

Droga do ustalonej terapii – narzędzia do rozróżnienia rodzaju leczenia

Niniejszy artykuł bada niewyraźne koncepcje granicy między standardowy leczeniem a produktami leczniczymi *off-label*, terapią innowacyjną i eksperymentem medycznym. Pojęcia te nieustannie pojawiają się w sferze przepisów dotyczących zdrowia, ale wciąż brakuje narzędzi, które w sposób jasny i konsekwentny rozwiąłyby wątpliwości dotyczące kategoryzacji owych działań. W dobie ogromnego postępu technologicznego, jaki dokonuje się na naszych oczach, konieczne i zasadne staje się zrewidowanie panujących koncepcji, ze szczególnym naciskiem na innowacyjne leczenie. Jest to o tyle istotne, gdyż działania tego rodzaju są obecnie podejmowane przez lekarzy i naukowców z dużą dozą niepewności, z uwagi na szereg ryzyk prawnych z tym związanych.

Powszechnie wiadomo, iż dobro pacjenta winno stanowić najwyższe prawo (łac. *salus aegroti seuprema lex esto*). Obowiązek ten nakłada na lekarzy zachowanie należytej staranności oraz bezwzględne kierowanie się dobrem pacjenta w trakcie wykonywania zawodu. Korelatem tego szczytnego nakazu w polskim ustawodawstwie jest m.in. art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (u.z.l.), zgodnie z którym lekarz jest zobowiązany do wykonywania zawodu zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, etyki zawodowej oraz z należytą starannością. Doprecyzowanie tych wytycznych można odnaleźć w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i rzeczniku praw pacjenta, zgodnie z którym w chwili udzielania świadczenia zdrowotnego pacjent ma prawo do stosowania metod, które odpowiadają aktualnie dostępnej wiedzy medycznej. Aby wykazać sensowność spodziewanych korzyści, praktyka lekarska powinna opierać się na twardych dowodach naukowych (ang. *Evidence Based Medicine*, EBM), tj. integracji indywidualnej wiedzy klinicznej z najlepszymi, dostępnymi, zewnętrznymi danymi pochodzącymi z systematycznych źródeł². Przez najlepsze, dostępne, zewnętrzne dowody należy rozumieć klinicznie istotne badania, często z zakresu podstawowych nauk medycznych, ukierunkowanych na pacjenta, na dokładność i precyzję testów diagnostycznych (w tym badań przedklinicznych), siłę markerów prognostycznych, skuteczność i bezpieczeństwo reżimów terapeutycz-

¹ Dr nauk prawnych w dyscyplinie prawo, asystent sędziego w Trybunale Konstytucyjnym.

² Przyp. aut.: Dane te powinny być uzyskiwane przede wszystkim z systematycznego przeglądu prób klinicznych z randomizacją. W przypadku chorób rzadkich, gdzie zachodzą skomplikowane uwarunkowania etyczne uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne. Obecnie podstawowymi bazami przeglądów systematycznych oraz miejsc, gdzie można znaleźć możliwe sprawdzone doniesienia naukowe, są: *Cochrane Library*, *MEDLINE* i *EMBASE*. Zob.: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0*, Warszawa, sierpień 2016, s. 24–26.

nych, rehabilitacyjnych oraz profilaktycznych³. Jeśli zostanie poczyniony wniosek, że prawdopodobieństwo wywołania szkody jest niske lub niewielkie, a spodziewane korzyści duże, wówczas eksperyment taki będzie zasadny. Sam etap realizacji eksperymentu musi opierać się na wyborze najlepszej metody, zgodnie z obowiązującymi przy danym eksperymencie zasadami postępowania medycznego. Idealnym rozwiązaniem byłaby sytuacja, gdyby spełnione były dwie przesłanki: efektywność eksperymentalna (ang. *efficacy*) uzyskiwana w wyniku prób klinicznych z randomizacją oraz efektywność praktyczna (ang. *effectiveness*) wsparta wiarygodnymi i rzetelnymi badaniami prowadzonymi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*, RWD; ang. *real world evidence*, RWE)⁴. Scenariusz taki pozwoliłby wdrożyć prekursorskie i innowacyjne terapie, dotychczas traktowane w kategoriach eksperymentalnego leczenia jako swego rodzaju standard.

Jednakże jak to zwykle bywa – rzeczywistość zderza się z ideałami. Rozróżnienie eksperymentu medycznego od leczenia nowatorskiego i wyznaczenie granicy między tym, co należy zaklasyfikować jako działalność akademicką/naukową a tym, co należy rozumieć pod pojęciem „zwykłych” czynności leczniczych nie jest łatwe. Sprawa jeszcze bardziej się komplikuje, gdy stosowana terapia nie została zarejestrowana przez właściwy organ regulacyjny, jakim w tym przypadku jest Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych lub Komisja Europejska. Dlatego w sposób naturalny pojawia się pytanie, czy stosowanie produktów leczniczych *off-label* to eksperyment medyczny czy może stan wyższej konieczności? Podobnie rzecz ma się z wyznaczeniem punktu odcięcia między terapią innowacyjną a eksperymentem leczniczym.

Jednym z pierwszych dokumentów⁵ na świecie poruszających kwestię odróżnienia terapii jako leczenia pacjenta od eksperymentu medycznego, którym był Raport Belmont z 1979 r.⁶ To właśnie w nim wprowadzono pojęcie praktykowania (ang. *practise*), jak i samego badania (ang. *research*). Jego autorzy zwrócili uwagę, iż jakiegokolwiek odstępstwa od standardowej praktyki są często nazywane „eksperymentem”, podczas gdy terminy „eksperymentalny” i „badanie” nie są dokładnie określone. W większości przypadków słowo „praktyka” odnosi się do interwencji, które mają na celu wyłącznie poprawę samopoczucia indywidualnego pacjenta. Celem badania biomedycznego lub behawioralnego jest postawienie właściwej diagnozy oraz przeprowadzenie leczenia profilaktycznego lub zapewnienia koniecznej terapii. Samo określenie „badanie” oznacza działanie mające na celu przetestowanie hipotezy, która pozwoli wyciągnąć właściwe wnioski. Ma to przełożyć się bezpośrednio na uogólnienie nieznaną dotąd wiedzę. W sytuacji, gdy klinicysta

³ Zob. D. L. Sackett, *Evidence – based medicine*, „Seminars in Perinatology”, February 1997, vol. 21(1), s. 3–5.

⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne...*, op. cit., s. 26.

⁵ Przykładowo wskazać można na niemiecki okólnik z 1931 r. zawierający specjalne wytyczne (niem. *die Richtlinien*) poświęcone nowym terapiom i eksperymentom na ludziach, którego pokłosiem był tzw. Kodeks norymberski. Zob. Deutsches Reich. Rundschreiben des Reichsministers des Innern, betr. *Richtlinien für neuartige Heilbehandlung und für die Vornahme wissenschaftlicher Versuche am Menschen*, Februar 1931, vom 28 – Auszug.

⁶ Zob. The Belmont Report, Office of the Secretary Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, 18 April 1979.

odejście w znaczący sposób od standardowej lub przyjętej praktyki, pretenduje ona do miana innowacji, która nie spełnia kryteriów badania. Sam fakt, iż procedura jest eksperymentalna, tzn. nowa i niesprawdzona, nie może skutkować zaliczaniem jej automatycznie do kategorii badania. Zauważano, że praktyka zazwyczaj obejmuje interwencje mające wyłącznie na celu poprawę zdrowia konkretnej osoby. Może ona mieć również podwójny cel: poprawę samopoczucia konkretnej osoby, a jednocześnie zapewnienie pewnych korzyści innej (np. szczepienie, które chroni zarówno osobę szczepioną, jak i ogół społeczeństwa). Fakt, że niektóre formy praktyki składają się z innych elementów niż natychmiastowa korzyść dla osoby, wobec której została podjęta interwencja, nie powinien przesłaniać rozróżnienia między badaniem a praktyką. Nawet jeśli procedura stosowana w praktyce przyniesie korzyść postronnej osobie, pozostanie ona interwencją mającą na celu poprawę dobrostanu konkretnej osoby lub grupy osób; dlatego jest to praktyka i nie musi być kwalifikowana czy weryfikowana jako badanie⁷. Zarekomendowano, aby nowe procedury stały się przedmiotem formalnych badań na ich wczesnym etapie, tak aby móc ustalić, czy są one skuteczne i bezpieczne. Ponadto przyjęto ogólną zasadę, że jeśli w działaniu występuje jakikolwiek element badań, to czynność ta powinna zostać poddana przeglądowi pod kątem zapewnienia ludziom ochrony.

Terminologia stosowana obecnie w polskich aktach prawnych jest odmienna od tej, którą pierwotnie zaproponowali twórcy Raportu Belmont. Polskie prawo korzysta z takich określeń jak eksperyment badawczy i eksperyment leczniczy (art. 21 ust. 1 i 2 u.z.l.)⁸. Ten dychotomiczny podział eksperymentu medycznego jest od lat przedmiotem krytyki w polskiej literaturze prawniczej⁹. Wobec tego, że wokół dopuszczalności przeprowadzania eksperymentów medycznych narosła ostatnimi laty dość bogata literatura, tak prawna¹⁰, jak i medyczno-etyczna¹¹, to nie ma najmniejszej potrzeby po raz kolejny powtarzać tych samych argumentów. Wystarczy zaznaczyć, że wskazuje się m.in. na cel takiego badania (jak i intencje samego badacza) jako głównego kryterium podziału eksperymentów. Jeśli bowiem będzie on interpretowany indywidualnie przez eksperymentatora, trudno dokonać obiektywnej oceny, jakie przesłanki kierowały jego

⁷ Zob. Belmont Report, *Office of the Secretary Ethical Principles and Guidelines...*, note 2.

⁸ Zob. ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry, Dz. U. 2019.537 t.j.

⁹ Zob. np. L. Kubicki, *Medyczny eksperyment badawczy (warunki dopuszczalności w prawie polskim)*, „Państwo i Prawo” 1988, nr 7, s. 56; M. Safjan, *Prawo i medycyna. Ochrona praw jednostki a dylematy współczesnej medycyny*, Warszawa 1998, s. 174; A. Zoll, *Granice legalności zabiegu medycznego*, „Prawo i Medycyna” 1999, nr 1, s. 31–32; M. Filar, *Lekarskie prawo karne*, Kraków, s. 148 i n.; B. Iwańska, *Warunki prawne dopuszczalności prowadzenia eksperymentów medycznych*, „Państwo i Prawo” 2000, nr 2, s. 73; M. Boratyńska, P. Konieczniak, *Prawa pacjenta*, Warszawa 2001, s. 113; L. Kubicki, *Prawo medyczne*, Wrocław 2003, s. 35; K. Sakowski w: E. Zielińska (red.), *Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry. Komentarz*, Warszawa 2014, s. 508–509; P. Konieczniak, *Eksperyment naukowy i techniczny a porządek prawny*, Warszawa 2014, s. 90–91.

¹⁰ Zob. np. B. Iwańska, *Warunki prawne dopuszczalności prowadzenia eksperymentów medycznych*, „Państwo i Prawo” 2000, nr 2; A. Wnukiewicz-Kozłowska, *Eksperyment medyczny na organizmie ludzkim w prawie międzynarodowym i europejskim*, Warszawa 2004; M. Sośniak, *Uwarunkowania prawne dopuszczalności eksperymentów medycznych na ludziach*, „Państwo i Prawo” 1985, nr 5; A. Michalska, *O uwarunkowaniach prawnych dopuszczalności eksperymentów medycznych na ludziach*, „Państwo i Prawo” 1986, nr 1.

¹¹ Zob. np. *Badania naukowe z udziałem ludzi w biomedycynie: standardy międzynarodowe*, red. nauk. J. Różyńska, M. Waligóra, Warszawa 2012; L. Dittrich, *Eksperyment: opowieść o mrocznej godzinie w dziejach medycyny*, Kraków 2018.

działaniem do poddania chorego terapii leczniczej lub realizacji eksperymentu badawczego z jego udziałem. Zawsze można przecież postawić zarzut, że mógł on być wiedziony własną ambicją. Krytyka ta jest słuszna, ale błado wypada na tle dyskusji, jakie od lat toczą się w literaturze światowej na temat relacji zachodzącej między praktyką leczniczą a działalnością badawczą w medycynie¹².

Dokonując szerokiej analizy prezentowanych w polskiej doktrynie stanowisk odnoszących się do interpretowania eksperymentu medycznego, nie można oprzeć się wrażeniu, iż polskie prawo – mniej lub bardziej świadomie – nie wyodrębnia samej „terapii innowacyjnej”. Dla wielu stanowi ona po prostu część składową eksperymentu medycznego, będąc jedynie słowną ekwilibrystyką. Inni z kolei w ogóle jej nie dostrzegają lub utożsamiają ją z eksperymentem medycznym¹³.

Dlatego w pierwszej kolejności należy udzielić odpowiedzi na pytanie, czy leczenie eksperymentalne bardziej przypomina terapię standardową czy raczej samo badanie? Zaklasyfikowanie tego jako jedno lub drugie zasadniczo dotyczyć będzie sposobu, w jaki postęp medyczny jest konceptualizowany¹⁴? Określić należy przede wszystkim różnicę między leczeniem standardowym a eksperymentalnym.

Nie jest to proste, ponieważ należy właściwie wyważyć siły efektów samego leczenia. Z jednej strony pojawia się doświadczenie, które stoi za standardowym leczeniem, a z drugiej niepewność, towarzysząca hipotetycznym i niejednoznacznym determinantom. Dlatego podstawowym rozróżnieniem jest tu ciężar niepewności. Kolejny weryfikator to elastyczność opieki. Jest ona oferowana pacjentom w praktyce standardowej, w przeciwieństwie do nieelastyczności leczenia w warunkach eksperymentalnych¹⁵. Z założenia wiadomo, iż leczenie standardowe kształtuje różnice między pacjentami. Rzadko się bowiem zdarza, aby dwoje pacjentów cierpiących z powodu takich samych dolegliwości, było leczonych tymi samymi dawkami leków. Doskonale uwidacznia to codzienny obchód lekarski w szpitalu. Sprowadza się on bowiem do korekty przyjętych na początku leczenia założeń, w zależności od stanu zdrowia danego pacjenta – jego poprawy lub pogorszenia. Reakcja pacjenta na leczenie standardowe jest uzależniona od takich czynników jak: jednostka chorobowa i jej specyfika, choroby współistniejące, wiek, ogólny stan zdrowia, obciążenia genetyczne, uczulenia etc.

Podjęcie takich działań nie będzie możliwe w leczeniu eksperymentalnym, które zasadniczo przebiega według z góry przyjętego protokołu. Wystąpienie w tym przy-

¹² Zob. J. Różyńska, *Regulacja ryzyka i potencjalnych korzyści badania biomedycznego z udziałem człowieka w standardach międzynarodowych*, „Prawo i Medycyna” 2016, nr 2, s. 58–78.

¹³ Zob. np. M. Nesterowicz, *Eksperyment medyczny w świetle prawa (podstawy prawne, odpowiedzialność, ubezpieczenie)*, „Prawo i Medycyna” 2004, wyd. specjalne, s. 29.

¹⁴ N. M. P. King, *Experimental Treatment Oxymoron or Aspiration?*, Hastings Center Report, July–August 1995, s. 11.

¹⁵ S. J. Reiser, *Criteria for standard versus experimental therapy*, „Health Affairs” Summer 1994, s. 129. Autor ten ujawnia błędne przekonanie, jakoby innowacje przesuwały się jedynie linio-wo z leczenia eksperymentalnego na standardowe, jednocześnie zmniejszając się, gdy są one zastępowane nowymi innowacjami. Zdaniem Reisera to konwencjonalne zapatrywanie nie jest do końca prawdziwe. Analizując dwuznaczną naturę standardowego i eksperymentalnego leczenia, autor ten zasugerował analogię do ruchu: „Terapie są jak pociągi: Występują w ruchu oscylacyjnym, przesu- wając się tam i z powrotem między stacjami standardowymi i eksperymentalnymi, a czasem biorąc tor zwrotnicy, aby zatrzymać się w miejscu między nimi”. Tym miejscem będzie dla niego hybrydo- wa, pośrednia forma terapii eksperymentalnej i standardowej, oznaczona jako „terapia krzyżowa”.

padku reaktywnej zmiany terapeutycznej będzie nie tyle niemożliwe, co znacznie utrudnione. Leczenie eksperymentalne obarczone jest dozą niepewności, powiązanej ściśle z rezultatem obranych efektów, co może powiększać niepokój i strach pacjenta.

W latach 90. ubiegłego wieku Stanley J. Reiser zaproponował kryteria, którymi można posłużyć się w celu odróżnienia terapii standardowej od terapii eksperymentalnej¹⁶. Pierwsze z nich skupia się na wskazaniu adresata oraz przedmiotu. Definiując przedmiot terapii, tj. określając czego ona ma dotyczyć, wskazuje się na możliwości zastosowania sprawdzonych technologii. Drugie kryterium związane jest z określeniem oczekiwanych wyników terapii, tj.: zmian biologicznych w organizmie człowieka, wpływających na funkcjonalny i subiektywny efekt terapeutyczny. Takie zestawienie pozwala zorientować się lekarzowi oraz pacjentowi, jakie niebezpieczeństwa należy brać pod uwagę, aby uzyskać zamierzone korzyści. Chęć osiągnięcia zamierzonego rezultatu z wyliczeniem działań pożądaných i niepożądanych minimalizuje uczucie niepewności u pacjenta co do sposobu prowadzenia leczenia, a tym samym może zwiększyć skuteczność standardowej opieki. Trzecie kryterium koncentruje się na standaryzacji wymagań aplikacyjnych dotyczących m.in. umiejętności lekarza prowadzącego terapię, miejsc przeznaczonych do przeprowadzania tego typu terapii, posiadania odpowiedniego zaplecza technicznego, kwestii prawnych, ekonomicznych i etycznych. Czwarte kryterium związane jest z procesem uczenia się i certyfikacji.

Jak podaje literatura przedmiotu, leczenie innowacyjne należy odnosić do znaczących odstępstw od leczenia standardowego. Nie można go bowiem potwierdzić poprzez zastosowanie wiarygodnych metod badawczych lub brak jest wystarczających dowodów na poparcie bezpieczeństwa i skuteczności innowacyjnej procedury, metody lub urządzenia¹⁷. Można argumentować, że tak przyjęty opis terapii innowacyjnej (np. w dziedzinie chirurgii¹⁸) sugeruje, że jest ona ukierunkowana przede wszystkim na korzyści dla poszczególnych pacjentów, a zatem jest trafnie zaliczana do kategorii praktyki/leczenia. Oczywiście sam zakres odstępstwa wymagany do uzasadnienia innowacyjnej procedury jest różny. Przykładowo brytyjska ustawa *Access to Medical Treatments (Innovation) Act 2016* w sek. 2 ust. 2 definiuje terapię innowacyjną jako „terapię medyczną w przypadku schorzenia, które wiąże się z odejściem od istniejącego zakresu akceptowanych metod leczenia tego schorzenia”. Takie zabiegi zgodnie z sek. 3 ust. 2 lit. a) i b) cyt. ustawy obejmują między innymi stosowanie niezgodnych z przeznaczeniem produktów leczniczych i produktów leczniczych bez pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Oprócz tych specyfikacji i uznania, że innowacje mogą obejmować zarówno procesy, jak i produkty – ustawa zawiera niewiele szczegółów.

Dlatego warto spojrzeć wstecz na poddany analizie Raport Belmont, ponieważ dzięki niemu podjęto decyzję o utrzymaniu rozróżnienia między terapią innowacyjną a badaniami, oddzielając tym samym badanie kliniczne od praktyki klinicznej. Jak już wcześniej zostało to zasygnalizowane, praktyka kliniczna jest ukierunkowana na do-

¹⁶ Ibidem, s. 130–131.

¹⁷ T. E. Chan, *Legal and regulatory to innovative treatment*, „Medical Law Review”, Winter 2013, vol. 21, s. 92–130.

¹⁸ W. A. Rogers M. Lotz, K. Hutchison, A. Pourmoslemi, A. Evers, *Identifying Surgical Innovation: A Qualitative Study of Surgeons Views*, „Annals of Surgery”, February 2014, vol. 259 (2), s. 273–278.

bro konkretnego pacjenta, możliwe do osiągnięcia poprzez interwencje z rozsądnym prawdopodobieństwem sukcesu, podczas gdy badania obejmują wysiłek i intencje badacza, aby przyczynić się do pogłębienia wiedzy. Raport Belmont nie dotyczył tego, jak należy nadzorować terapie innowacyjne, gdyż jego twórcy ograniczyli się jedynie do stwierdzenia, iż to właściwe komisje bioetyczne powinny nalegać, aby tego rodzaju terapie były włączane do projektów badawczych na ich wczesnych etapach. Spośród wielu prac badawczych, na których Komisja oparła swoje stanowisko, na szczególną uwagę zasługuje dwugłos obszernych stanowisk Roberta J. Levine'a¹⁹ i Johna Robertsona²⁰. Ten pierwszy zdefiniował badania z udziałem ludzi jako różnego rodzaju manipulacje, obserwacje lub inne badania ludzkiej istoty lub czegokolwiek z nią związanego, które mogłyby następnie doprowadzić do poszerzenia wiedzy. To ten aspekt odróżnia badania od zwyczajowej praktyki medycznej²¹. Pod pojęciem terapii innowacyjnej rozumiał działania, które są „zwykle prowadzone przez lekarzy z czystą praktyką lub różnym stopniem mieszanych badań i zamiarów praktycznych”²². Wskazywał na podobieństwo, jakie zachodzi między terapią innowacyjną a badaniem terapeutycznym, tj. takim, w którym przewiduje się pewne korzyści dla pacjentów wraz z rozwojem nowej wiedzy. Stał on na stanowisku, aby terapia innowacyjna była prowadzona i poddawana przeglądowi w taki sam sposób jak badanie. Traktował on terapię innowacyjną jako inną formę „eksperymentowania”. Ponadto Levine stwierdził, że ze względów praktycznych definicja badań przedstawiona w Raporcie Belmont powinna obejmować terapię innowacyjną lub praktykę innowacyjną. Oznacza to, że każda praktyka innowacyjna, w której odstępstwo od zwyczajowych działań (procedur) będzie merytoryczne, winna być prowadzona w taki sposób, aby była jak najbardziej zbliżona do standardów dobrych badań klinicznych (określonych przez odpowiednią dyscyplinę naukową) bez utrudniania, z intencją przyniesienia bezpośrednich korzyści zdrowotnych na pacjenta. Levine zaproponował, by tego rodzaju leczenie zostało poddane przeglądowi przez właściwe komisje bioetyczne; gdzie wynegocjowana zgoda wskazywałaby, iż działalność jest wykonywana – przynajmniej częściowo – z zamiarem przeprowadzenia badań. Jego zdaniem systematyczna ocena innowacyjnych działań w trakcie procesu innowacji z dużym prawdopodobieństwem doprowadzi do zmniejszenia liczby nieskutecznych praktyk jako leczenia standardowego²³.

Stanowisko to spotkało się z krytyką ze strony Robertsona²⁴. Autor ten rozpoczął analizę problemu od wykazania różnicy między standardową praktyką medyczną, z jednej strony, a badaniami i terapiami innowacyjnymi, z drugiej strony, nazywając te ostatnie „działaniami granicznymi”. Przekonywał, iż badania i terapie innowacyj-

¹⁹ R. J. Levine, *The Boundaries Between Biomedical or Behavioral Research and the Accepted and Routine Practice of Medicine*, Appendix to Belmont Report, vol. I, chapter I. Preliminary papers prepared for the mission, 14 July 1975.

²⁰ J. Robertson, *Legal Implications of the Boundaries Between Biomedical Research Involving Human Subjects and the Accepted or Routine Practice of Medicine*, Appendix to Belmont Report, vol. II, chapter III. Boundaries between research and practice; 31 December 1975.

²¹ R. Levine, *The Boundaries...*, op. cit.

²² Ibidem.

²³ Ibidem.

²⁴ J. Robertson, *Legal Implications of the Boundaries...*, op. cit.

ne tworzą pewne wspólne ryzyko dla pacjentów. Dla niego nowość „działań granicznych” pociąga za sobą trzy rodzaje niepewności klinicznej: brak ogólnej wiedzy; doświadczenia oraz biegłości klinicznej uzyskiwanej przez klinicystów przy dużej ilości przypadków, jak również niezajomość tego, czy interwencja jest wskazana lub niewskazana dla różnych kategorii pacjentów. Kolejno zauważył, iż naukowcy i innowatorzy mogą mieć ambicje osobiste i zawodowe, które skupiają się na korzyściach dla pacjentów. Podniósł, iż analogiczna sytuacja może dotyczyć klinicystów pragnących zyskać reputację i zdobyć międzynarodowe uznanie. Badania kliniczne przedstawiają dodatkowe, unikalne ryzyko dla pacjenta (uczestnika), nieobecne w zaakceptowanej terapii innowacyjnej. Wynika ono ze sprzecznych zainteresowań badacza, dążeniem do zdobycia nowej wiedzy i poprawy opieki, która będzie dostępna dla przyszłych pacjentów. Dlatego wyważona kontrola na tym etapie ze strony właściwych komisji bioetycznych pozwoli uniknąć niebezpieczeństwa, że pacjent/uczestnik badania zostanie potraktowany instrumentalnie. Pomimo opozycyjnych zaleceń Komisji, Robertson nie przychylił się do zaproponowanych przez Levine’a obowiązkowych przeglądów terapii innowacyjnych przez właściwe komisje bioetyczne. Był on wyraźnie zaniepokojony zwiększeniem ich liczby i roli, jak też zakresu prowadzonych przez nich działań. Uważał, iż cel usystematyzowania każdej terapii innowacyjnej jest sam w sobie „godny”, ale nie kosztem korzyści dla pacjentów, gdyby takie systematyczne podejście nie było możliwe²⁵.

Z kolei dla Martina L. Nortona procedury eksperymentalne są niesprawdzone lub nieudowodnione w odniesieniu do skuteczności klinicznej lub z natury rzeczy nie są związane z terapią pacjenta, ale raczej wykonywane w celu uzyskania danych naukowych²⁶.

Analizując zaprezentowane stanowiska należy zauważyć, iż Levine nie prześledził innowacyjności terapii i jej związku z praktyką medyczną lub innymi działaniami granicznymi ani też nie określił, w jaki sposób sam zamierza odróżniać badania od terapii innowacyjnych. Jego koncepcja została zbudowana na szczególnej definicji badań i na potrzebie maksymalizacji wiedzy uzyskanej z określonego zastosowania terapii innowacyjnej. Natomiast Robertson stwierdził, że badacze mają szczególny konflikt interesów wynikający z chęci poszukiwania wiedzy, co doprowadziło ogół społeczeństwa do struktury przeglądu badań, które są stosowane do dzisiaj. Bez niego współczesny postęp badań byłby praktycznie niemożliwy²⁷.

Aby móc odróżnić terapię innowacyjną od eksperymentowania należy skoncentrować się na czterech elementach opisujących badania. Konieczne jest zatem: 1) odejście od standardowej praktyki medycznej; 2) dysponowanie informacjami o nieudowodnionej bądź nieprzetestowanej skuteczności lub braku zamiaru terapeutycznego; 3) przygotowanie do testowania hipotezy, w oparciu o którą – jeśli zostanie potwierdzona – będzie można rozwijać nową wiedzę. Dodatkowy element umożliwiający do-

²⁵ Ibidem.

²⁶ M. L. Norton, *When does an experimental/innovative procedure become an accepted procedure?*, „Pharos Alpha Omega Alpha Honor Medicine Society”, October 1975, s. 161–162.

²⁷ P. L. Taylor, *Overseeing Innovative Therapy without Mistaking It for Research: A Function-Based Model Based on Old Truths, New Capacities and Lessons from Stem Cells*, „Journal of Law, Medicine & Ethics”, June 2010, vol. 38 (2), s. 286–302.

konanie dyferencjacji naukowej między badaniem a praktyką standardową wiąże się z „wykorzystaniem” człowieka jako podmiotu, a nie jako pacjenta.

Niestety może się to okazać problematyczne w warunkach klinicznych – zaznacza Dale H. Cowan – w których mogą być prowadzone badania mające na celu testowanie procedur diagnostycznych lub terapeutycznych z bezpośrednią korzyścią dla pacjenta, oprócz przyczyniania się do rozpropagowania wiedzy²⁸.

Przedstawione powyżej wątpliwości oraz podejścia do zagadnienia terapii innowacyjnej pozwalają na wyprowadzenie następujących wniosków. W ujęciu ogólnym terapia innowacyjna stanowi odejście od standardowej praktyki medycznej. W przeciwieństwie do badań eksperymentalnych, które zwyczajowo są oparte na solidnej hipotezie, terapia innowacyjna takiej hipotezy nie zawiera. Dystynktywnym faktorem jest tu przetestowanie hipotezy, a nie opracowanie nowej wiedzy wykraczającej poza potrzeby danego pacjenta, jak ma to miejsce w trakcie badań eksperymentalnych. Ujmując to bardziej ogólnie, będą to działania niekontrolowane, często pojedyncze interwencje, których celem jest zarządzanie lub rozwiązywanie konkretnych problemów klinicznych (zdrowotnych)²⁹. Z naukowego punktu widzenia – nie będzie można uznać za eksperyment medyczny jednorazowego zastosowania niesprawdzonej lub nowatorskiej metody leczenia u danego pacjenta, która nie służy gromadzeniu danych mogących mieć istotny wkład w ogólną wiedzę naukową oraz została pozbawiona waloru systematyczności.

Dodatkowo, nie można utożsamiać terapii innowacyjnej z szeroko definiowaną terapią eksperymentalną, choćby z tego względu, iż pojęcie innowacja nie jest synonimem eksperymentu. Słowo eksperyment w powszechnym przekonaniu jest obdarzone takimi cechami, jak ryzyko, niepewność, a w odniesieniu do nauk biomedycznych wręcz jako wątpliwa moralność całego przedsięwzięcia. Z drugiej jednak strony jest oczywiste, że bez eksperymentowania postęp medycyny byłby niemożliwy. Eksperymentowanie jest tak stare, jak sama medycyna. Wielu informacji nie sposób uzyskać wyłącznie z obserwacji czy pomiaru, a ostateczna weryfikacja skuteczności metod leczenia musi siłą rzeczy odbywać się na ludziach. Nie da się w sposób pewny ekstrapolować wyników uzyskiwanych na zwierzętach, tkankach, liniach komórkowych czy modelach bioinformatycznych³⁰. Z kolei przez nowatorstwo należy rozumieć tworzenie nowych koncepcji i rozwiązań organizacyjnych, technicznych, ekonomicznych i medycznych oraz wprowadzenie ich do praktyki po uprzednim sprawdzeniu na modelu doświadczalnym lub podejmowanych bezpośrednio w wymienionych dziedzinach przez przedsiębiorców, techników, ekonomistów i lekarzy, dla których rozwiązania takie stanowią nowość, z jaką dotychczas zetknęli się w swojej działalności³¹. Jak trafnie wskazuje Igor Zduński – istotą każdego rodzaju eksperymentu jest ryzyko nowatorskie co do finalnego rezultatu działania.

²⁸ D. H. Cowan, *Innovative therapy versus experimentation*, „Tort & Insurance Law Journal”, Summer 1986, vol. 21 (4), s. 621 i następne.

²⁹ Ibidem.

³⁰ M. Kiedrowski, *Eksperyment medyczny na człowieku – warunki legalności w kontekście ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentyisty*, www.gcpl.org.pl.

³¹ I. Zduński, *Przesłanki ryzyka nowatorstwa*, „Prokuratura i Prawo” 2010, nr 10, Warszawa, s. 48–49.

Mając na uwadze powyższe, głównym warunkiem określenia danej metody leczniczej jako innowacyjnej będzie właśnie jej nowatorstwo; nie każda zaś terapia eksperymentalna będzie posiadała taką cechę. Nie będzie można jej wykazać w przypadku dłuższego stosowania u ludzi na podstawie danych sugerujących jej bezpieczeństwo i skuteczność, kiedy nie dokonano jeszcze formalnej weryfikacji w trakcie badań klinicznych. Z pewnością będzie ona eksperymentalna, ale już nie innowacyjna³². Nie zmienia to faktu, iż w odniesieniu do terapii innowacyjnej powinny mieć zastosowania niektóre regulacje (np. uzyskanie świadomej zgody) dotyczące prowadzenia eksperymentów na ludziach³³.

Zagadnienie terapii eksperymentalnej zostało dostrzeżone również przez Zgromadzenie Ogólne Światowego Stowarzyszenia Lekarzy w ostatniej nowelizacji Deklaracji helsińskiej z dnia 19 października 2013 r., w której dodano pkt 37. zatytułowany – Interwencje o nieudowodnionej skuteczności w praktyce klinicznej. Zapis ten stwierdza, że „podczas leczenia pacjenta tam, gdzie sprawdzone interwencje nie istnieją lub też okazały się nieskuteczne, lekarz, po zasięgnięciu porady eksperta i uzyskaniu świadomej zgody pacjenta lub jego przedstawiciela ustawowego, może zastosować interwencje 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 stosowane, powinny zostać udostępnione publicznie”³⁴. W literaturze bioetycznej zwraca się uwagę na niefortunność tego zapisu z racji tego, że Deklaracja helsińska nie jest kodeksem etyki lekarskiej, a jedynie regulacją odnoszącą się do badań biomedycznych prowadzonych z udziałem ludzi. Zezwala ona bowiem na możliwość zastosowania terapii eksperymentalnej bez odpowiedniego nadzoru³⁵. Kwestionuje się brak konieczności uzyskania każdorazowej zgody wydanej przez odpowiednie komisje bioetyczne³⁶.

³² Zob. J. Borysowski, A. Górski, *Medyczne i etyczne aspekty terapii eksperymentalnej. Uwagi wstępne*, w: *Szczególne świadczenia zdrowotne. System prawa medycznego*, t. II, Warszawa 2018, s. 90.

³³ Zob. M. Czarkowski, J. Różyńska, *Świadoma zgoda na udział w eksperymencie medycznym. Poradnik dla badacza*, Warszawa 2008, s. 14. Od drugiej połowy XX wieku w literaturze anglosaskiej zaczęto zwracać szczególną uwagę na wyznaczenie wyraźnej granicy pomiędzy eksperymentem medycznym o charakterze leczniczym a terapią innowacyjną. Zob. J. Lantos, *Ethical Issues: How Can We Distinguish Clinical Research From Innovative Therapy*, „The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology” 1994, vol. 16 (1); B. M. Dickens, *What is a medical experimental?*, „Journal of Canadian Association” 1975, vol. 113 (3); D. B. Brushwood, W. L. Allen, *Distinction between innovative therapy and research*, „American Journal Health System Pharmacy” 2003, vol. 60, s. 383–385. Warto też sięgnąć do zbioru artykułów dotyczących zagadnienia wyrażania świadomej zgody przez pacjentów w realiach polskiego systemu ochrony zdrowia: *Realizacja zasady informed consent w kontekście relacji lekarz–pacjent. Wyzwania i bariery rozwojowe w Polsce*, Materiały z seminarium ekspertów zorganizowanego przez RPO we współpracy z Centrum Ekologii i Bioetyki UKSW, Warszawa, grudzień 2012.

³⁴ Ibidem.

³⁵ Zob. K. Asplund, G. Hermerén, *The need to revise the Helsinki Declaration*, „The Lancet” 2017, vol. 389, s. 1190–1191; również: J. Borysowski, A. Górski, *Medyczne i etyczne aspekty...*, op. cit., s. 94.

³⁶ Ibidem. Również: A. Wnukiewicz-Kozłowska, *Prawne aspekty terapii eksperymentalnej*, w: *Szczególne świadczenia zdrowotne. System prawa medycznego*, t. 2, Warszawa 2018, s. 96.

Takie zapatrywanie wydaje się niesłuszne z kilku powodów. Po pierwsze, komisje bioetyczne nie dysponują żadnymi wytycznymi w tym zakresie. Po drugie, terapia eksperymentalna nie ma charakteru badania biomedycznego i nie podlega procesowi standaryzacji. Z punktu widzenia prawa karnego należy zauważyć, że proces opiniowania przeprowadzony przez wspomniane komisje bioetyczne jest podyktowany m.in. chęcią wyeliminowania eksperymentów, które mogą przekraczać granice dozwolenia, w tym aspekcie reguł ostrożnego eksperymentowania (które *nota bene* nie są tożsame z regułami ostrożności). Jednakże sam brak takiej opinii bądź przeprowadzenie tego rodzaju terapii, wbrew wskazówkom komisji, nie prowadzi apriorycznie do odpowiedzialności za przestępstwo przeciwko życiu lub zdrowiu³⁷. Konieczne jest bowiem zaatakowanie dobra prawnego oraz wyczerpanie znamion jakiegoś typu rodzajowego czynu zabronionego, a ponadto należałoby wykazać powiązanie przyczynowe (w świetle zasady obiektywnego przypisania) między brakiem takiej opinii a jakimś skutkiem karnoprawnym, wskazanym w rozdziale XIX k.k.³⁸ Za zbyt radykalne należałoby uznać stanowisko, że opinia ta jest elementem konstytutywnym kontraktu dozwolonego eksperymentu, a jej brak *eo ipso* uzasadnia odpowiedzialność za wspomniane czyny. Mając na uwadze powyższe, należy stwierdzić, że istnieje istotna luka prawna, polegająca na braku penalizacji takiego zachowania badacza. Dlatego *de lege ferenda* pożądanym byłoby wprowadzenie takiej regulacji, wzorowanej choćby na art. 69 ust. 4 pkt 1 ustawy o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych³⁹.

Innym rodzajem dokumentu o *quasi*-prawnym charakterze, dostrzegającym zagadnienie terapii eksperymentalnej, są międzynarodowe wytyczne Rady Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (ang. *The Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS) z 2016 r. dotyczące etycznych aspektów badań zdrowotnych z udziałem ludzi⁴⁰. Wprawdzie dokument nie odnosi się w sposób *expressis verbis* do terapii eksperymentalnej, to podkreśla konieczność umożliwienia pacjentom skorzystania z procedury „*compassionate use*”⁴¹ lub „*extension study*”,

³⁷ Zob. M. Filar, *Odpowiedzialność karna związana z nieterapeutycznymi czynnościami lekarskimi*, „Prawo i Medycyna” 2000, nr 5, s. 66; podobnie A. Liszewska, *Odpowiedzialność karna za błąd w sztuce lekarskiej*, Kraków 2008, s. 227 oraz E. Zielińska, *Eksperyment medyczny – odpowiedzialność karna i zawodowa na tle działalności Komisji Bioetycznych*, „Prawo i Medycyna” 2004 (wyd. specjalne), s. 49.

³⁸ Ustawa z dnia 6 czerwca 1997 r. – Kodeks karny, Dz. U. 2019.1950 t.j.

³⁹ Ustawa z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych, Dz. U. 2019.1392 t.j. – art. 69 ust. 4 pkt 1 cyt. ustawy brzmi: „Karze pieniężnej podlega użytkownik, który przeprowadza doświadczenie bez uzyskania zgody na jego przeprowadzenie lub niezgodnie z warunkami określonymi w uchwale o udzieleniu zgody na przeprowadzenie doświadczenia”.

⁴⁰ Przyp. aut.: CIOMS – jest to międzynarodowa, pozarządowa organizacja *non-profit* założona wspólnie przez UNESCO i WHO w 1949 r., która skupia znaczną część biomedycznej społeczności naukowej z różnych krajowych ośrodków. Pierwsze opracowanie tego organu dotyczące chorób układu oddechowego (*International Nomenclature of Diseases*) zostało wydane w 1979 r. Zob. CIOMS, *International Ethical Guidelines for Health – related Research Involving Humans*, Geneva 2016. Dokument ten był trzykrotnie poprawiany i uzupełniany w latach 1993, 2002, 2009. Pełen tekst w języku angielskim dostępny na stronie: www.cioms.ch.

⁴¹ Zob. V. A. Miracle, *Compassionate use in research*, „Dimensions of Critical Care Nursing” 2009, vol. 28 (2), s. 85–88. Zob. EMEA, Committee for Medicinal Products for Human Use

zwłaszcza gdy wykazano znaczące korzyści w badaniach klinicznych⁴². Określenie *compassionate use* dotyczy opcji leczenia, które nie zostało jeszcze zautoryzowane, ale już zostało przetestowane jako bezpieczne, wykazując wstępne dowody potencjalnej skuteczności w przypadku braku ważnej alternatywy terapeutycznej w leczeniu pojedynczego przypadku poza formalnym badaniem klinicznym. Jest to termin powszechnie stosowany w międzynarodowej praktyce medycznej w celu określenia sposobu uzyskiwania niezatwierdzonych leków. Odnosi się także do leków objętych procesem ubiegania się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Jednakże zgodnie z treścią art. 83 ust. 2 rozporządzenia 726/2004/WE⁴³, termin ten jest tłumaczony jako „indywidualne stosowanie” w odniesieniu do precyzyjnie wyznaczonej grupy pacjentów, tj. więcej niż jednego z chroniczną lub poważną wycieńczającą chorobą lub chorobą traktowaną jako zagrożenie życia. Z procedury tej nie może skorzystać indywidualny pacjent. Ciężkość choroby, tj. jej chroniczna lub poważnie wyniszczająca lub zagrażająca życiu natura, musi być uzasadniona w oparciu o obiektywne i wymierne dane medyczne lub epidemiologiczne. Podczas gdy stan zagrażający życiu jest stosunkowo łatwo rozpoznawalny, definicje stanów przewlekłych i poważnych wyniszczeń powinny uwzględniać aspekty związane ze stanem chorobowym, który ma istotny wpływ na funkcjonowanie pacjentów w dniu rozważania leczenia za pomocą *compassionate use* i będzie postępował, jeśli nie będzie leczony. Przewlekłe lub poważne osłabienie lub zgon powinien być dominującą cechą docelowej choroby. Pacjenci, którzy nie mogą być leczeni w sposób zadowalający, zgodnie z przywołanym rozporządzeniem, oznaczają pacjentów pozostawionych bez opcji leczenia lub pacjentów, u których choroba nie odpowiada dostępnym metodom leczenia, lub dla których leczenie jest przeciwwskazane lub niewystarczające. I wreszcie, produkt – korzystający z odstępstwa – musi być w chwili korzystania z niego przedmiotem wniosku o dopuszczenie do obrotu lub być poddany badaniom klinicznym. W 2007 r. Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicine Agency*, EMA) wydała wytyczne, dookreślając przesłanki

(CHMP), *Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of Regulation (EC) No 726/2004*; Doc. Ref: EMEA/27170/2006, London, 19 July 2007, s. 4–5, www.fda.gov. Zob. M. Rahbari, N. N. Rahbari, *Compassionate use of medicinal products in Europe: current status and perspectives*, „Bulletin of the World Health Organisation”, 1 March 2011, vol. 89 (3).

⁴² “This obligation depends on several factors. For example, if discontinuing an intervention will deprive participants of basic capabilities, such as the ability to communicate or function independently, or significantly reduce a quality of life they had attained during the study, then the obligation will be greater than if the intervention provides relief for a minor or transient condition. Similarly, the obligation will be greater when participants are not able to access the needed care or prevention within the local health system than in cases where this is readily available. The obligation may also be greater when there are no available alternatives with clinical effectiveness similar to the intervention that has demonstrated significant benefit than in cases where such alternatives exist. However, the obligation may not be able to be completely met if the total number of qualifying individuals is very large. Continued access to interventions that have demonstrated significant benefit but await regulatory approval should be consistent with the relevant regulatory requirements for pre-licensure access and should not delay the process of obtaining regulatory approval”. Zob. CIOMS, *International Ethical Guidelines for Health – related Research Involving Humans*, Geneva 2016, s. 22–23.

⁴³ Rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków, Dz. U. L 136 z 30.04.2004, s. 1.

wskazane w art. 83 rozporządzenia 726/2004⁴⁴. Zgodnie z nimi *compassionate use* przeznaczone jest dla grupy pacjentów (co najmniej dwóch), cierpiących na chroniczną bądź poważną, wycieńczającą chorobę lub u których, choroba stanowi zagrożenie życia. W opinii EMA przesłanka pomyślnego leczenia dopuszczonymi produktami leczniczymi będzie spełniona, jeśli pacjenci pozostawieni zostaną bez jakiegokolwiek opcji terapeutycznej lub u których choroba nie odpowiada na dostępne leczenie. Warunek ten będzie spełniony również w przypadku, gdy produkty lecznicze są przeciwwskazane lub niewystarczające⁴⁵.

Tym samym możliwość stosowania nieautoryzowanego produktu leczniczego w drodze *compassionate use* dla konkretnie oznaczonego pacjenta (art. 5 dyrektywy 2001/83/WE)⁴⁶ nie wchodzi w zakres art. 83 rozporządzenia 726/2004/WE. W takim przypadku należy się posiłkować instytucją importu docelowego (art. 4 ust. 1 Pr.farm.)⁴⁷, czyli sprowadzenia z zagranicy produktu leczniczego, który nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w kraju (z wyłączeniem obrotu powszechnego). Podstawą sprowadzenia produktu leczniczego jest zapotrzebowanie szpitala albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny (art. 4 ust. 2 Pr.farm.). Nie jest to wyłączenie mające zastosowanie do pewnej kategorii produktów, ale mające indywidualny charakter, często nazywane „leczeniem na imienny wniosek” (ang. *treatment on a named-patient basis*).

Warto dodać, iż na poziomie międzynarodowym, brak jest konsensusu co do jednoznacznej definicji *compassionate use*. Przykładowo Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*), definiując *compassionate use* (zwaną także *expanded access*), nie ogranicza się wyłącznie do leków, dopuszczając również środki biologiczne lub urządzenia medyczne. Aby skorzystać z *compassionate use*, FDA wymaga spełnienia wszystkich następujących zasad: 1) pacjent musi cierpieć na poważną chorobę lub stan; alternatywnie jego życie musi być natychmiastowo zagrożone przez chorobę lub stan; 2) nie ma porównywalnej lub zadowalającej alternatywnej terapii do diagnozowania, monitorowania lub leczenia choroby lub stanu; 3) rejestracja pacjenta do badania klinicznego nie jest możliwa; 4) potencjalne korzyści dla pacjenta uzasadniają potencjalne ryzyko leczenia; 5) dostarczenie badanego produktu medycznego nie będzie kolidować z próbami badawczymi, które mogłyby wspierać rozwój produktu medycznego lub zatwierdzenie do obrotu wskazania do leczenia. Co więcej, do czasu rozpoczęcia obowiązywania przywołanego rozporządze-

⁴⁴ Zob. *Guideline on compassionate use, pursuant to article 83 of Regulation (EC) 726/2004*, Doc. Ref: EMA/27170/2006, European Medicines Agency, London, 19 July 2007, www.ema.europa.eu.

⁴⁵ Ibidem.

⁴⁶ 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, s. 67.

⁴⁷ Przyp. aut.: Pojęcie to na stałe zagościło w polskim Pr.farm. na mocy nowelizacji z 2015 r., w której dodano art. 4d, zgodnie z którym Minister Zdrowia prowadzi rejestr produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w trybie importu docelowego. Mankamentem tego rozwiązania jest brak zdefiniowania ani dookreślenia, czym faktycznie jest import docelowy i co wchodzi w jego zakres. Zob. Ustawa z dnia 9 października 2015 r. o zmianie ustawy o systemie informacji w ochronie zdrowia oraz niektórych innych ustaw, Dz. U. 2015.1991 t.j.

nia 726/2004/WE jedynymi krajami europejskimi, w których możliwa była procedura *compassionate use* były Włochy oraz Francja.

Należy nadmienić, że art. 21 ust. 2 u.z.l. nie wyjaśnia co należy rozumieć pod pojęciem „częściowo wypróbowanej metody” leczenia wprowadzonej przez lekarza. Czy należy je odnieść do sytuacji, w której metoda ta przeszła testy przedkliniczne lub eksperymenty na zwierzętach, czy też kolejną fazę badań klinicznych (II albo III). A może polski ustawodawca miał na myśli metodę, której skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone w oparciu o EBM? I wreszcie może chodzi tu o leczenie *off-label* (poza wskazaniami rejestracyjnymi⁴⁸ w zakresie dyskrecji lekarskiej⁴⁹), co bezpośrednio implikuje pytanie – czy w takiej sytuacji nie ma się do czynienia z eksperymentem medycznym (leczniczym)?⁵⁰. Spośród poruszonych wątpliwości, na szczególną uwagę zasługuje ostatnia kwestia. Wprawdzie wywołała ona dość żywą i interesującą dys-

⁴⁸ Zob. European Medicines Agency, *Guideline on good pharmacovigilance practice (GPV)*, EMA/876333/2011, London, 15 April 2014, s. 15, www.ema.europa.eu.

⁴⁹ Decyzja Komisji Europejskiej z dnia 4 lutego 2009 r. w sprawie COMP/M.5253-Sanofi-Aventis/Zentiva, Dz. U. UE C 66 z 20 marca 2009 r., s. 24. Należy podkreślić, że przepisywanie leku w procedurze *off-label* leży w wyłącznej gestii lekarza. Do takich wniosków doszedł TSUE w wyroku z dnia 11 kwietnia 2013 r., rozpatrując sprawę C-535/11 (Novartis Pharma GmbH v. Apozyt GmbH) wskazując na to w motywie 48, iż: „Nie można natomiast wykluczyć, że art. 5 ust. 1 dyrektywy 2001/83 może zostać powołany przez Niemcy w odniesieniu do udostępnienia dopuszczonego produktu leczniczego takiego jak *Avastin* dla wskazań terapeutycznych nieobjętych pozwoleniem, jeżeli takie opracowanie jest dokonywane zgodnie ze specyfikacją upoważnionego praktyka do celów stosowania przez indywidualnego pacjenta na bezpośrednią osobistą odpowiedzialność takiego praktyka. Ponieważ czynne cząsteczki *Avastinu* i *Lucentisu* są bowiem różne, lekarz może – w odniesieniu do konkretnej patologii i w oparciu wyłącznie o względy terapeutyczne właściwe przypadkom jego pacjentów, w tym w zakresie zasad podawania produktu leczniczego – uznać, że leczenie nieobjęte pozwoleniem, na podstawie postaci galenowej i dawkowania, jakie uznaje za właściwe, za pomocą *Avastinu* objętego pozwoleniem wspólnotowym, jest bardziej adekwatne niż leczenie za pomocą *Lucentisu*”. Źródło: www.curia.europa.eu.

⁵⁰ J. Różyńska, *Eksperyment leczniczy – dwa w jednym?*, „Prawo i Medycyna” 2016, nr 4 (65), vol. 18, s. 20–21. W doktrynie zaprezentowano stanowisko, iż stosowanie produktów leczniczych *off-label* może być kwalifikowane zarówno jako eksperyment leczniczy, jak też jako działanie do niego zbliżone. Zob. J. Zajdel, *Stosowanie produktów leczniczych „off-label” – eksperyment medyczny czy działanie zgodne z prawem?*, „Gazeta Lekarska” 2010, nr 12. Brak jednolitego stanowiska w tym zakresie powoduje, iż lekarze, bojąc się konsekwencji skutków leczenia poza standardowymi wskazaniami, niechętnie ordynują tego typu leczenie. Postuluje się zatem przyjęcie wytycznych w tym zakresie. Zob. J. Kanturski, *Leczenie...*, op. cit. Brak wątpliwości w tym zakresie zdaje się nie ma NSA, który rozpatrując skargę pacjenta na decyzję Prezesa NFZ w przedmiocie wyrażenia zgody na leczenie terapią przeciwciałami monoklonalnymi poza granicami kraju – przychyliając się do rozważań sądu I instancji – uznał, iż stosowanie produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi (pomimo iż jest terapią eksperymentalną – tak argumentował to NFZ) oraz nie znajduje się w tzw. koszyku świadczeń gwarantowanych, to „jest jedyną formą pomocy, która może zapobiec nie tylko pogorszeniu jego stanu zdrowia, ale przede wszystkim śmierci pacjenta”, by w dalszej części dodać „schorzenie, na które cierpi skarżący, należy do chorób rzadkich, dlatego leki, stosowane w takich wskazaniach, rejestrowane są rzadziej ze względu na wysokie koszty”. Zob. Wyrok NSA z dnia 9 stycznia 2018 r., sygn. akt II GSK 4110/16. Z kolei w wyroku z dnia 11 czerwca 2015 r. TSUE, rozpatrując sprawę T-452/14 (*Laboratories CTRS, Boulogne Billancourt, Francja v. Komisja Europejska*), wskazał w motywie 79, iż: „Such a consideration is particularly compelling given that off-label prescribing is not prohibited, or even regulated, by EU law. There is no provision which prevents doctors from prescribing a medicinal product for therapeutic indications other than those for which a marketing authorisation has been granted”. Źródło: www.curia.europa.eu.

kusję w literaturze przedmiotu, to wciąż brakuje zgodności co do kwalifikacji takiego leczenia⁵¹. W myśl przywołanego już art. 21 ust. 2 u.z.l. eksperymentem leczniczym jest wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby leczonej. Może on być przeprowadzony, jeżeli dotychczas stosowane metody medyczne nie są skuteczne lub jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca.

Przepis ten należy interpretować przez pryzmat prawa farmaceutycznego, w świetle którego lek stosowany *off-label* zawsze powinien być poddany badaniom klinicznym (art. 2 pkt 2 Pr.farm.). Zgodnie bowiem z pkt 2c cyt. przepisu badanym produktem leczniczym jest taki, który został dopuszczony do obrotu, ale jest stosowany we wskazaniu nieobjętym pozwoleniem lub jest stosowany w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących postaci już dopuszczonych do obrotu. Pamiętać należy, że badanie kliniczne produktu leczniczego jest eksperymentem medycznym z użyciem produktu leczniczego w rozumieniu przepisów u.z.l. (art. 37a ust. 2 Pr.farm.)

W tym znaczeniu, gdyby uznać, że stosowanie leków *off-label* stanowiłoby przykład eksperymentu medycznego, to w praktyce oznaczałoby to uniemożliwienie prowadzenia terapii przy użyciu produktów leczniczych stosowanych poza zakresem zarejestrowanych wskazań. Należy pamiętać, iż eksperymentem jest tylko takie działanie, które charakteryzuje dwie cechy: metoda i nowatorstwo. W przypadku braku czynnika nowatorstwa, stosowanie produktu leczniczego, który mieści się w aktualnej wiedzy medycznej, nie może zostać uznane za eksperyment. Rozstrzygające będzie ustalenie, czy aktualna wiedza medyczna pozwala ustalić stopień skuteczności leku we wskazaniach pozarejestacyjnych oraz profil bezpieczeństwa⁵². Jeżeli aktualna wiedza medyczna daje podstawy do przewidywania skutków leczenia (w tym ryzyka dla pacjenta), to działanie lekarza polegające na podaniu produktu leczniczego poza zakresem zarejestrowanych wskazań nie zmienia kwalifikacji decyzji terapeutycznej na eksperyment⁵³. A zatem leczenie *off-label* nie stanowi eksperymentu medycznego, o ile mieści się w aktualnej wiedzy medycznej. W ocenie Jana Kanturskiego lekarz może przepisać lek *off-label* poza procedurami eksperymentu medycznego i badań klinicznych⁵⁴ produktów leczniczych, jeżeli 1) nie przewiduje możliwości popełnie-

⁵¹ Zob. J. Paszkiewicz, *Stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi – eksperyment*, „Menedżer Zdrowia” 2006, nr 8, s. 42–44; K. Sabiło, *Off-label – poza wskazaniami, ale nie poza odpowiedzialnością*, „Przemysł Farmaceutyczny” 2010, nr 1, s. 22–24; J. Zajdel, *Stosowanie produktów leczniczych „off-label” – eksperyment medyczny czy działanie zgodne z prawem?*, „Gazeta Lekarska” 2010, nr 12; J. Kanturski, *Leczenie off-label: eksperyment medyczny czy stan wyższej konieczności?*, „Prokuratura i Prawo” 2012, nr 10, s. 94–100; T. Szafranski, A. Szafranska, *Przechadzki po polu minowym – uwagi na dotyczące stosowania leków niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego*, „Postępy Psychiatrii i Neurologii” 2012, nr 2, vol. 21, s. 107–115; K. Kordus, R. Śpiewak, *Lekarz wobec ordynacji off-label*, „Przegląd Lekarski” 2015, nr 1, vol. 72, s. 38–41.

⁵² P. Konieczniak, *Eksperyment naukowy...*, s. 47.

⁵³ Ibidem, s. 136.

⁵⁴ Przyp. aut.: Pamiętać należy, że w trakcie prowadzenia badań klinicznych nie będzie miała zastosowania konstrukcja zbiegu kontratypów – eksperymentu z art. 27 k.k. i stanu wyższej konieczności z art. 26 k.k. W piśmiennictwie podnosi się, że zbieg kontratypu dozwolonego eksperymentu z czynnościami leczniczymi będzie miał miejsce w przypadku eksperymentów medycznych o charakterze mieszanym i leczniczym. Skoro tak, to eksperymenty medyczne o charakterze badawczym

nia czynu zabronionego; 2) nie ma na celu rozszerzenia wiedzy medycznej (odkrycia lub potwierdzenia skutków działania leku); 3) skuteczność dotychczas stosowanych metod medycznych nie jest wystarczająca⁵⁵. Tak zaproponowana reguła potwierdza swobodę w ordynowaniu leków przez lekarza, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną. Podnosi się bowiem, że w polskim prawie brak jest dyrektywy nakazującej stosowanie produktów leczniczych wyłącznie w zakresie zarejestrowanych wskazań. Przemawia za tym wykładnia systemowa i wnioskowanie *a maiori ad maius*⁵⁶. Podobne stanowisko zajął SN w jednym ze swoich orzeczeń, wskazując, iż: „zakres obowiązków lekarza określa art. 4 u.z.l., obligując go do wykonywania zawodu zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością. Realizacji tych obowiązków służy m.in. przewidziane w art. 45 Pr.farm. uprawnienie do ordynowania środków farmaceutycznych i materiałów medycznych dopuszczonych do obrotu w kraju, a w uzasadnionych wypadkach – także środków i materiałów dopuszczonych do obrotu w innych krajach. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) jest jednym z dokumentów niezbędnych w procedurze dopuszczania produktów leczniczych do obrotu, zawiera dane o producencie, składzie, działaniu, dawkowaniu i stwierdzonych zagrożeniach związanych ze stosowaniem konkretnego produktu, nie ma jednak charakteru normatywnego, lecz informacyjny, stwierdzający stan wiedzy o tym środku w określonej chwili [...]. Z uwagi na nieustanny postęp wiedzy medycznej lekarz musi dysponować odpowiednią swobodą umożliwiającą mu stosowanie leków w sposób dostosowany do aktualnych osiągnięć medycyny i potrzeb konkretnego pacjenta”⁵⁷. A zatem powołany w tym kontekście art. 45 Pr.farm. nie daje podstaw do przyjęcia, że lekarz przy określeniu sposobu dawkowania leku jest związany sposobem jego dawkowania zawartym w charakterystyce produktu leczniczego⁵⁸, gdyż zdarza się wielokrotnie, że istnieją rozbieżności między ChPL a aktualną wiedzą medyczną. Wynika to z faktu, iż pełny profil produktu leczniczego może być scharakteryzowany dopiero w praktyce klinicznej (wymaga się przeprowadzenia badań klinicznych III fazy); aktualizacja ChPL wymaga sporych nakładów finansowych po stronie podmiotu odpowiedzialnego (szczególnie dotyczy to pediatrii)⁵⁹; wskazanie

będą podpadały w całości pod formułę z art. 27 k.k. Zob. R. Kubiak, *Zbieg kontratywu dozwolonego eksperymentu z innymi okolicznościami wyłączającymi bezprawność*, „Państwo i Prawo” 2002, nr 11, s. 44–55.

⁵⁵ J. Kanturski, *Leczenie off-label: eksperyment medyczny czy stan wyższej konieczności?*, „Prokuratura i Prawo” 2012, nr 2, s. 95.

⁵⁶ E. Plebanek, *Odpowiedzialność karna lekarza za przestępstwa przeciwko życiu i zdrowiu w aspekcie leczenia za pomocą nierozpowszechnionych lub nowatorskich metod terapeutycznych*, „Prawo i Medycyna” 2010, nr 2, s. 57.

⁵⁷ Zob. wyrok SN z dnia 29 marca 2012 r., sygn. akt CSK 332/11.

⁵⁸ Zob. uchwała SN z dnia 26 października 2011 r., sygn. akt III CZP 58/11.

⁵⁹ Nawet 69% produktów leczniczych w pediatrii stosowanych jest jako *off-label*. Zob. European Union, *Study on off-label use of medicinal products in the European Union*, February 2017, s. 9–10. Zwrócono na to uwagę w preambule rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 Parlamentu i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii, Dz. U. L. 378 z 27.12.2006, s. 1 – pkt 2 „Same mechanizmy rynkowe okazały się niewystarczające do stymulacji odpowiednich badań, opracowywania i dopuszczania do obrotu produktów leczniczych dla populacji pediatrycznej”.

jest objęte okresem wyłączności⁶⁰, a system rejestracyjny działa ze znacznym opóźnieniem, ze względu na procedurę „wcześniejszego zatwierdzenia” zmian istotnych typu II w zakresie ChPL, która trwa 120 dni⁶¹.

Reasumując powyższe rozważania, należy stwierdzić, że aby móc uznać leczenie *off-label* za zgodne z przepisami prawa, musi ono spełniać łącznie trzy warunki⁶². Po pierwsze, lekarz musi działać zgodnie z najnowszymi informacjami medycznymi. Po drugie, z tego rodzaju leczenia będzie mógł skorzystać, dopiero gdy wykluczy możliwość stosowania produktu leczniczego zgodnie z ChPL. Po trzecie, każdorazowo pacjentowi lub jego ustawowemu przedstawicielowi należy udzielić przystępnej informacji o tego rodzaju leczeniu – jego wyborze, przewidywanych korzyściach i zagrożeniach (art. 31 u.z.l. w zw. z art. 9 u.p.p.⁶³) i uzyskać świadomą zgodę (art. 32 u.z.l.)⁶⁴. Zabieg medyczny wykonany bez zgody pacjenta jest czynnością bezprawną

⁶⁰ Zob. np. art. 8 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych, Dz. U. L 18 z 22.01.2000, s. 1 – „W przypadkach, gdy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do sierociego produktu leczniczego [...] Wspólnota i Państwa Członkowskie przez okres 10 lat nie przyjmą innego wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, nie wydadzą pozwolenia, ani nie przyjmą wniosku o przedłużenie istniejącego pozwolenia, dla tego samego wskazania terapeutycznego, w odniesieniu do podobnego produktu leczniczego”. Tym samym, na rynku europejskim mogą być obecne produkty lecznicze, które wprawdzie zawierają tę samą substancję czynną, jednakże dopuszczenie ich do obrotu nastąpiło ze względu na różne wskazania.

⁶¹ Zob. art. 10 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych, Dz. U. L 334 z 12.12.2008, s. 5.

⁶² J. Zajdel, *Stosowanie produktów leczniczych „off-label use” w populacji pediatrycznej – działanie na granicy ryzyka, czy dołożenie należytej staranności?*, „Przegląd Lekarski” 2011, nr 1, s. 33–39.

⁶³ Ustawa z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, Dz. U. 2019.1127 t.j.

⁶⁴ Zgoda będzie wadliwa, jeśli zostanie wyrażona pod wpływem manipulacji, nadmiernej zachęty lub presji. Sytuacją, która może wpłynąć na możliwość wyrażenia nieprzymuszonej decyzji o udziale w eksperymencie medycznym przez uczestnika będzie zjawisko określane w literaturze anglosaskiej terminem *therapeutic misconception*. Formuła ta opisuje błędne przekonanie uczestnika, iż „eksperyment medyczny jest jedną z form standardowej opieki medycznej, a jego jedynym celem jest poprawa zdrowia osób biorących w nim udział”. Zjawisko to jest szkodliwe dla zrozumienia przedmiotu eksperymentu medycznego, co jest kluczowe przy podejmowaniu autonomicznej decyzji. Pojawia się ono bardzo często przy okazji eksperymentów medycznych o charakterze leczniczym, gdy uczestnik mylnie postrzega lekarza jako tego, którego podstawowym obowiązkiem jest przede wszystkim działanie w najlepszym interesie chorych pacjentów. Nie zdaje on sobie sprawy, że tak naprawdę uczestniczy w badaniu, którego głównym celem jest zweryfikowanie postawionej wcześniej hipotezy badawczej w zakresie testowanego produktu leczniczego (wyrobu medycznego) lub zastosowanej po raz pierwszy nowatorskiej metody leczenia (procedury). Aby uniknąć nieporozumień w tym zakresie, lekarz–badacz powinien uczulić pacjenta–uczestnika, o tym, w jakiej roli zawodowej będzie występował (badacz–uczestnik, a nie: lekarz–pacjent). Po raz pierwszy zjawisko to opisali Paul Appelbaum i jego współpracownicy w 1982 r. Od tego czasu na stałe zagościło w społeczności bioetycznej. Zob. P. S. Appelbaum, L. H. Roth, C. Lidz (i in.), *False hopes and best data: Consent to research and the therapeutic misconception*, „The Hastings Center Report” 1987, vol. 17(2), s. 20–24; G. H. Henderson, L. R. Churchill, A. M. Davis (i in.), *Clinical Trials and Medical Care: Defining the Therapeutic Misconception*, „Plos Medicine”, 27 November 2007, vol. 4 (11); M. Czarowski, J. Różyńska, *Świadoma zgoda na udział w eksperymencie medycznym. Poradnik dla badacza*, Warszawa 2008, s. 54–55.

nawet wówczas, gdy wykonany jest zgodnie z zasadami wiedzy⁶⁵. Przy czym pojęcie bezprawności należy rozumieć szeroko jako nie tylko ustawodawstwo, ale również obowiązujące w społeczeństwie zasady współzycia społecznego; wśród nich mieści się przeprowadzanie zabiegów operacyjnych zgodnie ze sztuką lekarską i z najwyższą starannością wymaganą od profesjonalistów w zakresie medycyny⁶⁶. Z tego tytułu lekarz stosujący produkt leczniczy *off-label* może narażać się na odpowiedzialność cywilną w przypadku wystąpienia szkody u pacjenta⁶⁷.

W tym artykule zwrócono uwagę na wybrane aspekty związane z rodzajem leczenia oraz prawidłowym jego zakwalifikowaniem, w związku z pojawianiem się coraz to nowszych metod leczenia. Przeprowadzona analiza nie pozostawia żadnych wątpliwości, iż definicja, jak i regulacja eksperymentu leczniczego zawarta w u.z.l. wymaga gruntowego przebudowania, gdyż nie odpowiada na potrzeby pacjenta oraz nie pozwala wykorzystać możliwości, jakie stwarza współczesna medycyna.

Streszczenie

Celem tego opracowania było zbadanie nieco nieostrych pojęć, które istnieją między tym, co jest standardowym leczeniem a produktami leczniczymi do zastosowań pozarejestrycyjnych *off-label*, innowacyjną terapią i eksperymentem medycznym – w prawie karnym, cywilnym, medycznym i farmaceutycznym. Koncepty te stale pojawiają się w sferze regulacji zdrowotnych, ale wciąż brakuje skutecznych narzędzi, które w jasny i konsekwentny sposób rozwiąłyby wątpliwości co do kategoryzacji tego rodzaju działań. W dobie ogromnego postępu technologicznego coraz bardziej konieczna staje się rewizja dotychczasowych koncepcji, ze szczególnym naciskiem na innowacyjne leczenie. Jest to ważne, ponieważ takie działania są obecnie podejmowane przez lekarzy i naukowców z dużą dozą niepewności, ze względu na szereg ryzyk prawnych z tym związanych.

Słowa kluczowe: terapia uznana, produkty lecznicze pozarejestrycyjne, terapia innowacyjna, eksperyment medyczny

The path to established therapy – tools for distinguishing between treatments

Summary

The purpose of this study was to investigate the somewhat blurred concepts that exist between what constitutes as standard treatment and *off-label* medicinal products, innovative therapy and

⁶⁵ Zob. wyrok WSA w Warszawie z dnia 31 marca 2006 r., sygn. akt I ACa 973/05. Tezę tą należy uznać za trafną. Ma miejsce wtedy naruszenie praw pacjenta, co uzasadnia zadośćuczynienie za doznaną krzywdę, nawet gdy pacjent nie doznał żadnej szkody. Prawo chroni bowiem także integralność cielesną człowieka i nie pozwala, poza szczególnymi okolicznościami, na interwencję medyczną bez jego zgody. Działanie lekarza *lege artis* tego nie zmienia, nie może on woli chorego zastępować swoją decyzją. Zob. M. Nesterowicz, *Glosa do wyroku WSA z dnia 31 marca 2006 r.*, sygn. akt I ACa 973/2005, „Prawo Medyczne” 2012, nr 115.

⁶⁶ Zob. wyrok SN z dnia 10 lutego 2010 r., sygn. akt V CSK 287/09.

⁶⁷ W takim wypadku znajdzie tu zastosowanie reżim przewidziany w art. 415 k.c. lub art. 471 k.c. w zw. z art. 444–448 k.c. – ustawa z dnia 23 kwietnia 1964 r. – Kodeks cywilny, Dz. U. 2019.1145 t.j.

medical experiment – under criminal law, civil law, medical law and pharmaceutical law issues. These concepts are constantly appearing in the sphere of health regulations, but there is still a lack of tools that clearly and consistently dispel doubts about the categorisation of these activities. In an era of enormous technological advance, it becomes increasingly necessary to revise the prevailing concepts, with particular emphasis on innovative treatment. This is important because such actions are currently undertaken by physicians and scientists with a high degree of uncertainty, due to a number of legal risks associated with it.

Key words: established therapy, *off-label* medicinal products, innovative therapy, medical experiment