

## PROGRAMY POSZERZONEGO DOSTĘPU JAKO ŹRÓDŁO DANYCH POZNAWCZYCH<sup>1</sup>

- Olga Dryla -

**Abstrakt:** Prezentowany tekst jest poświęcony pytaniu, czy terapii przeprowadzanej w ramach programów poszerzonego dostępu może lub powinna towarzyszyć aktywność badawcza. Składa się on z trzech części. W pierwszej zestawiono zadania, którym mogą posłużyć informacje medyczne dotyczące przebiegu programów poszerzonego dostępu, co prowadzi do wniosku, że nawet uwzględniając specyficzne ograniczenia ich wartości poznawczej, tego typu dane mogą znaleźć sensowne zastosowanie. Część drugą poświęcono nielicznym regulacjom prawa europejskiego dotyczącym omawianego zagadnienia oraz przyznającej lekarzom/badaczom szerokie uprawnienia polskiej Ustawie o zawodach lekarza i lekarza dentystry. W ostatniej części artykułu przedstawiono dwa argumenty pozwalające etycznie uzasadnić przyznanie tak szerokich uprawnień badaczom, a co za tym idzie ograniczyć autonomię pacjentów.

**Słowa kluczowe:** poszerzony dostęp, użycie humanitarne, autonomia decyzyjna, wartość poznawcza, sprawiedliwość, terapia, badanie, eksperyment leczniczy, terapie niezarejestrowane, wyjątek szpitalny, ATMP-HE, terapie eksperymentalne

**Zgłoszono:** 8 sierpnia 2023

**Zaakceptowano:** 2 października 2023

**Opublikowano online:** 13 grudnia 2023

Prezentowany tekst jest poświęcony pytaniu, czy terapii przeprowadzanej w ramach programów poszerzonego dostępu może – a nawet powinna – towarzyszyć aktywność badawcza. Wstępny zarys wywodu musi zostać jednak poprzedzony pewnymi uwagami o charakterze terminologicznym. Już tytuł tekstu wskazuje, iż kluczową dla rozważanego problemu procedurę będą określać mianem „programu poszerzonego dostępu”. Ponieważ nie jest to jedyny (i być może nawet nie najbardziej oczywisty) wybór, jakiego można było dokonać, jego uzasadnienie powinno zyskać pierwszeństwo nawet nad wstępną prezentacją poruszanych w tekście kwestii merytorycznych.

---

Olga Dryla  
Pracownia Etyki Praktycznej i Historii Etyki  
Instytut Filozofii  
Uniwersytet Jagielloński  
Email: olga.dryla@uj.edu.pl

<sup>1</sup> Temat poniższego artykułu wiąże się z projektem badawczym „Normatywne aspekty badań i zastosowań innowacyjnych terapii” realizowanym przez Wydział Filozoficzny UJ i finansowanym przez MEiN w ramach programu „Nauka dla Społeczeństwa”.

## Terminologia

Rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dn. 31 marca 2004 r. ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków, w artykule 83 ustęp 2 głosi, iż

Do celów niniejszego artykułu „indywidualne stosowanie” oznacza uczynienie produktu leczniczego należącego do kategorii określonych w art. 3 ust. 1 i 2 dostępnym z powodów okoliczności w odniesieniu do grupy pacjentów z chroniczną lub poważną wycieńczającą chorobą lub czyja choroba traktowana jest jako zagrożenie życia, i kto nie może być pomyślnie leczony przez dopuszczony produkt leczniczy. Dany produkt leczniczy musi być przedmiotem wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 6 niniejszego rozporządzenia lub musi być poddany testom klinicznym.

„Indywidualne stosowanie” to przyjęty w oficjalnym tłumaczeniu, wyjątkowo niefortunny odpowiednik terminu *compassionate use*. Wspomniany artykuł stanowi bowiem podstawę do udostępniania niezarejestrowanego produktu leczniczego *grupom* pacjentów, a zarazem – o czym informuje punkt 9 tegoż artykułu – nie narusza artykułu 5 dyrektywy 2001/83/WE. A to właśnie artykuł 5 Dyrektywy 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 stanowi podstawę dla udostępniania niezarejestrowanych produktów leczniczych *indywidualnym pacjentom*. Czytamy w nim:

Państwo Członkowskie może zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa i w celu realizacji specjalnych potrzeb wyłączyć z przepisów niniejszej dyrektywy produkty lecznicze dostarczane w odpowiedzi na złożone w dobrej wierze niewywołane zamówienie sformułowane zgodnie ze specyfikacją uprawnionego lekarza specjalisty opieki zdrowotnej do stosowania przez jego indywidualnych pacjentów i na jego bezpośrednią osobistą odpowiedzialność.

Procedury opisane w art. 83 Rozporządzenia (WE) nr 726/2004 oraz art. 5 Dyrektywy 2001/83/WE – wzięwszy pod uwagę właściwe dla nich docelowe grupy pacjentów – obejmują zakres zastosowań niezarejestrowanych produktów leczniczych, które w regulacjach FDA określa termin „poszerzony dostęp” (*expanded access*). Zasady uruchamiania programów poszerzonego dostępu obszernie opisano w 21 CFR Part 312, Subpart I (§ 312.300 - § 312.320). Korzystając z tego bardzo treściwego – zwłaszcza w porównaniu z regulacjami europejskimi – opisu, w swoim tekście będę posługiwać się określeniem „program poszerzonego dostępu” na oznaczenie praktyki autoryzowanego udostępniania indywidualnym pacjentom lub grupom pacjentów „cierpiących na chorobę, na którą nie istnieje inna zatwierdzona terapia lub niemogących dołączyć do badań klinicznych”<sup>2</sup>. W polskiej Ustawie o zawodach lekarza i lekarza dentysty ta ścieżka terapeutyczna

---

<sup>2</sup> “Suffering from a disease for which no satisfactory authorized alternative therapy exists or who cannot enter a clinical trial” – EMA (2007): 3.

została uwzględniona pod pojęciem eksperymentu leczniczego definiowanego jako „wprowadzenie nowych albo tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby chorej. Może on być przeprowadzony, jeżeli dotychczas stosowane metody nie są skuteczne albo jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca.” (Art. 21. ust. 2)

## Wprowadzenie

Dwie wstępne informacje dotyczące problemu pozyskiwania do celów badawczych danych medycznych pochodzących z programów poszerzonego dostępu wyznaczają porządek wywodu przyjęty w prezentowanym tekście. Po pierwsze, problem ów ma swoje źródło w kontrowersjach dotyczących wartości poznawczej pozyskiwanych danych i możliwości ich wykorzystania przy formułowaniu uogólnialnych wniosków. Uczynienie z gromadzenia i analizy danych rutynowego, obudowanego powszechnie przyjętymi regulacjami elementu programów poszerzonego dostępu miałyby dawać realną szansę na zminimalizowanie ich niedoborów jakościowych. Po drugie więc, omawiany problem krystalizuje się ostatecznie w pytaniu o możliwość uznania gromadzenia danych za drugi, obok celów terapeutycznych, cel uruchamiania programów poszerzonego dostępu. Gromadzenie danych medycznych stanowiłoby niewątpliwie dodatkowe obciążenie zarówno dla lekarza prowadzącego, jak i pacjenta, samego pacjenta zaś zmuszałoby do udostępniania informacji, które w trakcie każdego innego procesu terapeutycznego byłyby a priori uznawane za poufne, a więc podlegające szczególnej (bezwzględnej w gruncie rzeczy) ochronie. Przypuszczalnie pewna grupa pacjentów będzie preferować utrzymanie klauzuli poufności obejmującej zarówno szeroko rozumiane dane medyczne, jak i szczegółowe informacje dotyczące przebiegu terapii. Ekstrapolując rozstrzygnięcia dotyczące badań biomedycznych z udziałem ludzi, można uznać, iż sprowadzanie takich dodatkowych niedogodności z pewnością nie będzie dopuszczalne, jeśli informacji, które można by pozyskać w toku programów poszerzonego dostępu nie można użyć do formułowania uogólnialnych wniosków ani wykorzystać w żaden inny sensowny – z punktu widzenia rozwoju medycyny – sposób. Jeżeli natomiast są powody, by przypuszczać, że mogą być one użyteczne, to nadal potrzebujemy argumentu, który pozwoliłby nam zobowiązać pacjentów do udostępniania własnych danych medycznych – nawet wbrew zrozumiałej preferencji – lekarzom i badaczom. Innymi słowy nadal potrzebujemy racji, która akurat w przypadku programów poszerzonego dostępu pozwalałaby ograniczyć zakres autonomii decyzyjnej, jaki z reguły przysługuje pacjentowi i wyłączyć z niego dysponowanie informacjami dotyczącymi szeroko rozumianego przebiegu terapii.

Prezentowany tekst składa się z trzech części. W pierwszej zestawiam zadania, którym zdaniem wypowiadających się w tej kwestii autorów mogą posłużyć informacje medyczne dotyczące przebiegu programów poszerzonego dostępu. Zestawienie to prowadzi do wniosku, że nawet uwzględniając specyficzne ograniczenia ich wartości poznawczej, mogą one znaleźć sensowne zastosowanie. Część drugą poświęcam nielicznym regulacjom prawa europejskiego dotyczącym interesującego mnie zagadnienia oraz wyróżniającej się na tym tle – bo przyznającej lekarzom/badaczom naprawdę szerokie

uprawnienia – polskiej Ustawie o zawodach lekarza i lekarza dentysty. W ostatniej części artykułu przedstawiam dwa argumenty pozwalające etycznie uzasadnić przyznanie tak szerokich uprawnień badaczom, a co za tym idzie ograniczyć autonomię pacjentów.

## Zadania

Analiza głosów pojawiających się w publikacjach przynajmniej marginalnie poruszających problem wykorzystywania danych medycznych pozyskiwanych w trakcie programów poszerzonego dostępu do celów naukowych i badawczych pozwala wskazać zarówno merytoryczne, jak i proceduralne korzyści – przynajmniej potencjalne – do jakich mogłoby prowadzić wykorzystanie owych danych. Po stronie merytorycznej wymienia się szansę na szybsze usunięcie tego braku wiedzy medycznej, który wytwarza potrzebę prowadzenia terapii z wykorzystaniem niezarejestrowanych farmaceutyków, a w efekcie zmniejszenie liczby pacjentów, którym mogłaby zaszkodzić nieefektywna terapia lub zwiększenie liczby tych, którzy zyskają na terapii efektywnej<sup>3</sup>. Jeśli chodzi o substancje będące zarazem przedmiotem badań klinicznych, jak i stosowane w ramach poszerzonego dostępu, interesujące nas dane mogą wzmacniać czy też wspierać wyprowadzane z prób klinicznych wnioski dotyczące ich bezpieczeństwa i efektywności<sup>4</sup>. A ponieważ poszerzony dostęp najczęściej dotyczy pacjentów nie spełniających warunków włączenia do badań randomizowanych (ze względu na wiek, stan zdrowia itd.), dane te mogą także wzbogacać wnioski płynące z prób klinicznych wpływając na etykietowanie zatwierdzonej już substancji – np. poprzez poszerzenie lub doprecyzowanie zakresu wskazań – jak również ułatwiać późniejsze decyzje dotyczące ewentualnego zakresu zastosowań pozarejestacyjnych (*off-label*). Gromadzenie i analiza informacji na temat programów poszerzonego dostępu może również wpłynąć na projektowanie kolejnych badań klinicznych: w przypadku licznych aplikacji od pacjentów o zbliżonym profilu medycznym sponsor – z własnej inicjatywy, bądź pod wpływem instytucji nadzoru – może rozważyć otwarcie badań uwzględniających analogicznie dookreśloną grupę probandów<sup>5</sup>. Co ważne, sponsor zyskuje też szansę na dokonanie wstępnych szacunków dotyczących wielkości próby koniecznej do wyciągnięcia wniosków z przeprowadzonego badania klinicznego (maleje więc niebezpieczeństwo przeznaczania szeroko rozumianych zasobów na badania, które nie przyniosą dostatecznej korzyści poznawczej)<sup>6</sup>.

Nie należy też zapominać, że choć poszerzony dostęp może być wdrażany w całym spektrum kategorii terapeutycznych, to szczególnie ważny staje się w przypadku chorób rzadkich<sup>7</sup>. Badania kliniczne stosownych farmaceutyków często posuwają się powoli ze względu na niewielką liczbę potencjalnych probandów, niekiedy są wręcz niewykonalne<sup>8</sup>. W tej sytuacji, biorąc pod uwagę ewidentną potrzebę formułowania jakichś

---

<sup>3</sup> Walker et al. (2014).

<sup>4</sup> Polak et al. (2022); Sarp et al. (2022).

<sup>5</sup> Polak et al. (2022); Sarp et al. (2022).

<sup>6</sup> Uprzejmie dziękuję Anonimowej Recenzentce/ Anonimowemu Recenzentowi za uzupełnienie wyliczenia potencjalnych korzyści płynących z wykorzystania omawianych danych do celów naukowych o tę obserwację oraz inne cenne uwagi.

<sup>7</sup> Rawson (2018); Roth-Cline, Nelson (2014); Sarp et al. (2022).

<sup>8</sup> Polak et al. (2022); Sarp et al. (2022).

dających się uogólnić wniosków, niewątpliwie każdy pacjent i każdy proband się liczy; niewykorzystywanie danych z programów poszerzonego dostępu byłoby więc w gruncie rzeczy niedającym się usprawiedliwić marnotrawstwem. Doskonałym przykładem są tu terapie genowe<sup>9</sup>: choć w USA istnieje ograniczony obowiązek przekazywania danych pochodzących z programów poszerzonego dostępu (sprowadza się on właściwie do raportowania tzw. zdarzeń niepożądanych), to biorąc pod uwagę małą populację pacjentów, koszty, złożoność i potencjalne ograniczenia w dostarczaniu produktu, istnieje etyczny nakaz śledzenia następstw u wszystkich pacjentów otrzymujących produkty innowacyjnych terapii genowych (*investigational gene therapy*). FDA rekomenduje długoterminowy nadzór obserwacyjny pacjentów otrzymujących produkty terapii genowej, o ile ryzyko długoterminowych negatywnych skutków nie jest niewielkie<sup>10</sup>.

Powyższe uwagi dotyczyły merytorycznych powodów przemawiających za wykorzystywaniem do celów badawczych informacji na temat pacjentów otrzymujących farmaceutyki w trybie poszerzonego dostępu. Trafnie, a zwięźle odzwierciedlają je słowa P. Wicksa i J. A. Heywooda: „more data, more patients involved, systematic data collection of what was previously happening unmonitored”<sup>11</sup>. Warto też jednak wspomnieć o racji, którą nazwałam proceduralną. Zwraca się uwagę, że powiązanie z programami poszerzonego dostępu dodatkowych uciążliwości administracyjnych może zapobiec przesadnemu upowszechnianiu aplikacji. Poszerzony dostęp powinien pozostać wyjątkiem branym pod uwagę już po rozważeniu dostępnych opcji terapeutycznych oraz wykluczeniu możliwości włączenia pacjenta do programu badań klinicznych<sup>12</sup>.

Mimo wspomnianych pożytków, nasuwa się również oczywiste zastrzeżenie co do jakości interesujących nas tutaj informacji: to nie są dane pozyskiwane w złotym standardzie badań klinicznych<sup>13</sup>. Warto jednak zwrócić uwagę, że nie jest to zarzut specyficzny, ale formułowany wobec procedur gromadzenia, analizowania i wykorzystywania do celów badawczych tzw. *real-world data* (RWD). Definicje RWD podkreślają, że chodzi o informacje pozyskiwane poza randomizowanymi próbami klinicznymi lub w ramach rutynowej opieki medycznej<sup>14</sup>. W projekcie raportu przygotowanego przez grupę roboczą przy Council for International Organizations of Medical Sciences określa się je jako „dane zdrowotne uzyskane od pacjentów lub opiekunów w toku zwykłej praktyki klinicznej, nieobejmującej interwencji badawczych (...) RWE to dowody wypracowane z rewizji i/lub analizy RWD”<sup>15</sup>. Skoro programy poszerzonego dostępu mogłyby dostarczać pierwszych danych na temat wykorzystywania badanej substancji przez populację w warunkach pozaklinicznych<sup>16</sup>, dość oczywiste wydaje się traktowanie ich jako potencjalnego źródła RWD<sup>17</sup>.

---

<sup>9</sup> Chapman et al. (2019); Sarp et al. (2022).

<sup>10</sup> FDA (2020).

<sup>11</sup> Wicks, Heywood (2014): 28.

<sup>12</sup> Walker et al. (2014).

<sup>13</sup> Por. np. Caplan, Bateman-House (2014); Wicks, Heywood (2014).

<sup>14</sup> Por. zestawienie definicji w CIOMS (2023): 17.

<sup>15</sup> “Health-related data collected from patients or caregivers in routine clinical practice without a study-determined intervention. (...) RWE is evidence derived from the review and/or analysis of RWD” – CIOMS (2023): 17.

<sup>16</sup> Polak et al. (2022).

<sup>17</sup> Chapman et al. (2019); Rozenberg, Greenbaum (2020).

Zdaniem autorów wspomnianego projektu naukowe przesłanki przemawiające za zwiększaniem roli RWD w opracowywaniu wniosków dotyczących efektywności i bezpieczeństwa substancji farmakologicznych są na tyle mocne, że ignorowanie RWD staje się po prostu nieetyczne. U podstaw tego poglądu leży obserwacja, iż populacje, na których przeprowadza się badania kliniczne zazwyczaj nie są wystarczająco podobne do populacji, które będą korzystać z zatwierdzonego już leku. Probandzi są zazwyczaj młodszy i zdrowsi od przyszłych pacjentów i nie dość często należą do grup podwyższonego ryzyka (np. kobiety ciężarne i karmiące). Pacjenci natomiast zazwyczaj nie otrzymują takiego wsparcia medycznego, jakie jest gwarantowane probandom. W rezultacie powstaje zjawisko określane mianem luki między skutecznością a efektywnością (*efficacy-effectiveness gap*): skuteczność idealna nie pozwala wnioskować na temat skuteczności praktycznej; innymi słowy dane pochodzące z badań klinicznych nie przekładają się na skutki wykorzystywania farmaceutyku w warunkach pozaklinicznych. Efekt luki podaje w wątpliwość świadomość zgody pacjenta decydującego się na przyjmowanie leku, bo przecież informacje, na których się oparł, niemal na pewno nie były adekwatne. Istnienie luki między skutecznością a efektywnością podważa więc wystarczalność danych zbieranych w złotym standardzie i prowadzi do wniosku, że niewykorzystywanie RWD jest nieetyczne chociażby dlatego, że uniemożliwia realizację etycznego wymogu uzyskiwania świadomej zgody pacjenta.

Podobne sugestie można odnaleźć w tekstach dotyczących programów poszerzonego dostępu: jeśli przeprowadzenie badań klinicznych jest niemożliwe, takie dane powinny być traktowane jako element bazy dowodowej (*evidence base*) dla bezpieczeństwa i efektywności, a tam gdzie badania są prowadzone – jako uzupełnienie standardowo pozyskanych danych<sup>18</sup>. Optymalny z pragmatycznego punktu widzenia program poszerzonego dostępu powinien więc być prowadzony tak, by umożliwiał gromadzenie informacji oraz wykorzystywanie ich przy formułowaniu bądź to RWE na temat bezpieczeństwa i efektywności uwzględnianych w procedurze zatwierdzania leku<sup>19</sup>, bądź też hipotez, które powinny zostać sprawdzane w kolejnych badaniach randomizowanych<sup>20</sup>.

Nie należy jednak zapominać, że informacje pochodzące z programów poszerzonego dostępu charakteryzują się tą samą ułomnością, co wszystkie RWD<sup>21</sup>. Szczególnie podkreślana jest ich wielowymiarowa stronniczość wynikająca w tym konkretnym przypadku chociażby z faktu, iż lekarz zarekomenduje udostępnienie farmaceutyku w poszerzonym dostępie jedynie tym pacjentom, którzy w jego opinii faktycznie będą mieli szansę skorzystać, zarazem zaś pacjenci zabiegający o poszerzony dostęp najprawdopodobniej będą mieli większą skłonność do innych zachowań prozdrowotnych<sup>22</sup>. Nie ulega więc wątpliwości, że informacje medyczne gromadzone w programach poszerzonego dostępu powinny być uważnie kontrolowane i weryfikowane<sup>23</sup>, aby ich stronniczość nie wykoślawiała RWE<sup>24</sup>. Trzeba opracować narzędzia dla zagwarantowania możliwie wysokiej jakości danych, a jednym z najważniejszych bez wątpienia będą ujednoczone procedury gromadzenia informacji oraz ujednoczone bazy informacji zebranych.

---

<sup>18</sup> Chapman et al. (2019).

<sup>19</sup> Rozenberg, Greenbaum (2020).

<sup>20</sup> Chapman et al. (2019).

<sup>21</sup> Caplan, Bateman-House (2014); Wicks, Heywood (2014).

<sup>22</sup> Klonoff (2020).

<sup>23</sup> Rawson (2018).

<sup>24</sup> „Real-world data and real-world evidence in regulatory decision making” – CIOMS (2023): 87.

## Gromadzenie danych – aspekt prawny

Kluczowym narzędziem służącym redukcji niedoskonałości skądinąd przydatnych danych ma być harmonizacja – przynajmniej w skali europejskiej – procedur ich gromadzenia, opracowywania i analizowania<sup>25</sup>. Harmonizacja, której obecnie brakuje. Ani Rozporządzenie (WE) nr 276/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (art. 83) określające ogólne zasady zastosowania ze wskazań humanitarnych (*compassionate use*), ani Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady wskazująca możliwość zamawiania niezarejestrowanego produktu dla indywidualnego pacjenta, nie nawiązują do kwestii gromadzenia danych. Jedyną wzmiankę na ten temat znajdujemy w wydanym przez Europejską Agencję Leków *Guideline on Compassionate Use*, który wskazuje, iż „[c]hociaż w trakcie programów użycia humanitarnego można gromadzić dane dotyczące bezpieczeństwa, to w odniesieniu do celów badawczych, takie programy nie mogą zastąpić prób klinicznych. Użycie humanitarne nie jest zastępnikiem właściwie przeprowadzonych prób”<sup>26</sup>. Krótko mówiąc, państwa członkowskie mają daleko idącą swobodę w kwestii ustalania zasad funkcjonowania programów poszerzonego dostępu i właściwie pełną swobodę, jeśli chodzi o możliwość czerpania z nich danych medycznych<sup>27</sup>.

Polska Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry ujmuje zjawisko poszerzonego dostępu pod nazwą eksperymentu leczniczego<sup>28</sup>, jednego z dwóch – obok eksperymentu badawczego – podtypów nadrzędnej kategorii określonej mianem eksperymentu medycznego. Zawarte w Ustawie wzmianki dotyczące pozyskiwania do celów badawczych informacji w toku eksperymentów medycznych (do tej kwestii ustawodawca odnosi się wyłącznie na poziomie kategorii nadrzędnej, nie wprowadzając zróżnicowania na eksperyment badawczy i leczniczy) można zreasumować następująco: lekarz (czy też podmiot prowadzący eksperyment) ma opisać planowane wykorzystanie wyników eksperymentu medycznego we wniosku do komisji bioetycznej (art. 29. ust. 23). Jeśli informacja uzyskana w związku z takim eksperymentem będzie wykorzystana do celów naukowych w sposób uniemożliwiający identyfikację uczestnika, to może być wykorzystana bez jego zgody (art. 28). Jeśli natomiast identyfikacja byłaby możliwa, wówczas wszelkie przewidywane dalsze użycie wyników eksperymentu medycznego i danych zgromadzonych w jego trakcie musi zostać opisane w informacji dla uczestnika, na podstawie której wyraża on świadomą zgodę na udział w eksperymencie (art. 24. ust. 2 (7)). Najwyraźniej więc informacje pochodzące z realizacji programów poszerzonego dostępu wykorzystywać wolno, niekiedy nawet bez zgody pacjenta.

To radykalne rozstrzygnięcie wypada uznać za urzeczywistnienie możliwości, którą autorzy wspomnianego już projektu raportu *Real-world data and real-world evidence in regulatory decision making* sytuują w sferze być może nieodległej, ale jednak przyszło-

---

<sup>25</sup> Polak et al. (2022).

<sup>26</sup> „Although safety data may be collected during compassionate use programmes, such programmes cannot replace clinical trials for investigational purposes. Compassionate use is not a substitute for properly conducted trials” – EMA (2007): 4.

<sup>27</sup> Por. np. Polak et al. (2022).

<sup>28</sup> Art. 21. ust. 2: „Eksperymentem leczniczym jest wprowadzenie nowych albo tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby chorej”.

ści. Przewidują oni, iż coraz szersze wykorzystywanie RWD być może doprowadzi do sytuacji, w której informacje medyczne (nie pochodzące z prób klinicznych) zaczną być rutynowo wykorzystywane do celów badawczych i naukowych. A wówczas pojawi się pytanie, czy wymóg świadomej zgody pacjenta na udostępnienie własnych danych nie stał się zbyt restrykcyjny. Skoro racją stojącą za szerokim korzystaniem z RWD jest zlikwidowanie luki między skutecznością a efektywnością, to pozostawienie pacjentom w tej sprawie autonomii decyzyjnej będzie kontrproduktywne. Być może w pewnym momencie właściwe okaże się potraktowanie gromadzenia danych do celów badawczych jako nienegocjowalnego elementu każdej procedury medycznej, na którą świadomie godzi się pacjent<sup>29</sup>. I taki właśnie obraz wyłania się z polskich regulacji, niewykluczone też, że to właśnie kryje się za postulatami harmonizacji procedur i tworzenia ujednoliconych baz danych.

### Gromadzenie danych – aspekt etyczny

Zestawione dotychczas informacje pozwalają sformułować zwięzły wniosek: informacje pozyskiwane w toku realizacji programów poszerzonego dostępu mogą posłużyć rozwojowi wiedzy medycznej, w pewnych okolicznościach nieczynienie z nich użytku badawczego jest karygodnym wręcz marnotrawstwem. Niemniej celom badawczym mogą się one przysłużyć wyłącznie pod warunkiem wyeliminowania lub zamortyzowania ich niedostatków jakościowych. To zaś można osiągnąć formułując uniwersalne zasady ich pozyskiwania, rewizji i analizy oraz tworząc zbiorcze bazy danych. Należy więc powrócić do postawionego na wstępie pytania: czy w przypadku programów poszerzonego dostępu istnieją przekonujące racje uzasadniające wyłączenie z zakresu przysługującej pacjentom autonomii decyzyjnej możliwości dysponowania własnymi danymi medycznymi? Poniżej przedstawię dwa argumenty, które w większym lub mniejszym zakresie wspierają to rozstrzygnięcie. Pierwszy z nich pozwala uzasadnić takie ograniczenie w sposób warunkowy, drugi – bezwarunkowy.

W pierwszej kolejności wypada nawiązać do dyskusji, którą w 2014 r. przeprowadzono na łamach *The American Journal of Bioethics*, 14 (11) wokół artykułu M. J. Walker, W. A. Rogers i V. Entwistle, *Ethical Justifications for Access to Unapproved Medical Interventions: An Argument for (Limited) Patient Obligations* - bodaj jedyne oryginalnego tekstu, w którym spróbowano rozstrzygnąć interesującą nas tu wątpliwość. Jego autorki, zakładając w punkcie wyjścia, iż kumulatywnym skutkiem wdrażania programów poszerzonego dostępu jest większa lub mniejsza dysfunkcja mechanizmów stworzonych dla ochrony bezpieczeństwa społecznego, argumentują na rzecz ograniczonego (warunkowego) uzasadnienia dla zobowiązania pacjentów korzystających z mechanizmów poszerzonego dostępu do udostępniania własnych danych medycznych do celów badawczych.

Strukturę ich wywodowi nadaje dość oczywista konstatacja częstego konfliktu pomiędzy troską o dobro jednostki, a ochroną dobra społecznego, rozumianego tutaj jako pewien typ dobra kolektywnego (*collective good*) mianowicie jako dobro zbioro-

---

<sup>29</sup> „Real-world data and real-world evidence in regulatory decision making” – CIOMS (2023): 87.



wości (*corporate good*), czyli korzyść całej populacji niesprowadzalna do sumy korzyści tworzących ową populację jednostek. Podstawowa zasada stojąca za regulowaniem dostępu do interwencji medycznych – min. przez stawianie wymogu ich uprzedniej rejestracji w oparciu o zbierane w złotym standardzie dane – to zapobieganie szkodzie czyli ochrona społeczeństwa przed szkodami zdrowotnymi będącymi pochodną stosowania interwencji medycznych niesprawdzonych pod względem bezpieczeństwa oraz szkodami finansowymi związanymi ze stosowaniem procedur nieefektywnych. Funkcjonowanie mechanizmów regulacyjnych przyczynia się więc do wspomnianego dobra społecznego w dwojaki sposób. Przede wszystkim zapewniając bezpieczeństwo zarówno jednostkom, jak i całej populacji, a poza tym współtworząc możliwie skuteczny schemat gromadzenia uogólnialnej wiedzy. Zatem każde odstępstwo od tego korzystnego w wymiarze społecznym mechanizmu powinno zostać uważnie rozważone.

Programy poszerzonego dostępu stanowią ewidentne naruszenie mechanizmów regulacyjnych. W gruncie rzeczy są ich punktowym zawieszeniem, uzasadnianym troską o dobro danej jednostki. Udostępniając pacjentom niezarejestrowaną substancję pozwalamy więc, aby wyprowadzona ze współczucia – mówimy przecież o osobach, które zarazem nie mogą skorzystać z zatwierdzonych terapii i nie spełniają warunków włączenia do badań klinicznych, o ile są one w ogóle prowadzone – troska o dobro jednostki przeważała nad mechanizmami, które mają zapobiegać szkodzie w skali społecznej. Jak wspomniałam powyżej, zdaniem przywołanych autorek w tym konkretnym przypadku troska o dobro wybranych jednostek obniża skuteczność ochrony dobra społecznego: w wymiarze kumulatywnym otwieranie programów poszerzonego dostępu negatywnie wpływa na prowadzenie badań klinicznych, a w konsekwencji osłabia mechanizmy regulacyjne jako takie. Wskazuje się tu po pierwsze na potencjalny odpyływ kandydatów do badań klinicznych<sup>30</sup>: biorąc pod uwagę minusy randomizacji oraz obostrzenia (niedogodności) nakładane na probandów, można przypuszczać, iż część osób zdecyduje się na prokurowanie okoliczności, które zagwarantują im spełnianie warunków wyłączenia z toczących się badań, a co za tym idzie otworzą ścieżkę ubiegania się o poszerzony dostęp. Po drugie formułuje się obawy, iż pozyskiwane ad hoc informacje na temat niepożądanych skutków działania substancji udostępnianych w poszerzonym dostępie mogłyby wstrzymać dalsze badania nad substancją<sup>31</sup> lub negatywnie wpływać na proces rejestracji i/lub etykietowania. Jeśli więc programy poszerzonego dostępu zagrażają dobru społecznemu – zarówno bezpieczeństwu, jak i rozwojowi wiedzy – to motywowana współczuciem troska o dobro jednostki przestaje być wystarczającą racją dla ich prowadzenia.

Teza stanowiąca sedno przeprowadzonej w 2014 roku dyskusji jest następująca: wzięwszy pod uwagę zagrożenia dla dobra społecznego, programy poszerzonego dostępu powinny być prowadzone tak, by szkody wyrządzone badaniom klinicznym (i mechanizmom regulacyjnym) były przynajmniej częściowo kompensowane dzięki innym – choć nie ekwiwalentnym pod względem jakości – danym. Programy poszerzonego dostępu powinny na swój „nieoptymalny” sposób przyczyniać się do poszerzania

---

<sup>30</sup> Caplan, Bateman-House (2014).

<sup>31</sup> Magnus (2014).

wiedzy medycznej, należy więc uznać, iż świadoma zgoda na ubieganie się o terapię w trybie poszerzonego dostępu zakłada *implicite* świadomą zgodę na udostępnienie swoich danych do celów badawczych.

Jak zaznaczyłam na wstępie, argument sformułowany przez Walker *et. al.* pozwala ograniczyć swobodę decyzyjną pacjentów pod warunkiem, że programy poszerzonego dostępu faktycznie zagrażają badaniom klinicznym, a co za tym idzie mechanizmom regulacyjnym. Jeśli tak, to w imię ochrony dobra społecznego należy je prowadzić w taki sposób, by przynajmniej częściowo amortyzować związane z nimi szkody. Można jednak odnieść wrażenie, iż wspomniane obawy mają raczej charakter teoretyczny. Analiza przeprowadzona w 2017 roku nie wykazała żadnego przypadku, w którym program poszerzonego dostępu negatywnie wpłynął na proces rejestracji leku i tylko jeden przypadek wpływu na zakres wskazań, stwierdzono natomiast, że w dwóch przypadkach dostarczył niezależnych od badań klinicznych informacji na temat wskazań leczniczych<sup>32</sup>. Opisany stan rzeczy w dużej części wynika z regulacji, które pozwalają przypisać zdarzenia niepożądane działaniu określonej substancji wówczas, gdy uda się wykazać istnienie relacji przyczynowo skutkowej pomiędzy zastosowaniem substancji, a wystąpieniem zdarzenia<sup>33</sup>. Pacjenci korzystający z poszerzonego dostępu są zazwyczaj bardzo poważnie chorzy, doświadczają też chorób współistniejących, co zaciemnia obraz i najczęściej uniemożliwia przypisanie niepożądanych skutków właśnie zażywanej substancji. W rezultacie większości tych zdarzeń niepożądanych, których nie zarejestrowano także w toku prób klinicznych, nie można przypisać zażywanej substancji<sup>34</sup>. Ta ostatnia uwaga skłania niewątpliwie do refleksji, nie zmienia jednak faktu, iż badania empiryczne nie wykazały negatywnego wpływu programów poszerzonego dostępu na prowadzenie badań klinicznych (a więc tym bardziej na funkcjonowanie mechanizmów regulacyjnych). Skoro zaś obawa o mechanizmy regulacyjne, procedury rejestracyjne itp. jest przesadzona, to znika uzasadnienie dla rutynowego pozyskiwania danych i ograniczania autonomii decyzyjnej pacjentów.

Formułując swój argument, Walker *et. al.* zaznaczają, iż rozważania analogiczne do zawartych w ich artykule prowadzi J. Harrisa w tekście *Scientific research is a moral duty*<sup>35</sup> do sformułowania mocniejszych wniosków dotyczących moralnego zobowiązania do udziału w badaniach klinicznych<sup>36</sup>. Można domniemywać, iż autorki odnoszą się do tzw. argumentu z nieszkodzenia, na mocy którego, zakładając rozsądny stosunek własnych strat do cudzych korzyści, mamy zapobiegać poważnym szkodom społecznym pod sankcją ponoszenia odpowiedzialności za ich wystąpienie. Nie jest to jednak jedyny argument wysunięty przez Harrisa; drugi – z uczciwości (*fairness*) – nawiązuje bezpośrednio do rawlowskich zasad uczciwej kooperacji i figury gapowicza<sup>37</sup>. Rozważając problem ewentualnego ograniczenia autonomii decyzyjnej pacjentów korzystających z programów poszerzonego dostępu, warto podążać tym tropem i przywołać tekst *Legal*

---

<sup>32</sup> Jarow, Moscicki (2017); por. też Rozenberg, Greenbaum (2020).

<sup>33</sup> por. np. 21 CFR Part 312.32.

<sup>34</sup> Jarow, Moscicki (2017); Rawson (2018).

<sup>35</sup> Harris (2005).

<sup>36</sup> Walker *et al.* (2014): 12, przyp. 14.

<sup>37</sup> Wbrew konwencji przyjętej w polskim przekładzie *Teorii sprawiedliwości*, tłumacząc „*fairness*” jako „uczciwość”, co wydaje mi się bliższe duchowi wywodów niż „rzetelność”.

*Obligation and the Duty of Fair Play*<sup>38</sup> poświęcony zobowiązaniu do przestrzegania prawa rozumianemu jako szczególny przypadek obowiązku fair play. W punkcie wyjścia Rawls zastrzega, iż zobowiązanie to jest uzależnione od sprawiedliwej organizacji instytucji, wobec których jesteśmy zobowiązani. Twierdzi również – co bardziej istotne z punktu widzenia bieżącego wywodu – że zasady sprawiedliwości są niezależnie od zasady użyteczności, czyli niesprawiedliwych instytucji nie można usprawiedliwiać użytecznością, a zobowiązanie do przestrzegania prawa nie może być uchylone ze względu na użyteczność. Tak zakreślone stanowisko zostaje skonfrontowane z dwoma konfundującymi okolicznościami: po pierwsze, niekiedy słusznie uznajemy, iż prawo, którego jesteśmy zobowiązani przestrzegać, jest niesprawiedliwe; po drugie zaś, niekiedy konstatujemy, iż „więcej dobra (rozumianego jako suma społecznych korzyści) zdaje się wynikać z jego nieprzestrzegania”<sup>39</sup>. Jeśli chodzi o pierwszą kwestię, w *Teorii sprawiedliwości* Rawls wprost przyznaje, iż na pewne jej aspekty w interesującym mnie tutaj, wcześniejszym tekście nie zwrócił uwagi<sup>40</sup>. Nie koryguje natomiast ustaleń dotyczących kwestii drugiej, szczególnie ważnych w kontekście rozważanego przeze mnie tematu, pozwalających bowiem zwięźle zarysować warunki uzasadniające odstępstwo od zasad kooperacji. Podążając za rozumowaniem Rawlsa, należy przyjąć trzy następujące założenia:

- (1) o istnieniu wzajemnie korzystnego, sprawiedliwego schematu kooperacji społecznej, o którym wiadomo, że oczekiwane korzyści pojawią się, o ile wszyscy – lub niemal wszyscy – będą współpracować, czyli podporządkują się regułom kooperacji;
- (2) o współpracy, która wymaga od jednostek pewnych poświęceń, a przynajmniej pewnego ograniczenia swobody działania, przy czym jest to ograniczenie dobrowolne, wynikające z akceptacji płynących z kooperacji korzyści;
- (3) o dostępie do płynących ze współpracy korzyści, który nie jest – przynajmniej w pewnym istotnym zakresie – niczym ograniczony.

Przyjąwszy powyższe założenia, na mocy obowiązku fair play, każda osoba czerpiąca korzyści wypracowywane przez mechanizm kooperacji jest zobowiązana wносить do niego swój udział. W mechanizmie może się jednak pojawić anomalia w postaci tzw. pasażera na gapę, czy po prostu gapowicza. Gapowicz to ktoś, kto zdając sobie sprawę, że jeśli wszyscy inni – lub niemal wszyscy inni – będą współpracować, to on sam z pewnością zyska swoją porcję korzyści, przestaje wносить swój udział do mechanizmu kooperacji. W interesującym nas przypadku chodzi o mechanizmy regulujące dostęp do interwencji medycznych – min. stawianie wymogu ich uprzedniej rejestracji w oparciu o zbierane w złotym standardzie dane – dzięki czemu w wymiarze społecznym zostają zabezpieczone korzyści w postaci bezpieczeństwa i przyrostu wiedzy medycznej. Powstanie, podtrzymanie i funkcjonowanie owych mechanizmów regulacji zakłada wielowymiarową i wielopoziomową współpracę prawodawców, instytucji nadzoru, wytwórców, ale także indywidualnych lekarzy oraz – co ważne – pacjentów i probandów. Osoby korzystające z poszerzonego dostępu, jako pacjenci czerpią korzy-

---

<sup>38</sup> Rawls (1964).

<sup>39</sup> “Where more good (thought of as a sum of social advantages) would seem to result from not doing so” – Rawls (1964): 119.

<sup>40</sup> Por. Rawls (2009): 508, przyp. 13.

ści z regulowanego dostępu, a zarazem – punktowo – decydują się na odstępstwo od podtrzymujących go zasad i praktyk zyskując dla siebie dodatkową korzyść, w postaci nieobciążonego chociażby trudami randomizacji dostępu do niezatwierdzonej, dającej jednak nadzieję terapii. Należy postawić pytanie: zakładając, że punktowe zawieszenie mechanizmów regulacyjnych nie stanowi dla nich – jak pokazują badania empiryczne – realnego zagrożenia, czy istnieją jakieś dodatkowe warunki, od których uzależniona jest jego dopuszczalność.

Jak pisze Rawls, jeżeli jednostkowe odstępstwo od mechanizmów współpracy generuje dodatkową korzyść wyłącznie dla gapowicza, to nie ma podstaw do usprawiedliwienia takiego wyjątku. I nie jest istotne, czy owo odstępstwo jakkolwiek zagraża funkcjonowaniu mechanizmu i dalszemu wypracowywaniu opartych na kooperacji korzyści. Nie ma też znaczenia, jaka ostatecznie okaże się suma wypracowanych korzyści – można sobie wyobrazić sytuację, w której suma dobra płynącego z kooperacji oraz jednostkowych odstępstw będzie większa niż ilość dobra płynąca wyłącznie z kooperacji – ponieważ, przypomnijmy, zasady sprawiedliwości górują nad użytecznością. Ewentualne nierówności nie są niesprawiedliwe jedynie wówczas, gdy istnieje rozsądne domniemanie, że będą pracować dla dobra wszystkich, a nie tylko dla korzystającej z zawieszenia zasad jednostki. Zatem w przypadku programów poszerzonego dostępu, nawet przy braku negatywnego wpływu na mechanizmy regulacyjne, dodatkowa indywidualna korzyść pacjenta nie stanowi wystarczającego uzasadnienia ich dopuszczalności. Potrzebna jest korzyść, która mogłaby się stać korzyścią innych członków kooperacji. Zaś taka ponadindywidualna korzyść może się pojawić, jeśli programy poszerzonego dostępu zaczną być traktowane jako kolejne źródło RWD ze wszystkimi tego konsekwencjami pozwalającymi zamortyzować ich braki jakościowe. A to z kolei oznacza, że wykorzystywanie informacji medycznych nie może być uzależnione od zgody korzystających z tych programów pacjentów, ale powinno być traktowane jako ich integralny, nie podlegający negocjacji element terapii opartej na mechanizmie poszerzonego dostępu.

## **Wnioski**

Wnioski płynące z powyższych wywodów można zwięźle zreasumować w kilku punktach. (1) Istnieją dobre powody, by uznać, iż informacje wyprowadzane z terapii opartych na mechanizmach poszerzonego dostępu mogą mieć wartość poznawczą, a programy poszerzonego dostępu traktować jako kolejne źródło RWD. (2) Niemniej, ich wartość poznawcza zależy od tego, czy będziemy w stanie zadowalająco zniwelować niedostatki, którymi obciążone są wszelkie dane pozyskiwane poza złotym standardem badań klinicznych. (3) Podstawowym narzędziem będzie tu uniwersalizacja procedur pozyskiwania, gromadzenia, rewidowania i analizy danych, co oznacza wprowadzenie pewnej ścisłej rutyny, dotyczącej również wykorzystywania danych pochodzących od indywidualnych pacjentów. (4) To z kolei każe się zastanowić nad możliwością etycznego uzasadnienia ograniczenia swobody decyzyjnej pacjentów korzystających z programów poszerzonego dostępu i rutynowego wykorzystywania do celów badawczych informacji, które w toku każdej innej terapii byłyby objęte klauzulą poufności. Znalezienie takiego

uzasadnienia wydaje się szczególnie istotne wobec rozstrzygnięć przyjętych w polskiej Ustawie o zawodach lekarza i lekarza dentystry. Twierdzę, iż można zaproponować dwa argumenty uzasadniające takie ograniczenie: (5a) warunkowy, uzasadniający ograniczenie autonomii decyzyjnej obowiązkiem minimalizacji szkód, które wyrządza się zbiorowości dążąc do indywidualnej korzyści; (5b) bezwarunkowy, uzasadniający ograniczenie autonomii ze względu na opisane przez Rawlsa, górujące nad zasadą użyteczności, zasady uczciwej kooperacji. Potrzeba znalezienia argumentu bezwarunkowego pojawiła się wraz z danymi empirycznymi podającymi w wątpliwość tezę o negatywnym wpływie programów poszerzonego dostępu na prowadzenie badań klinicznych i rejestrację leków, a co za tym idzie, podważającymi sensowność argumentu warunkowego.

**Finansowanie:** Artykuł powstał w ramach projektu Normatywne aspekty badań i zastosowań innowacyjnych terapii (NdS/547697/2022/2022) finansowanego przez MEiN w programie Nauka dla społeczeństwa.

**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

- Caplan A., Bateman-House A. (2014), *Compassion for Each Individual's Own Sake*, „The American Journal of Bioethics” 14 (11): 16–17.
- Chapman C.R., Moch K.I., McFadyen A., Kearns L., Watson T., Furlong P., Bateman-House A. (2019), *What Compassionate Use Means for Gene Therapies*, „Nature Biotechnology” 37 (4): 352–354.
- CIOMS (2023), *Draft Report of CIOMS Working Group XIII on Real-World Data and Real-World Evidence in Regulatory Decision Making*, URL = <https://cioms.ch/working-groups/real-world-data-and-real-world-evidence-in-regulatory-decision-making/> [dostęp 16.06.2023].
- EMA (2007), *Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products, Pursuant to Article 83 of Regulation (Ec) No 726/2004*, 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](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 02.06.2023].
- FDA (2020), *Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products. Guidance for Industry*, URL = <https://www.fda.gov/media/113768/download> [dostęp 08.08.2023].
- Harris J. (2005), *Scientific Research Is a Moral Duty*, „Journal of Medical Ethics” 31 (4): 242–248.
- Jarow J.P., Moscicki R. (2017), *Impact of Expanded Access on FDA Regulatory Action and Product Labeling*, „Therapeutic Innovation & Regulatory Science” 51 (6): 787–789.
- Klonoff D.C. (2020), *The Expanding Role of Real-World Evidence Trials in Health Care Decision Making*, „Journal of Diabetes Science and Technology” 14 (1): 174–179.

- Magnus D. (2014), *Compassion and Research in Compassionate Use*, „The American Journal of Bioethics” 14 (11): 1–2.
- Polak T.B., Cucchi D.G.J., van Rosmalen J., Uyl-de Groot C.A., Darrow J.J. (2022), *Generating Evidence from Expanded Access Use of Rare Disease Medicines: Challenges and Recommendations*, „Frontiers in Pharmacology” 13: 913567.
- Rawls J. (1964), *Legal Obligation and the Duty of Fair Play*, [w:] *Law and Philosophy: A Symposium*, S. Hook (red.), New York University Press, New York: 3–18.
- Rawls J. (2009), *Teoria sprawiedliwości*, tłum. M. Panufnik, J. Pasek, A. Romaniuk, przekład przejrzał i uzupełnił S. Szymański, WN PWN, Warszawa.
- Rawson K. (2018), *Expanded Access Data Can Support Approval Decisions, US FDA Says*, „Pink Sheet. Pharma Intelligence” 21: 1–5.
- Roth-Cline M., Nelson R. (2014), *FDA Implementation of the Expanded Access Program in the United States*, „The American Journal of Bioethics” 14 (11): 17–19.
- Rozenberg O., Greenbaum D. (2020), *Making It Count: Extracting Real World Data from Compassionate Use and Expanded Access Programs*, „The American Journal of Bioethics” 20 (7): 89–92.
- Sarp S., Reichenbach R., Aliu P. (2022), *An Approach to Data Collection in Compassionate Use/Managed Access*, „Frontiers in Pharmacology” 13: 1–6.
- Walker M.J., Rogers W.A., Entwistle V. (2014), *Ethical Justifications for Access to Unapproved Medical Interventions: An Argument for (Limited) Patient Obligations*, „The American Journal of Bioethics” 14 (11): 3–15.
- Wicks P., Heywood J.A. (2014), *Data Donation Could Power the Learning Health Care System, Including Special Access Programs*, „The American Journal of Bioethics” 14 (11): 27–28.

### **Akty prawne**

- Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty, Dz.U. 2023.1516 t.j.
- 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 30.4.2004.
- 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.
- 21 CFR Part 312 (up to date as of 1/11/2023), Code of Federal Regulations, Title 21 - Food and Drug; Chapter I Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services; Subchapter D - Drugs for Human Use, URL = <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D> [dostęp 06.06.2023]