego należy się zastanowić, czy prawodawca unijny rzeczywiście określił pełny zakres odpowiedzialności za zastosowanie produktu leczniczego terapii zaawansowanej i czy w art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007 w ogóle chodzi o odpowiedzialność wobec pacjenta za skutki wytworzenia oraz zastosowania produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego. Wykładnia art. 28 rzeczonego rozporządzenia nie może być oderwana od zakresu zastosowania tego aktu prawnego, a w tym kontekście – przede wszystkim od zakresu zastosowania dyrektywy 2001/83/WE, który dotyczy zasad wprowadzania produktów leczniczych, w tym produktów leczniczych terapii zaawansowanej do obrotu. Są to normy o publicznoprawnym charakterze³⁰, których celem nie jest uregulowanie relacji pomiędzy osobą, na zamówienie dla której ATMP – HE jest wytwarzany oraz wobec której jest stosowany, lecz ustalenie zakresu dopuszczalności wytworzenia i zastosowania produktu leczniczego terapii zaawansowanej poza procedurą rejestracji oraz medycznej kwalifikacji danego produktu. Powyższe oznacza, że wyłączna odpowiedzialność zawodowa praktykującego lekarza, do której odwołuje się art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007, powinna być odnoszona do treści indywidualnego przepisu lekarskiego oraz profesjonalnej wiedzy i zawodowej staranności praktykującego lekarza decydującego o sposobie wykonania danego produktu leczniczego terapii zaawansowanej przez podmiot wytwarzający i jego zastosowaniu wobec konkretnego indywidualnego pacjenta bez rejestracji produktu, bez ustalonych i zatwierdzonych wskazań terapeutycznych. Odpowiedzialność zawodowa, do której odwołuje się art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007, nie może być utożsamiana z odpowiedzialnością etyczną, bowiem prawo unijne nie odwołuje się do kwestii etycznych, a do prawa krajowego (w znaczeniu źródeł prawa obowiązującego). Natomiast odpowiedzialność wobec pacjenta, w tym odpowiedzialność lekarza, który stworzył indywidualny przepis lekarski i uznał zasadność zastosowania danego produktu wobec pacjenta, należy oceniać na podstawie właściwej i mającej zastosowanie do danego przypadku w zależności od charakteru roszczenia regulacji prawnej. Objęcie zaś użycia ATMP-HE zakresem norm prawnych odnoszących się do eksperymentu leczniczego stanowi podstawę do zastosowania w tym przypadku norm regulujących eksperyment medyczny, do których należą m.in.: wymóg odpowiednich kwalifikacji osoby kierującej eksperymentem (art. 23 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty), obowiązki informacyjne wobec uczestnika eksperymentu lub

³⁰ Z zastrzeżeniem, że do norm prawa unijnego podział na publicznoprawne oraz prywatnoprawne stosuje się jedynie dla nadania tym normom stosownego charakteru w kontekście prawa krajowego, bowiem prawo unijne opiera się odmiennych założeniach systemowych także w odniesieniu do charakteru norm prawnych związanych z charakterem aktów prawnych stanowiących ich źródło.

jego przedstawiciela ustawowego (art. 24 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty), zgoda uczestnika eksperymentu medycznego lub jego przedstawiciela ustawowego (art. 25, 27 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty). Jedną z najdonioślejszych konsekwencji zastosowania produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego w ramach eksperymentu leczniczego jest proceduralny wymóg formalny w postaci obowiązku uzyskania przez podmiot prowadzący eksperyment leczniczy (którym nie musi być lekarz formułujący przepis na ATMP-HE i podejmujący decyzję o jego zastosowaniu) pozytywnej opinii komisji bioetycznej zgodnie z regulacją art. 29 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty. Komisja bioetyczna dokonując oceny projektu eksperymentu powinna uwzględnić kryteria określone w art. 29 ust. 2 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty, tj. warunki przeprowadzenia eksperymentu, kryteria etyczne odnoszące się do prowadzenia eksperymentów z udziałem człowieka oraz celowość i wykonalność projektu, ale również ogólne przesłanki dopuszczalności przeprowadzenia eksperymentu medycznego uregulowane w art. 22 ustawy o zawodach lekarza i lekarzy dentysty, jak i granice pojęciowe, w tym odnoszące się do zastosowania produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego, jeśli projekt eksperymentu przewiduje zastosowanie tego rodzaju produktu. W tym zakresie należy podkreślić doniosłą rolę komisji bioetycznej, która w ramach opiniowania projektu eksperymentu powinna również dokonywać oceny zgodności projektu ze stosowną regulacją prawną, w szczególności odnoszącą się do pojęcia ATMP-HE.

2.3.3. Skutki postulatu wyłączenia stosowania ATMP-HE z zakresu eksperymentu leczniczego

Przyjęcie stanowiska o wyłączeniu zastosowania produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego z zakresu eksperymentu leczniczego *de lege lata* wywołuje uzasadnione i poważne wątpliwości prawne, w tym systemowe, aksjologiczne oraz etyczne. Kwestie prawne związane są z przedstawioną wyżej argumentacją dotyczącą treści, funkcji oraz celu regulacji art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007. W świetle omówionych argumentów oraz braku przesądzenia wyłączenia z regulacji eksperymentów leczniczych zastosowania ATMP-HE w ramach regulacji krajowej, nie można twierdzić zasadnie o wyjątkowości także prawnej stosowania tego rodzaju produktów. Prawodawcy unijnemu nie chodziło, a tym bardziej prawodawcy krajowemu nie powinno chodzić, o wyłączenie ochrony prawnej w stosunku do pacjentów, których schorzenia są na tyle szczególne lub rzadkie, że nie mogą być u nich skutecznie zastosowane produkty lecznicze, w tym terapii zaawansowanej, podlegające rejestracji lub już zarejestrowane. Oczywiście w interesie leczniczym i w interesie rozwoju medycyny jest podejmowanie przez lekarzy i naukowców prób tworzenia i stosowania produktów leczniczych także w szczególnych przypadkach oraz okolicznościach, ale nie mogą one wiązać się z wyłączeniem lub nadmiernym ograniczeniem ochrony pacjenta, co skutkowałoby w istocie przerzucenia ciężaru ryzyka i odpowiedzialności za ten rozwój na pacjenta. Jest to skutek z prawnego punktu widzenia niepożądany, a jednocześnie etycznie nie do przyjęcia, bowiem pacjent staje się wtedy w istocie przedmiotem eksperymentu, traktowanym jako środek do osiągnięcia określonego celu, zamiast być jego podmiotem, ze względu na

który eksperyment jest wykonywany przy zachowaniu standardów właściwych dla tego rodzaju działań obarczonych wyższym ryzykiem, które ma być właśnie ograniczane lub którego skutki mają być ograniczane przez normy prawne. Trudno przyjąć za zasadne stanowisko, zgodnie z którym zastosowanie na zasadzie wyjątku określonego produktu leczniczego terapii zaawansowanej wytworzonego według indywidualnego przepisu lekarskiego na produkt wykonany w sposób niesystematyczny na zamówienie dla konkretnego pacjenta ma zostać wyłączone z zakresu odpowiedzialności na ogólnych zasadach, a także z kontroli ilościowej jego zastosowania w indywidualnych przypadkach.³¹

3. Podsumowanie i uwagi *de lege ferenda*

W niniejszym opracowaniu przedstawione zostały rozważania oparte na obowiązującej regulacji prawnej zarówno unijnej, jak i polskiej, z uwzględnieniem wybranych aspektów prawnoporównawczych dotyczących wykładni pojęcia ATMP-HE oraz jego stosowania. W ocenie autora na gruncie obowiązującego stanu prawnego nie jest zasadne stanowisko, zgodnie z którym produkt leczniczy terapii zaawansowanej – wyjątek szpitalny jest na tyle legalnie odrębnym pojęciem, a wręcz instytucją prawną, że nie stosuje się do niego regulacji krajowej. Jest to bowiem stanowisko nie tylko niespójne z regulacją unijną oraz krajową, ale również skutkujące przerzuceniem na pacjenta ciężaru ryzyka zastosowania tego produktu bez jakiegokolwiek kontroli oraz odpowiedzialności³². Art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007 odwołuje się co prawda do „wyłącznej odpowiedzialności zawodowej praktykującego lekarza”, ale jak wyżej wspomniano nie jest to odesłanie do odpowiedzialności zawodowej *sensu stricto*, ale *de facto* do profesjonalnej staranności lekarza. Trudno uznać, że chodzi o *stricte* odpowiedzialność na podstawie regulacji kodeksu deontologicznego (kodeksu etyki lekarskiej), bowiem prawo unijne do takich podstaw się nie odwołuje (istnienie kodeksów deontologicznych w państwach członkowskich pozostaje poza kompetencją UE). Niezgodna z prawem unijnym jest również regulacja ustawy Prawo farmaceutyczne, która w omawianym w tym miejscu zakresie stanowi w art. 2 pkt 33b) o „wyłącznej odpowiedzialności lekarza”. Art. 2 pkt 33b) ustawy Prawo farmaceutyczne powinien zostać zmieniony w ten sposób, że należy odesłać wprost do regulacji art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007 jako źródłowej, wprowadzającej pojęcie ATMP-HE w ramach prawa unijnego. Wspomniane odesłanie do pojęcia ATMP-HE jest potrzebne ze względu na konieczność uregulowania przesłanek dopuszczalności wytwarzania produktów leczniczych terapii zaawansowanej – wyjątków szpitalnych. W tym ostatnim kontekście należy natomiast dostosować regulację dotyczącą procedury wydawania zgody na wytworzenie tego produktu do zakresu definicyjnego tego pojęcia, co przede wszystkim oznacza indywidualizację przez powołanie indywidualnego przepisu lekarskiego na produkt leczniczy mający być wytworzony na zamówienie dla konkretnego pacjenta. To właśnie pacjent, dla którego produkt ma zostać wyprodukowany powinien również stanowić podmiotową przesłankę zgody na wytworzenie określonego produktu leczniczego terapii zaawansowanej, który ma być zastosowany jako wyjątek szpitalny. Procedura, której celem jest wyrażenie zgody na

³¹ Problem ten został szczegółowo przeanalizowany w: Dulak, Pecyna (2023).

³² Mahalatchimy et al. (2012); Cuende et al. (2014).

wytworzenie produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego bez indywidualnego przepisu lekarskiego na produkt dla konkretnego pacjenta prowadzi do umożliwienia produkcji seryjnej oraz masowego stosowania produktów leczniczych poza legalną rejestracją.

Jeśli chodzi o stosowanie ATMP-HE w ramach eksperymentu leczniczego lub poza tą regulacją, to, jakkolwiek *de lege lata* nie ma innej prawnej możliwości, to *de lege ferenda* do rozważenia pozostaje kwestia szczególnego uregulowania w tym zakresie, która może m.in. polegać na odesłaniu do „odpowiedniego” stosowania norm o eksperymencie leczniczym (np. w odniesieniu do zgody pacjenta, obowiązków informacyjnych, granic dopuszczalności zastosowania indywidualnego przepisu lekarskiego). Konieczne jest wzięcie pod uwagę czynników ryzyka związanych z zastosowaniem produktu leczniczego terapii zaawansowanej jako wyjątku szpitalnego oraz przede wszystkim odpowiedzialności wobec pacjenta.

Należy także zwrócić uwagę, że problemy z interpretacją regulacji art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007 oraz zastosowaniem ATMP-HE w państwach członkowskich UE zostały również dostrzeżone na płaszczyźnie europejskiej. Prawodawca europejski podjął się bowiem reformy unijnego prawa farmaceutycznego. Komisja Europejska proponowała nową dyrektywę oraz nowe rozporządzenie, które zmieniają lub zastępują dotychczasowe uregulowania³³. Rzeczona zmiana obejmuje również regulację ATMP-HE i będzie przedmiotem szczegółowych rozważań kolejnych opracowań naukowych. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, że propozycje unijne (o ile zostaną przyjęte i wejdą w życie) nie wpłyną na aktualność stanowiska wyrażonego w niniejszym artykule.

Finansowanie: Nie dotyczy.

Konflikt interesów: Autorka oświadcza, że w ramach pracy nad artykułem nie wystąpił konflikt interesów na żadnym z jej etapów.

Licencja: Artykuł opublikowany w otwartym dostępie na licencji Creative Commons Attribution License, która dopuszcza użycie, rozpowszechnianie oraz powielanie w dowolnym medium, pod warunkiem, że oryginalne dzieło jest stosownie cytowane.

Bibliografia

- Baran M. (2020), *Rozporządzenie*, [w:] *System Prawa Unii Europejskiej*, t. 1, *Podstawy i źródła prawa Unii Europejskiej*, S. Biernat (red.), C.H. Beck, Warszawa: 941–988.
- Borysowski J., Górski A., Wnukiewicz-Kozłowska A. (2018), *Terapia eksperymentalna*, [w:] *System Prawa Medycznego*, t. 2, *Szczególne świadczenia zdrowotne*, L. Bosek, A. Wnukiewicz-Kozłowska (red.), C.H. Beck, Warszawa: 88–126.
- Bosek L., Gałązka M. (2018), *Eksperyment badawczy*, [w:] *System prawa medycznego*, t. 2, *Szczególne świadczenia zdrowotne*, L. Bosek, A. Wnukiewicz-Kozłowska (red.), C.H. Beck, Warszawa: 52–61.

³³ Zob. EC (2023).

- Coppens D.G.M. (2020), *Regulating gene and cell-based therapies as medicinal products* (Thesis), Utrecht, URL = <https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/390654/5e136dfed1c73.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [dostęp 22.06.2023].
- Coppens D.G.M., Hoekman J., De Bruin M.L., Slaper-Cortenbach I.C.M., Leufknes H.G.M., Meij P., Gardarsdottir H. (2020), *Advanced therapy medicinal product manufacturing under the hospital exemption and other exemption pathways in seven European Union countries*, „Cytotherapy” 22 (10): 592–600, URL = [https://www.isct-cytotherapy.org/article/S1465-3249\(20\)30632-0/fulltext](https://www.isct-cytotherapy.org/article/S1465-3249(20)30632-0/fulltext) [dostęp 26.06.2023].
- Cuende N., Boniface Ch., Bravery Ch., Giordano R., Hildebrandt M., Izeta A., Dominici M. (2014), *The puzzling situation of hospital exemption for advanced therapy medicinal products in Europe and stakeholders' concern*, „Cythotherapy” 16 (12): 1597–1600, URL = [https://www.isct-cytotherapy.org/article/S1465-3249\(14\)00719-1/fulltext](https://www.isct-cytotherapy.org/article/S1465-3249(14)00719-1/fulltext) [dostęp 22.06.2023].
- Cuende N., Ciccocioppo R., Forte M., Galipeau J., Ikonomou L., Levine B.L., Srivastava A., Zettler P.J. (2022), *Patient access to and ethical considerations of the application of the European Union hospital exemption rule for advanced therapy medicinal products*, „Cythotherapy” 24 (7): 686–690, URL = [https://www.isct-cytotherapy.org/article/S1465-3249\(22\)00101-3/fulltext](https://www.isct-cytotherapy.org/article/S1465-3249(22)00101-3/fulltext) [dostęp 22.06.2023].
- Dulak J., Pecyna M. (2023), *Unproven cell interventions in Poland and the exploitation of European Union law on advanced therapy medicinal products*, „Stem Cell Reports” 18(7): 1610–1620. URL = [https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711\(23\)00196-0](https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711(23)00196-0) [dostęp 29.06.2023].
- 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. L 311 z 28.11.2001).
- EC (European Commission) (2023), *Reform of the EU pharmaceutical legislation*, 26.04.2023, URL = https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation_pl [dostęp 19.11.2023].
- EC-HCPDG (European Commission Health and Consumer Protection Directorate-General) (2012), *Hospital exemption for ATMPs (implementation of Art. 28(2) of the ATMP regulation): update of feedback received by the Commission*, Pharmaceutical Committee, URL = https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/pharm600_hospital_exemption_0.pdf [dostęp 26.06.2023].
- EMA (European Medicines Agency) (2007), *Guideline on compassionate use of medicinal products pursuant to article 83 of Regulation (EC) No 726/2004 (2007)*, Committee for Medicinal Products for Human Use, URL = https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-compassionate-use-medicinal-products-pursuant-article-83-regulation-ec-no-726/2004_en.pdf [dostęp 22.06.2023].
- Iglesias-Lopez C., Obach M., Vallano A., Agustí A. (2021), *Comparison of regulatory pathways for the approval of advanced therapies in the European Union and the United States*, „Cytotherapy” 23 (3): 261–274, URL = [https://www.isct-cytotherapy.org/article/S1465-3249\(20\)30959-2/fulltext](https://www.isct-cytotherapy.org/article/S1465-3249(20)30959-2/fulltext) [dostęp 22.06.2023].
- Ivaskiene T., Mauricas M., Ivaska J. (2017), *Hospital Exemption for Advanced Therapy Medicinal Products: Issue in Application in the European Union Member States*, „Current Stem Cell Research & Therapy” 12 (1): 45–51.
- Jagocha K. (2021), *Problematyka dopuszczalności stosowania produktów leczniczych off-label*, „Roczniki Administracji i Prawa” R. XXI (2): 141–151.

- Juan M., Delgado J., Calvo G., Trias E., Urbano-Ispizua A. (2021), *Is Hospital Exemption an Alternative or a Bridge to European Medicines Agency for Developing Academic Chimeric Receptor T-Cell in Europe? Our Experience with ARI-0001*, „Human Gene Therapy” 32 (19–20): 1004–1007.
- Mahalatchimy A., Rial-Sebbag E., Tournay V., Faulkner A. (2012), *The Legal Landscape for Advanced Therapies: Material and Institutional Implementation of European Union Rules in France and the United Kingdom*, „Journal of Law and Society” 39 (1): 131–149.
- Mansnérus J. (2016), *Commercialisation of Advanced Therapies. A Study of the EU Regulation on Advanced Therapy Medical Products*, Unigrafia, Helsinki.
- Pecyna M., Dulak J. (2022a), *Pojęcie produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego w prawie unijnym a regulacja prawa polskiego na przykładzie terapii z wykorzystaniem komórek macierzystych*, „Europejski Przegląd Sądowy” 206 (11): 12–20.
- Pecyna M., Dulak J. (2022b), *Odpowiedzialność za stosowanie produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego w ramach tzw. terapii eksperymentalnej z wykorzystaniem komórek macierzystych*, „Kwartalnik Prawa Prywatnego” XXXI (4): 629–682.
- Rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniające dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004, (Dz.U. L 324 z 10.12.2007).
- Rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiające unijne procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków (Dz.U. L 136 z 30.04.2004).
- STAMP Commission Expert Group (2017), *Off-label use of medicinal products*, European Commission Directorate-General for Health and Food Safety, URL = https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-04/stamp6_off_label_use_background_0.pdf [dostęp 22.06.2023].
- Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 1997 r. nr 28 poz. 152 z późn. zm., t.j. z dnia 5 sierpnia 2022 r. – Dz.U. z 2022 r. poz. 1731).
- Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381 z późn. zm.).
- Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.).
- Van Wilder P. (2012), *Advanced therapy medicinal products and exemptions of the Regulation 1394/2007: how confident can we be? An exploratory analysis*, „Frontiers in Pharmacology” 3, URL = <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2012.00012/full> [dostęp 26.06.2023].