

Przegląd regulacji prawnych w USA dotyczących dostępu do terapii eksperymentalnych w ramach *expanded access* oraz *right to try*

Krzysztof Cholewa

W przeglądzie tym przedstawię ogólnie drogi dostępu do eksperymentalnych terapii – ze szczególnym uwzględnieniem substancji niezarejestrowanych – na gruncie federalnego prawa Stanów Zjednoczonych Ameryki. Możemy wyróżnić dwa główne sposoby, na które amerykański pacjent może ubiegać się o dostęp do takowych:

(1) Poszerzony dostęp (*expanded access*)¹ opisany w – The Code of Federal Regulations (CFR) title 21 chapter I subchapter D part 312 § 312.300-312.320.

(2) Prawo do spróbowania (*right to try*) opisane w – United States Code (USC) title 21 chapter 9 subchapter 5 part E § 360bbb-0a².

W dwóch pierwszych rozdziałach opiszę oba programy. Na koniec, porównam je poprzez przedstawienie istniejących między nimi różnic oraz rozważę, czy prawo do spróbowania, rozumiane tak jak w USC, rzeczywiście powinno w nazwie odwoływać się do pojęcia prawa.

1. Poszerzony dostęp

Omawiane jako pierwsze programy poszerzonego dostępu są podległe pod Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration dalej jako: FDA). W CFR podstawowa definicja określająca czym jest poszerzony dostęp brzmi:

Podsekcja [dotycząca poszerzonego dostępu] zawiera wymogi użycia innowacyjnych oraz już dopuszczonych leków, których dostępność jest ograniczona przez system oceny ryzyka i strategii jego łagodzenia (REMS), w sytuacjach, w których nadrzędnym celem jest diagnoza, monitorowanie albo leczenie choroby lub stanu pacjenta. Celem tej podsekcji jest ułatwienie dostępności takich leków pacjentom z poważnymi chorobami i/lub w poważnym stanie, gdy nie ma porównywalnych lub zadowalających alternatywnych metod leczenia, diagnozowania lub monitorowania stanu lub choroby pacjenta³.

¹ Tłumaczenie tego terminu przyjmuję za Dryla (2023).

² W tym miejscu warto zwrócić uwagę na jedną kwestię, którą w miarę możliwości będę w dalszych partiach pomijał. Federalne prawo do spróbowania jest znane pod nazwą Right to Try Act; jego treść znajduje się w dwóch różnych aktach prawnych (oprócz USC jeszcze w Federal Food, Drug, and Cosmetic Act w sekcji 561B). Jest to pewna zawilóść amerykańskiego systemu prawnego, w którym tożsame zapisy figurują w więcej niż jednym miejscu. Wszędzie tam, gdzie nie będzie to istotne dla przeglądu będę od tej sprawy abstrahował. Podstawą do omawiania prawa do spróbowania jest wskazany fragment USC.

³ CFR Title (dla dalszych przywołań zapisów prawnych będę pomijał określenie Title ograniczając się do podania jego numeru oraz paragrafu) 21 § 312.300 (a) “This subpart contains the requirements for the use of investigational new drugs and approved drugs where availability is limited by a risk evaluation and mitigation strategy (REMS) when the primary purpose is to diagnose, monitor, or treat a patient's disease or condition. The aim of this subpart is to facilitate the availability of such drugs to patients with serious diseases or conditions when there is no

Taka definicja nakłada dwa ograniczenia wyznaczające najbardziej ogólną naturę poszerzonego dostępu. Po pierwsze w ramach takich programów można stosować leki innowacyjne oraz takie, które zostały dopuszczone, ale ich dostępność została ograniczona ze względu na ryzykowność ich stosowania⁴. Jak się wydaje, najbardziej intuicyjne rozumienie pojęcia innowacyjności leku sprowadza się tutaj do tego, iż chodzi o substancje, które są w trakcie badań klinicznych⁵. Jednakże ograniczenie się do tych dwóch grup byłoby zbyt wąskim zawężeniem. W niemającym mocy prawnej, ale wydanym oficjalnie przez FDA akcie, zawierającym odpowiedzi na najczęściej pojawiające się względem programów poszerzonego dostępu pytania, mamy oprócz nich wyróżnione (1) leki które były dopuszczone, ale ze względów bezpieczeństwa zostały całkowicie wycofane (2) leki które nie są dopuszczone, ale są podobne do dopuszczonych, których z różnych względów brakuje na rynku (3) leki użyte w ramach programu poszerzonego dostępu z innych powodów⁶. Ostatnia z wyróżnionych kategorii w oryginale jest dokładnie tak samo niedookreślona. Co za tym idzie, wydaje się zasadne uznanie, że w programach poszerzonego dostępu zakres stosowalnych substancji jest dosyć szeroki, obejmując zarówno substancje niedopuszczone, jak i w jakiejś formie dopuszczone, ale niestanowiące standardowej metody terapeutycznej dla żadnego schorzenia⁷.

Drugie ograniczenie to stan w jakim znajdować się musi pacjent. Musi być to poważna lub zagrażająca życiu (nie wynika to z powyższego cytatu, ale z przywoływanych dalej warunków) choroba i/lub stan, wobec których alternatywne (standardowe) metody terapii są w jakimś rozumieniu niezadowalające. Prawodawca definiuje owe choroby/stany w poniższy sposób:

comparable or satisfactory alternative therapy to diagnose, monitor, or treat the patient's disease or condition.”. Wszystkie tłumaczenia przywoływanych fragmentów aktów prawnych moje – K.Ch.

⁴ Drugi z wymienionych rodzajów leków może sprawiać wrażenie dość niejasnego. Wydaje się, że prawodawca ma myśli sytuacje, w których dopuszczony lek, ze względu na ryzyko jego stosowania, zostaje obwarowany pewnymi warunkami, które muszą być spełnione, aby konkretny pacjent mógł być nim leczony. Nie jest jednak niemożliwa sytuacja, w której jakiś pacjent nie spełnia tych warunków, jednakże mógłby on odnieść korzyść wyłącznie z zastosowania tego leku – w tych sytuacjach dostęp do niego może być zrealizowany poprzez program poszerzonego dostępu. Zob. Q.A (2022): Q1.

⁵ W tym miejscu warto wtrącić jedną uwagę terminologiczną. Pojęcie „lek” stosuje w tekście zamiennie z terminem „substancja” wraz z dookreśleniem. Osobiście nie jestem przekonany do takiego rozwiązania terminologicznego. Preferuję nienazywanie lekiem substancji, która np. jest na samym początku badań I fazy, gdyż szansa, że rzeczywiście zostanie ona zarejestrowana i będzie powszechnie stosowana w sytuacji terapeutycznej jest bardzo niewielka (zob. np. Walker (2020): 2.). Jednakże ze względu na takie – bardzo szerokie – stosowanie pojęcia *drug* w przywoływanych aktach prawnych oraz innych wydawanych przez FDA, wprowadzanie jakiegokolwiek rozróżnienia wniosłoby pojęciowy nieporządek między przywoływanymi fragmentami a resztą tekstu.

⁶ Q&A (2022): Q1.

⁷ Zakresu tego nie powinno się też za nadto rozciągać, jak się wydaje nieuprawnione byłoby uznawanie jakiejś formy stosowania pozarejestacyjnego za element poszerzonego dostępu.

Bezpośrednio zagrażająca życiu choroba lub stan – stadium choroby w którym występuje rozsądne prawdopodobieństwo, iż śmierć nastąpi w przeciągu kilku miesięcy, lub w którym przedwczesna śmierć jest prawdopodobna bez wczesnego leczenia.

Poważna choroba lub stan – choroba lub stan związane z obciążeniem, które ma znaczący wpływ na codzienne funkcjonowanie. Krótkotrwały i samoograniczający się stan chorobowy zazwyczaj nie będzie wystarczający, ale nie musi być on nieodwracalny, o ile jest trwały lub nawracający. To czy choroba lub stan są poważne podlega ocenie klinicznej, opartej na zbadaniu jej wpływu na kwestie takie jak przetrwanie i codzienne funkcjonowanie, oraz prawdopodobieństwa, iż nieleczona choroba będzie postępować z mniej do bardziej poważnego stanu⁸.

Na ten moment możemy więc podsumować sprawę tak – programem poszerzonego dostępu możemy nazwać wyłącznie działanie terapeutyczne podejmowane przy użyciu niestandardowej (dla uproszczenia możemy też mówić o niedopuszczonej) substancji leczniczej, w stosunku do pacjenta/pacjentów w poważnym/zagrażającym życiu stanie/chorobie, względem, którego nieskuteczne byłoby zastosowanie innej (standardowej) formy terapii. Elementy te muszą zajść, abyśmy w ogóle mogli mówić o programie poszerzonego dostępu.

Rozumiane w powyższy sposób programy poszerzonego dostępu dzieli się na trzy rodzaje. Głównymi cechami je różnicującymi są: liczba pacjentów oraz stadium badań nad substancją, która ma być w ich ramach wykorzystana. Są to programy dla: (1) indywidualnego pacjenta, które trzeba dodatkowo podzielić na (1.1) przypadki standardowe (1.2) przypadki nagłe (2) średnich grup pacjentów (3) dużych grup pacjentów. W tym miejscu wypada wspomnieć o jeszcze jednym podziale, który krzyżuje się z powyższym. Każdy rodzaj poszerzonego dostępu może być rozpisany na dwa sposoby jako (A) protokół poszerzonego dostępu (B) poszerzony dostęp jako IND. Różnica między nimi przedstawia się tak: (A) – dana substancja jest w trakcie badań i protokół poszerzonego dostępu stanowi załącznik do zgłoszonego już wcześniej IND (wniosku o prowadzenie badań); (B) zgłoszenie poszerzonego dostępu jest całkowicie nowe (substancja nie jest w trakcie badań) lub niezależne od już

⁸ CFR 21 § 312.300 (b) “Immediately life-threatening disease or condition means a stage of disease in which there is reasonable likelihood that death will occur within a matter of months or in which premature death is likely without early treatment. Serious disease or condition means a disease or condition associated with morbidity that has substantial impact on day-to-day functioning. Short-lived and self-limiting morbidity will usually not be sufficient, but the morbidity need not be irreversible, provided it is persistent or recurrent. Whether a disease or condition is serious is a matter of clinical judgment, based on its impact on such factors as survival, day-to-day functioning, or the likelihood that the disease, if left untreated, will progress from a less severe condition to a more serious one.”

istniejących wniosków (podmiot zgłaszający badanie kliniczne i podmiot zgłaszający poszerzony dostęp nie są tożsame)⁹. Wprowadzenie tego rozróżnienia komplikuje w sposób znaczący sprawę, gdyż zamiast czterech lub trzech głównych rodzajów programów poszerzonego dostępu z, mamy ich aż osiem (1.1A), (1.1B), (1.2A), (1.2B), (2A), (2B), (3A), (3B). Drugie rozróżnienie ma przynajmniej jedną istotną konsekwencję praktyczną, o której warto tutaj wspomnieć. W odniesieniu do programów poszerzonego dostępu dla indywidualnych przypadków standardowych oraz średnich grup, jeśli poszerzony dostęp jest zgłaszany do FDA jako IND (1.1B; 2B), o ile zgłaszający nie zostanie powiadomiony wcześniej, rozpoczęcie leczenia odbywa się po okresie 30 dni. Jeśli te same programy byłyby zgłaszane jako protokół (1.1A; 2A), ograniczenie to nie obowiązuje (oczywiście o ile zgłoszenie spełnia wszelkie kryteria, a więc np. zgłaszający ma pozytywną opinię komisji, o czym więcej w dalszych partiach tekstu). Rozróżnienie to nie ma takiego wpływu na pozostałe programy, a więc indywidualne przypadki nagłe – w których co jasne 30 dniowego okresu oczekiwania nie ma – oraz duże grupy – w których niezależnie od tego czy jest to IND czy protokół 30 dniowy okres od wpłynięcia wniosku do startu rozpoczęcia programu obowiązuje¹⁰. W dalszych partiach przeglądu dla zachowania klarowności struktury nie będę odwoływał się do różnicy między programami poszerzonego dostępu w ramach IND oraz protokołu.

1.1 Ogólne kryteria dopuszczalności poszerzonego dostępu

Każdy z wymienionych powyżej rodzajów programów poszerzonego dostępu ma pewną charakterystykę i swoje dla siebie kryteria, które muszą być spełnione, aby jego przeprowadzenie było prawnie dopuszczalne. Istnieje jednak odrębna lista warunków, których zakres stosowalności jest ogólny, a więc każdy rodzaj poszerzonego dostępu musi go spełniać z samego faktu bycia właśnie takim programem.

FDA musi ustalić czy:

(1) Pacjent lub pacjenci mający zostać poddani leczeniu cierpią na poważną lub bezpośrednio zagrażającą ich życiu chorobę lub są w analogicznym stanie, oraz nie ma porównywalnych lub zadowalających alternatywnych terapii służących diagnozowaniu, monitorowaniu lub leczeniu stanu czy choroby pacjenta.

⁹ Q&A (2022) Q3-Q6.

¹⁰ Q&A (2022): Q.6.

- (2) Potencjalna korzyść pacjenta usprawiedliwia potencjalne ryzyko leczenia, które dodatkowo nie jest nierozsądne w kontekście leczonej choroby czy stanu.
- (3) Dostarczenie wnioskującemu innowacyjnego leku nie będzie kolidować z rozpoczęciem, prowadzeniem lub zakończeniem badań klinicznych, które mogłyby wspomóc dopuszczenie do obrotu leku wykorzystywanego w poszerzonym dostępie, ani w żaden inny sposób nie zagrozi jego potencjalnemu rozwojowi¹¹.

Pierwszy warunek dopuszczalności jest mówiąc w pewnym uproszczeniu powtórzeniem cechy definicyjnej, więc możemy go tutaj pominąć.¹² Drugi warunek to nałożenie na program poszerzonego dostępu – występującego szeroko w regulacjach dotyczących etyki terapeutycznej oraz badań naukowych – wymogu związanego z proporcjonalnością ryzyka i potencjalnych korzyści. Dokładne zbadanie i zrozumienie tego jak należy rozumieć ten warunek nie jest zadaniem łatwym i zdecydowanie wykracza poza ramy tego studium¹³. Warto jednakże zwrócić na niego uwagę o tyle, że to czy jest on spełniany (a więc czy dana substancja nie jest zbyt ryzykowna względem stanu pacjenta) jest ustalane przez FDA, a nie jest to decyzja samego pacjenta. Trzeci warunek jest dla dalszych rozważań bardzo istotny. To, że programy poszerzonego dostępu i im podobne są potencjalnie bardzo groźne dla prowadzenia badań klinicznych jest dobrze rozpoznany, gdyż w gruncie rzeczy dosyć oczywistym faktem. Pacjent, który znajduje się w stanie kwalifikującym go do udziału w programie poszerzonego dostępu, a więc nie mający przed sobą żadnej potencjalnie korzystnej terapii zarejestrowanej i mogący odnieść korzyść z przyjęcia jakiejś substancji niezarejestrowanej, stojący przed dylematem – albo udział w badaniu klinicznym z daną substancją, albo w programie poszerzonego dostępu tej substancji – z ogromną dozą prawdopodobieństwa wybrałby drugą opcję. Jest ona bowiem dla niego bardziej korzystna. Udział w programie poszerzonego dostępu jest pozostaniem w sytuacji terapeutycznej, co za tym idzie wszelakie działania podejmowane przez lekarzy będą podejmowane pierwotnie dla

¹¹ CFR 21 § 312. 305 (a) „FDA must determine that: (1) The patient or patients to be treated have a serious or immediately life-threatening disease or condition, and there is no comparable or satisfactory alternative therapy to diagnose, monitor, or treat the disease or condition; (2) The potential patient benefit justifies the potential risks of the treatment use and those potential risks are not unreasonable in the context of the disease or condition to be treated; and (3) Providing the investigational drug for the requested use will not interfere with the initiation, conduct, or completion of clinical investigations that could support marketing approval of the expanded access use or otherwise compromise the potential development of the expanded access use.”

¹² To co na pewno odróżnia ten warunek od wyeksplikowanego w definicji, to alternatywne zastosowanie pojęć poważnej i bezpośrednio zagrażającej życiu choroby/stanu. Definicja drugiego z tych terminów jest jednak przywołana w CFR jeszcze przed rozpisaniem zacytowanych teraz warunków, dlatego właśnie przywołałem ten termin w poprzedniej części i zastosowałem go przy podsumowaniu definicji.

¹³ Więcej zob. np. Emanuel, Wendler, Grady (2000): 2705-2706; Rid, Wendler (2010); Beauchamp, Childress (1996): 303-319.

jego medycznego dobra, a nie dla pozyskania uogólnialnej wiedzy¹⁴. Co więcej w sytuacji badawczej szansa na uzyskanie potencjalnie korzystnej substancji wynosić będzie maksymalnie 50% - gdy w danym badaniu występowałyby dwie grupy: badawcza (z daną substancją) i kontrolna (z placebo lub substancją dopuszczoną) – przy trzech grupach będzie to tylko 33%. Warunek (3) nie wprost wyraża ograniczenie, zakazując tym samym stawiania jakiegokolwiek pacjenta przed takim dylematem. W konsekwencji prawodawca nie dopuszcza tym samym do utrudnienia/unieemożliwienia wytworzenia pewnego dobra społecznego, jakim jest rzetelna wiedza, na podstawie której można wydać prawidłową decyzję o wprowadzeniu/niewprowadzeniu danego leku na rynek¹⁵. Ograniczenie to możemy przedstawić bardzo prosto – do programu poszerzonego dostępu może zakwalifikować się tylko taki pacjent, który nie może wziąć udziału w badaniu klinicznym. Warto zwrócić uwagę, iż nie w pełni ostre pojęcie „nie może” jest tutaj uzasadnione, musi bowiem objąć zarówno takich pacjentów, którzy nie spełniają warunków włączenia do badania, jak i takich, którzy je spełniają, ale prowadzone badanie jest dla nich niedostępne np. z powodu zbyt dużej odległości ośrodka prowadzącego¹⁶.

Warto w tym miejscu wspomnieć jeszcze o paru, nie wyrażanych przez prawodawcę wprost jako kryteria dopuszczalności, ale istotnych dla dalszych rozważań warunkach, które muszą być spełnione przez wszelkie programy poszerzonego dostępu.

Wniosek o poszerzony dostęp musi zawierać: (...)

Informacje farmakologiczne oraz toksykologiczne wystarczające do stwierdzenia, iż lek jest rozsądnie bezpieczny w zaproponowanej do poszerzonego dostępu dawce i okresie podawania (standardowo, informacje te byłyby wystarczające do zezwolenia na przeprowadzenie badań klinicznych leku w populacji o liczebności [analogicznej do] przewidywanej liczebności osób mających być poddanych leczeniu)¹⁷.

Przywołuję ten fragment, gdyż wydaje się, iż można z niego wnosić o warunku konieczności zakończenia badań I fazy substancji, która ma być podawana w ramach programu poszerzonego dostępu. Celem I fazy jest bowiem podstawowe ustalenie toksyczności,

¹⁴ Przyjmuje tu dystynkcję za Narodowa Komisja Ochrony Osób Uczestniczących w Badaniach Biomedycznych i Behawioralnych (2011); więcej o statusie innowacyjnych terapii w ramach tej dystynkcji zob. Galewicz (2023).

¹⁵ Zob. Dryla (2023).

¹⁶ Q&A (2022): Q.17; Q. 28.

¹⁷ CFR 21 § 312. 305 (b) (2) (vii) “Pharmacology and toxicology information adequate to conclude that the drug is reasonably safe at the dose and duration proposed for expanded access use (ordinarily, information that would be adequate to permit clinical testing of the drug in a population of the size expected to be treated)”.

bezpieczeństwa stosowania, i co za tym idzie dopuszczalnego dawkowania¹⁸. Wydaje się, że o produkcie, który nie przeszedł jeszcze I fazy nie można przedstawić informacji wystarczających do stwierdzenia, iż lek jest rozsądnie bezpieczny w danej dawce, co za tym idzie nie można przedstawić kompletnego wniosku o przeprowadzenie poszerzonego dostępu z jego użyciem.

We wszystkich rodzajach poszerzonego dostępu badacze są odpowiedzialni za:
informowanie sponsora o niepożądanych skutkach użycia leku, zapewnianie zachodzenia warunków świadomej zgody (...) pozyskanie opinii IRB dotyczącej poszerzonego dostępu (...).

W powyższym fragmencie znajdują się trzy kolejne istotne dla dalszych rozważań warunki dopuszczalności programu poszerzonego dostępu. Osoby prowadzące program poszerzonego dostępu muszą (i) informować podmiot składający wniosek o poszerzony dostęp o niepożądanych skutkach użycia leku. Ten wymóg jest nieco zawity, gdyż, używając nomenklatury prawodawcy, badacz może być też sponsorem. To co jest jednak najistotniejsze, to to, że niezależnie od tego kto jest sponsorem, ciąży na nim obowiązek przekazywania pewnych informacji dotyczących niepożądanych skutków użycia leku do FDA¹⁹ (ii) uzyskać świadomą zgodę pacjenta (iii) pozyskać pozytywną opinię IRB, czyli mówiąc nomenklaturą używaną w polskim dyskursie – komisji bioetycznej.

1.2 Poszerzony dostęp dla indywidualnych pacjentów – charakterystyka

Jak wspomniałem każdy z programów poszerzonego dostępu musi spełnić opisane powyżej warunki, ale ma też cechy wyróżniające, w których zawierają się również pewne dodatkowe obostrzenia. W przypadku poszerzonego dostępu dla indywidualnych pacjentów prezentują się one tak:

(1) Lekarz musi ustalić, iż prawdopodobne ryzyko użycia innowacyjnego leku, jest nie większe niż prawdopodobne ryzyko wynikłe z choroby lub stanu pacjenta.
Oraz

¹⁸ Szewczyk (2009): 69.

¹⁹ zob. CFR 21: § 312.305 (c) (5); § 312.310 (c) (2); § 312.32 (c) (1) (i). Przekazywane do FDA informacje o skutkach ubocznych substancji podawanej w ramach poszerzonego dostępu, teoretycznie mogą stanowić podstawę do zatrzymania prac nad lekiem czy nawet niezarejestrowania go. W praktyce jednak jest to sytuacja niezwykle mało prawdopodobna – zob Jarrow (2017): 178; Q&A (2022) Q.29-30.

(2) FDA musi ustalić, że pacjent nie może dostać dostępu do leku w ramach innego IND lub protokołu²⁰.

Warunek pierwszy wydaje się być swego rodzaju uściśleniem warunku drugiego z listy ogólnie obowiązujących. Trudno bowiem mówić, iż ryzyko podania substancji przewyższające ryzyko wynikłe z choroby, jest rozsądne ze względu na daną chorobę. Warunek drugi na pierwszy rzut oka wydaje się dosyć niejasny. Aby nie odczytywać go w sposób nieżyczliwy, można potraktować go, po pierwsze jako doszczegółowienie warunku trzeciego z listy ogólnej (pacjent mogący się zakwalifikować do badania klinicznego mógłby dostać lek w ramach innego IND), po drugie zaś jako wskazanie na wyjątkowość poszerzonego dostępu dla indywidualnego pacjenta. Zakładając bowiem, że pacjent nie może brać udziału w badaniu klinicznym, ale może wziąć udział w innym – obejmującym więcej pacjentów – programie poszerzonego dostępu, FDA nie powinno zezwolić na indywidualny dostęp, a przekierować pacjenta do już istniejącego, szerszego programu używającego danej substancji.

Jak wskazałem w ogólnej typologii, poszerzony dostęp dla indywidualnych pacjentów może również występować w przypadkach nagłych, jest to opcja wyróżniona specjalnie dla sytuacji, w których podanie substancji niezarejestrowanej musi odbyć się szybko. Ten rodzaj poszerzonego dostępu zmienia bardzo dużo względem pozostałych. Po pierwsze może odbyć się bez pisemnego wniosku do FDA, a zostać zatwierdzony np. w rozmowie telefonicznej przez urzędnika opiniującego, po przedstawieniu mu przez lekarza prowadzącego, informacji w jaki sposób dane zastosowanie będzie wypełniać wymogi. Pisemny wniosek musi być dostarczony do 15 dni po takim zatwierdzeniu²¹. Po drugie, w przypadkach nagłych program poszerzonego dostępu jest zwolniony z obowiązku uzyskania pozytywnej opinii od IRB przed rozpoczęciem terapii. Co jednak ważne, nie znaczy to wcale, że poszerzony dostęp w nagłych wypadkach jest całkowicie wyjęty spod kontroli IRB, każde tego typu użycie bowiem, musi być przesłane do tego organu w ciągu 5 dni od rozpoczęcia terapii. Co za tym idzie, nawet w przypadkach tego typu, na prowadzenie terapii w ramach poszerzonego dostępu zgodzić się musi urzędnik opiniujący, oraz informacja o prowadzeniu musi być przedstawiona do IRB, które *post factum* też wydaje opinie na temat użycia²².

²⁰ CFR 21 § 312. 310 (a) “(1) The physician must determine that the probable risk to the person from the investigational drug is not greater than the probable risk from the disease or condition; and (2) FDA must determine that the patient cannot obtain the drug under another IND or protocol.”

²¹ CFR 21 § 312. 315 (d).

²² Q&A Q.9.

1.3. Poszerzony dostęp dla średnich grup pacjentów – charakterystyka

Programy poszerzonego dostępu dla średnich grup pacjentów poza spełnieniem cech definicyjnych oraz ogólnych kryteriów obłożone są poniższymi warunkami.

(1) Istnieje na tyle dużo danych wskazujących, iż lek jest bezpieczny w dawce i czasie podawania proponowanym w poszerzonym dostępie, aby uzasadnić badania kliniczne z udziałem grupy ludzi podobnej wielkości, co prognozowana liczba pacjentów mających przyjmować lek w ramach poszerzonego dostępu.

Oraz.

(2) Istnieją przynajmniej wstępne dane kliniczne lub wiarygodne efekty farmakologiczne wskazujące na skuteczność leku, sprawiające, że rozsądną terapeutyczną opcją jest zastosowanie poszerzonego dostępu na przewidywanej grupie pacjentów²³.

Oba warunki odwołują się do uzyskanych na wcześniejszych etapach badań danych. Wzmacniają one jak się wydaje ogólne reguły zakazu stosowania substancji, nad którymi nie ukończono badań fazy I oraz odpowiedniej relacji ryzyka-korzyści. Warunki te poprzez swego rodzaju dookreślenie ogólnie obowiązujących, mają na celu głównie wskazanie na fakt, iż w przypadku stosowania niezarejestrowanych substancji u grup pacjentów, wymagana jest pewna stosunkowo solidna baza świadectw, świadczących za tezę, iż dane substancje mogą być użyte i dają rozsądną szansę na efekt terapeutyczny. Co istotne prawodawca amerykański nie określa w żaden liczbowy sposób tego, o jakich grupach mówimy w przypadku tego typu programów poszerzonego dostępu, a używa jedynie bardzo nieostrego pojęcia grupy mniejszej niż występująca zazwyczaj w ostatnim, a więc najszerszym, rodzaju. Wydaje się, że nieostrości tego odróżnienia nie sposób wyeliminować, gdyż jak twierdzi samo FDA, możliwa jest sytuacja, w której potencjalna grupa pacjentów byłaby bardzo duża, i być może nawet przewyższała typową grupę najszerzego poszerzonego dostępu, ale pozostawała w ramach typu dla średnich grup. Będzie tak wtedy, jeśli nad daną substancją nie trwają aktualnie badania kliniczne, a producent nie stara się uzyskać dla niej statusu zarejestrowanej²⁴. Dla przykładu jeśli poszerzony dostęp dotyczyłby substancji, która kiedyś była zarejestrowana, ale rejestracja ta została cofnięta, i w ramach programu poszerzonego dostępu miałyby dostawać ją grupa

²³ CFR 21 § 312. 315 (b) “(1) There is enough evidence that the drug is safe at the dose and duration proposed for expanded access use to justify a clinical trial of the drug in the approximate number of patients expected to receive the drug under expanded access; and (2) There is at least preliminary clinical evidence of effectiveness of the drug, or of a plausible pharmacologic effect of the drug to make expanded access use a reasonable therapeutic option in the anticipated patient population.”.

²⁴ Q&A (2022): Q.22

pacjentów, to niezależnie od jej liczności będzie to realizowane poprzez opisywany w tym podrozdziale typ.

1.4. Poszerzony dostęp dla dużych grup pacjentów (lecnicze IND/lecniczy protokół) – charakterystyka

Programy poszerzonego dostępu w ramach ostatniego rodzaju mają co do zasady dotyczyć największych grup pacjentów i być szerokim sposobem udostępniania substancji niezarejestrowanych. Spośród trzech omawianych powyżej, ten rodzaj ma zdecydowanie najszerszą listę charakterystycznych dla siebie warunków dopuszczalności i przynajmniej części z nich nie można potraktować jako powtórzenie czy dookreślenie warunków ogólnych.

(1) Status badań

(i) Lek jest badany w kontrolowanym badaniu klinicznych, w ramach IND zaprojektowanego w celu uzyskania zezwolenia na dopuszczenie go [leku mającego być przedmiotem poszerzonego dostępu] na rynek.

Albo

(ii) Wszystkie badania kliniczne nad lekiem zostały ukończone

(2) Status dopuszczenia do obrotu.

Sponsor aktywnie i z należytą starannością zabiega o zgodę na dopuszczenie na rynek leku, który ma być użyty w ramach poszerzonego dostępu.

(3) Dane

(i) Jeśli poszerzony dostęp dotyczy poważnej choroby/stanu – istnieje wystarczająca ilość danych klinicznych o bezpieczeństwie i efektywności, aby wesprzeć możliwość skorzystania z poszerzonego dostępu. Tego typu dane zazwyczaj będą pochodzić z 3 fazy badań, ale mogą być to przekonujące dane pochodzące z zakończonej fazy 2.

Albo

(ii) Jeśli poszerzony dostęp dotyczy choroby/stanu bezpośrednio zagrażających życiu – dostępne dane naukowe wzięte w całości, dostarczają rozsądnej podstawy, do wnioskowania, iż innowacyjny lek może być efektywny i poszerzony dostęp nie wystawi pacjentów na nierozsądne i znaczące ryzyko choroby lub urazu. Tego typu dane zazwyczaj będą pochodzić z badań klinicznych fazy 2 bądź 3, ale mogą być oparte na bardziej wstępnych przesłankach klinicznych²⁵.

²⁵ CFR 21 § 312.320 (a) “(1) Trial status. (i) The drug is being investigated in a controlled clinical trial under an IND designed to support a marketing application for the expanded access use, or (ii) All clinical trials of the drug have been completed; and (2) Marketing status. The sponsor is actively pursuing marketing approval of the drug for the expanded access use with due diligence; and (3) Evidence. (i) When the expanded access use is for a serious disease or condition, there is sufficient clinical evidence of safety and effectiveness to support the

Pierwszy warunek alternatywnie wyraża, iż aby móc prowadzić najszerszy program poszerzonego dostępu lek musi albo być w trakcie badań, albo badania muszą już być skończone. Drugie kryterium możemy traktować jako doszczegółowienie pierwszego. Sponsor, który nie prowadziłby badań nad substancją lub nie dopełniał reszty formalności już po tym, gdy badania III fazy zostały zakończone, na pewno by go nie spełniał. Dwa pierwsze warunki mają ciekawą konsekwencję, o której wspominałem już wcześniej, tak samo jak niezależnie od tego jak duża jest grupa potencjalnych pacjentów, ale sponsor nie zabiega o rejestrację to program poszerzonego dostępu jest realizowany jako dla średniej grupy, tak i niezależnie od tego jak mała byłaby grupa osób mających brać udział w programie, ale spełniałby on warunek (1)(ii) oraz (2), czyli program poszerzonego dostępu stanowi pomost między końcem badań, a formalnym zarejestrowaniem leku, wtedy program ten zawsze będzie realizowany jako dla dużej grupy²⁶. Warunek trzeci jest alternatywny i oparty na wspomnianej dystynkcji na poważne i zagrażające życiu choroby/stany. Sam warunek możemy potraktować jako uszczegółowienie ogólnych warunków dotyczących ryzyka i danych dotyczących bezpieczeństwa. W porównaniu do poprzednich uszczegółowień te są stosunkowo konkretne, wskazując, iż jeśli program poszerzonego dostępu dla szerokiej grupy pacjentów dotyczy poważnej choroby/stanu, to wymagane jest skończenie przez daną substancję minimum II fazy badań. W przypadku chorób/stanów bezpośrednio zagrażających życiu, wymaganie to nie jest tak ścisłe, ale wydaje się, iż można założyć, że ukończenie II fazy jest znacząco zalecane.

2. Prawo do spróbowania

Drugim sposobem, na który amerykański pacjent może ubiegać się o dostęp do substancji niezarejestrowanych jest prawo do spróbowania. Omawianie historii tego pojęcia oraz ruchu na rzecz jego wprowadzenia nie jest tutaj potrzebne, warto jednak zwrócić uwagę, iż początkowo wszelakie prawodawstwo mogące się zaliczyć do tego sposobu było z poziomu stanowego. Od roku 2018 procedura powszechnie nazywana prawem do spróbowania jest elementem prawa federalnego, i to wyłącznie te zapisy tutaj omówię. Fragment USC, w którym opisana jest ta ścieżka dostępu jest krótszy niż referowany wcześniej zapis z CFR dotyczący poszerzonego dostępu, wydaje się jednak przy tym nieco mniej klarowny. W tej części

expanded access use. Such evidence would ordinarily consist of data from phase 3 trials, but could consist of compelling data from completed phase 2 trials; or (ii) When the expanded access use is for an immediately life-threatening disease or condition, the available scientific evidence, taken as a whole, provides a reasonable basis to conclude that the investigational drug may be effective for the expanded access use and would not expose patients to an unreasonable and significant risk of illness or injury. This evidence would ordinarily consist of clinical data from phase 3 or phase 2 trials, but could be based on more preliminary clinical evidence.”

²⁶ Q&A (2022): Q.22.

wyłącznie omówię najważniejsze zapisy z USC, porównaniem obu ścieżek dostępu zajmę się w kolejnej.

Oficjalny tytuł paragrafu opisującego prawo do spróbowania brzmi „Innowacyjne leki do stosowania u kwalifikujących się pacjentów” jako pierwszy i objętościowo bardzo znaczący element mamy przedstawione definicje pojęć „kwalifikującego się pacjenta” oraz „kwalifikującego się leku innowacyjnego”, przywołajmy te definicje w całości,

- (1) Termin „kwalifikujący się pacjent” oznacza pacjenta, który
 - (A) Ma zdiagnozowaną zagrażającą życiu chorobę lub analogiczny stan (zdefiniowane tak jak w paragrafie 312.81 części 21 CFR).
 - (B) Wyczerpał dopuszczone opcje lecznicze i nie może zostać włączony do badania klinicznego nad kwalifikującym się lekiem innowacyjnym – co zostaje potwierdzone przez lekarza, który
 - (i) Ma pozytywną opinię w organizacji lub komisji rejestracyjnej.
 - (ii) Nie będzie bezpośrednio wynagrodzony przez firmę produkującą lek za wydanie takiego oświadczenia
 - (C) Dostarczył leczącemu go lekarzowi, pisemną świadomą zgodę dotyczącą użycia kwalifikującego się leku innowacyjnego lub – w uzasadnionych przypadkach – którego prawny przedstawiciel dostarczył taką zgodę.
- (2) Termin „kwalifikujący się lek innowacyjny” oznacza lek innowacyjny (tak jak termin ten używany jest w paragrafie 360bbb niniejszej części)
 - (A) Nad którym badania kliniczne fazy 1 zostały zakończone
 - (B) Który nie został dopuszczony lub zarejestrowany do jakiegokolwiek użytku na podstawie paragrafu 355 niniejszej części lub paragrafu 351 Public Health Service Act [dalej PHSA – K.Ch.].
 - (C)
 - i. dla którego złożono wniosek na podstawie paragrafu 355 (b) niniejszej części lub paragrafu 351(a) PHSA. Lub
 - ii. który jest w trakcie badań klinicznych, które
 - (I) Wykonywane są w celu ustanowienia podstawy oświadczenia skuteczności i wsparcia dopuszczenia lub zarejestrowania, na podstawie paragrafu 355 niniejszej części lub paragrafu 351 PHSA.
 - (II) Jest przedmiotem aktywnego wniosku o dopuszczenie nowego innowacyjnego leku na podstawie paragrafu 351 (i) niniejszej części lub paragrafu 351(a)(3) PHSA.

(D)Aktywny rozwój lub produkcja trwa, i nie została zatrzymana przez producenta, lub w ramach wstrzymania klinicznego na podstawie paragrafu 355(i) niniejszej części²⁷.

Powyższy fragment nakłada ograniczenia, które muszą być spełnione, aby użycie substancji w ramach prawa do spróbowania było prawnie dopuszczalne. Wiele z nich jest tożsame do warunków omawianych w poprzedniej części, a więc tych, które musiały spełniać programy poszerzonego dostępu. Podsumujmy na początek jakie substancje mogą być zastosowane w ramach prawa do spróbowania. Wydaje się, że w skrócie są to substancje niezarejestrowane, które: (A) przeszły badania I fazy oraz (B) albo są w trakcie badań klinicznych prowadzonych w celu zdobycia danych potrzebnych do zarejestrowania, albo są już po badaniach, ale jeszcze przed zarejestrowaniem²⁸.

Pacjent, aby móc skorzystać z terapii w ramach prawa do spróbowania musi spełniać cztery warunki: (1) cierpieć na chorobę zagrażającą życiu (2) wykorzystać wszelkie opcje dopuszczonych terapii (3) nie móc wziąć udziału w badaniu klinicznym nad daną substancją (4) udzielić świadomej zgody. Warunek (1) w zapisie odwołuje się do fragmentu CFR w

²⁷ USC 21 § 360bbb–0a (a) “(1) the term “eligible patient” means a patient— (A) who has been diagnosed with a lifethreatening disease or condition (as defined in section 312.81 of title 21, Code of Federal Regulations (or any successor regulations)); (B) who has exhausted approved treatment options and is unable to participate in a clinical trial involving the eligible investigational drug, as certified by a physician, who— (i) is in good standing with the physician’s licensing organization or board; and (ii) will not be compensated directly by the manufacturer for so certifying; and (C) who has provided to the treating physician written informed consent regarding the eligible investigational drug, or, as applicable, on whose behalf a legally authorized representative of the patient has provided such consent; (2) the term “eligible investigational drug” means an investigational drug (as such term is used in section 360bbb of this title)— (A) for which a Phase 1 clinical trial has been completed; (B) that has not been approved or licensed for any use under section 355 of this title or section 351 of the Public Health Service Act [42 U.S.C. 262]; (C)(i) for which an application has been filed under section 355(b) of this title or section 351(a) of the Public Health Service Act [42 U.S.C. 262(a)]; or (ii) that is under investigation in a clinical trial that— (I) is intended to form the primary basis of a claim of effectiveness in support of approval or licensure under section 355 of this title or section 351 of the Public Health Service Act [42 U.S.C. 262]; and (II) is the subject of an active investigational new drug application under section 355(i) of this title or section 351(a)(3) of the Public Health Service Act [42 U.S.C. 262(a)(3)], as applicable; and (D) the active development or production of which is ongoing and has not been discontinued by the manufacturer or placed on clinical hold under section 355(i) of this title” – Public Health Service Act (PHSA) stanowi element USC (część 42; rozdział 6(a) jednakże numeracja sekcji/paragrafów w ramach samego PHSA oraz rozdziału 6A części 42 USC jest znacząco odmienna. Jest to zawilość prawna stosunkowo nieistotna dla omawianego tematu, może więc zostać pominięta.

²⁸ Opinię niezgodną z takim odczytaniem przedstawiają Agarwal, Saltz (2020): 341-342. Twierdzą oni bowiem, iż w przypadku prawa do spróbowania substancja musi być w trakcie badań II bądź III fazy, wykluczając więc użycie substancji, które znajdują się w „luce” między zakończeniem badań, a rejestracją. Stanowisko to wydaje się jednak błędne. Zapis (2) (C) z przywołanego fragmentu definicyjnego jest w sposób ewidentny alternatywny. Tak jak fragment (ii) rzeczywiście dookreśla kwestię prowadzonych aktualnie badań, tak (i) mówi tylko o złożeniu wniosku o rejestrację zgodnego z dwoma zapisami. Oba te zapisy mówią o standardowych wnioskach o dopuszczenie, w obu wspomina się też o przedstawieniu danych np. o bezpieczeństwie i skuteczności danej substancji (zob. USC 21 §355 (b)(1)(A)(i); USC 42 §262 (a)(C)(i)(I) [ten sam zapis co drugi z przywołanych - PHSA sec. 351 (a)(C)(i)(I)], a więc pochodzących z już przeprowadzonych badań. Za poglądem, iż substancja może być już po zakończeniu badań przemawia też krótka odpowiedź na pytanie o kwalifikowalne substancje na stronie powiązanej z Goldwater Institute, instytucją mającą wpływ na wprowadzenie do amerykańskiego systemu prawa do spróbowania. Zob. <https://righttotry.org/rtt-faq/> [dostęp 20.03.2024]

którym – przedstawiając w skrócie – definiuje się chorobę zagrażającą życiu jako taką której nieprzerwany rozwój stwarza wysokie prawdopodobieństwo śmierci, oraz względem której, uznanie przeżycia za punkt końcowy badania klinicznego jest zasadne²⁹. Warunek (2) jest sformułowany nie do końca jasno, wydaje się jednak, że używając słowa wyczerpać (*exhausted*) prawodawca nakłada obowiązek, aby pacjent przed zastosowaniem substancji niezarejestrowanej spróbował wykorzystać wszystkie już dopuszczone terapie, i co za tym idzie upewnić się ponad wszelką wątpliwość, że żadna z nich nie jest skuteczna³⁰. Warunki (3) i (4) możemy potraktować jako stosunkowo jasne, nie wymagające dalszych wyjaśnień ponad te które zostały już poczynione we wcześniejszych partiach przeglądu.

Po wymienieniu warunków jakie muszą spełniać pacjenci i substancje, aby zastosowanie w ramach prawa do spróbowania było prawnie dopuszczalne warto jeszcze dla dopełnienia obrazu tej drogi dostępu, wspomnieć o wymogach informowania, oraz kwestiach obligatoryjności i odpowiedzialności ciążyącej na podmiotach innych niż pacjent.

- (..) sekretarz nie może użyć wyników klinicznych, powstałych podczas użycia kwalifikującego się innowacyjnego leku zgodnie z niniejszym paragrafem, aby opóźnić lub wpłynąć negatywnie na opinię lub dopuszczenie tego leku na podstawie paragrafu 355 niniejszej części lub paragrafu 351 PHSA. Chyba, że
- (A) Sekretarz ustali (...) iż użycie wyników klinicznych jest krytyczne dla ustalenia bezpieczeństwa kwalifikującego się leku innowacyjnego
- (B) Sponsor wnioskuję o użycie tych wyników³¹

Powyższy zapis mimo swojej enigmatyczności jest dosyć istotny, gdyż stwierdza się w nim, że na udostępnienie pacjentowi niezarejestrowanej substancji w ramach prawa do spróbowania, jest nałożony pewien obowiązek zbierania informacji klinicznych³², które to informacje w pewnych wyjątkowych sytuacjach (gdy uznane zostaną za krytyczne, co zostanie uzasadnione na piśmie) mogą być użyte jako podstawa do wstrzymania prac czy niezarejestrowania danej substancji.

²⁹ CFR 21 § 312.81 (a).

³⁰ Takie odczytanie proponują Agarwal, Saltz (2020): 340-341.

³¹ USC 21 § 360bbb–0a (c) (1) „the Secretary may not use a clinical outcome associated with the use of an eligible investigational drug pursuant to this section to delay or adversely affect the review or approval of such drug under section 355 of this title or section 351 of the Public Health Service Act [42 U.S.C. 262] unless— (A) the Secretary makes a determination, in accordance with paragraph (2), that use of such clinical outcome is critical to determining the safety of the eligible investigational drug; or (B) the sponsor requests use of such outcomes”

³² Wniosek ten jest wzmocniany przez zapis z USC 21 § 360bbb–0a (d) (I), w którym mówi się o obowiązku przedstawiania przez producenta raportu rocznego zawierającego informację o: liczbie dawek i pacjentów, charakterystyce zastosowań oraz poważnych skutkach ubocznych.

- (1) Domniemane działania lub zaniechania – W odniesieniu do wszystkich domniemanych działań lub zaniechań dotyczących dostarczenia kwalifikującego się leku, kwalifikującemu się pacjentowi na podstawie i w zgodzie z [powyższym paragrafem] żadną odpowiedzialnością za skutki działania nie jest obciążony
 - (A) Sponsor lub producent
 - (B) Osoba przepisująca, wydająca, ani żaden indywidualny podmiot (inny niż sponsor lub producent) chyba że dane działanie stanowi nieumyślne lub świadome przewinienie, rażące zaniedbanie, lub intencjonalne zadziałanie wbrew jakiegokolwiek prawu stanowemu
- (2) Decyzja o nieudzieleniu leku – żadna odpowiedzialność nie ciąży na sponsorze, producencie, osobie przepisującej, wydającej ani żadnym innym indywidualnym podmiocie, za ich decyzje o niezapewnieniu dostępu do kwalifikującego się leku innowacyjnego na podstawie [powyższego paragrafu]³³.

Powyższy fragment może wydawać się na pierwszy rzut oka dosyć zawiły, wydaje się jednak, że wyraża on dwa proste twierdzenia. Po pierwsze – o ile spełnione są wszystkie warunki prawnej dopuszczalności prawa do spróbowania, to co do zasady producent nigdy, zaś wszystkie inne osoby związane z konkretnym udostępnieniem pacjentowi danej substancji prawie nigdy, nie mogą być pociągnięci do jakiegokolwiek odpowiedzialności prawnej za wszelakie (a więc w domyśle również bardzo drastyczne) skutki jej zastosowania. Po drugie – nawet mimo spełnienia wszystkich warunków zarówno przez pacjenta jak i przez substancję, na nikim nie ciąży obowiązek jakiegokolwiek pomocy w jej udostępnieniu. Mówiąc inaczej zarówno pacjent jak i lek mogą teoretycznie kwalifikować się do prawa do spróbowania, ale jeśli pacjent nie znajdzie lekarza, który będzie chciał mu ją podawać oraz nie przekona producenta do udostępnienia, to dana substancja nie zostanie mu przekazana i nikt nie będzie przez to łamał swoich prawnych obowiązków. Co za tym idzie, nie może być mowy o

³³ USC 21 “Statutory Notes and Related Subsidiaries” do § 360bbb–0a „, (1) ALLEGED ACTS OR OMISSIONS.—With respect to any alleged act or omission with respect to an eligible investigational drug provided to an eligible patient pursuant to section 561B of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [21 U.S.C. 360bbb–0a] and in compliance with such section, no liability in a cause of action shall lie against— “(A) a sponsor or manufacturer; or “(B) a prescriber, dispenser, or other individual entity (other than a sponsor or manufacturer), unless the relevant conduct constitutes reckless or willful misconduct, gross negligence, or an intentional tort under any applicable State law. “(2) DETERMINATION NOT TO PROVIDE DRUG.—No liability shall lie against a sponsor manufacturer, prescriber, dispenser or other individual entity for its determination not to provide access to an eligible investigational drug under section 561B of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.”. Fragment stanowi dodatek wyjaśniający i jest przedstawiony już po zakończeniu paragrafu stąd zamieniam wszelkie zapisy numeryczne paragrafu na określenie [powyższy paragraf]. W sprawie zmienności USC 21 § 360bbb–0a z Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. 561B zob. przypis 2.

pociągnięciu kogokolwiek do odpowiedzialności karnej za odmówienie prowadzenia terapii czy udostępniania substancji.

3. Porównanie obu dróg

Warto w tym miejscu spróbować podsumować powyższe informacje, poprzez zbiorcze porównanie obu dróg dostępu do substancji niezarejestrowanych. Na pierwszy rzut oka może wydawać się, iż poszerzony dostęp oraz prawo do spróbowania to sposoby bardzo podobne, jednakże dokładne ich przedstawienie ujawnia parę dosyć znaczących różnic. Możliwie proste zobrazowanie tego co dzieli i łączy obie te drogi przedstawiam w poniższej tabeli, w której upraszczam poszerzony dostęp nie wprowadzając podziału na poszczególne podtypy, i co za tym idzie pomijając pewne charakterystyczne dla nich warunki. Znakiem ✓ oznaczam warunki, które muszą być spełnione (niekoniecznie łącznie, niektóre z wierszy alternatywnie) znakiem X takie które nie muszą (mówiąc inaczej ich spełnienie nie jest potrzebne dla dopuszczalności użycia), przekreśleniem całej komórki natomiast warunki, które nie występują w akcie, ale których spełnienie wyklucza użycie substancji w ramach danej drogi dostępu.

Warunek \ Program	Poszerzony dostęp	Prawo do spróbowania
Poważna choroba/stan	✓	
Zagrażająca życiu choroba/stan	✓	✓
Brak alternatywnych form leczenia	✓	✓
Świadoma zgoda	✓	✓
Niemożliwość udziału w badaniu klinicznym	✓	✓
Ukończenie fazy I	✓	✓
Substancja niedopuszczona (w trakcie badań/ przed rejestracją)	✓	✓
Substancja kiedyś dopuszczona (wycofana/ uznana za niestandardową)	✓	

Zadowalająca relacja ryzyka-korzyści	✓	X
Pozytywna opinia IRB	✓	X
Zgoda FDA	✓	X

Powyższa tabela może być pomocna dla szybkiego przeglądu różnic, jednakże wymaga ona wyjaśnienia oraz dopowiedzenia kilku kwestii w niej pominiętych. Zacząć należy od najbardziej ewidentnych różnic, które oznaczyłem w trzech ostatnich wierszach. Jest to grupa bardzo powiązanych ze sobą kwestii, które wyznaczają najbardziej widoczną istotną różnicę między tymi formami dostępu, a którą w skrócie można opisać tak – poszerzony dostęp jest programem kontrolowanym silnie przez FDA i przez IRB. Jakakolwiek kontrola nad prawem do spróbowania jest zdecydowanie mniejsza. W przypadku prawa do spróbowania o tym czy dana substancja może być sensownie zastosowana w przypadku pacjenta, decyduje sam pacjent, lekarz oraz producent. W skrócie, jeśli tylko pacjent spełni nakładane na niego warunki, znajdzie lekarza chcącego mu podać daną substancję oraz namówi producenta, możliwe jest zastosowanie w zasadzie dowolnej substancji jeszcze niezarejestrowanej, która ukończyła I fazę badań. IRB ani FDA nie mają w ramach tego sposobu żadnej możliwości zatrzymania tego typu użycia, niezależnie od, tego jak przedstawia się relacja ryzyka-korzyści. Doprowadzając nieco do absurdu, nawet gdy nie ma żadnych przesłanek za tym, że potencjalna korzyść z zastosowania danej substancji w ogóle jest możliwa, w ramach prawa do spróbowania użycie takie może być jak najbardziej dopuszczalne. Sytuacja ta może się wydawać kuriozalna, ale biorąc pod uwagę fragment o ściąganiu praktycznie całkowicie odpowiedzialności prawnej z wszystkich podmiotów biorących udział w udostępnieniu w ramach prawa do spróbowania, nie jest wcale niemożliwe do wyobrażenia, iż pacjent z zaawansowanym nowotworem poddaje się terapii substancją, która przeszła I fazę badań prowadzonych w celu dopuszczenia jej jako leku na zaćmę³⁴. Wskazana sytuacja jest prawdopodobnie hiperboliczna, ale pomaga w uchwyceniu najbardziej widocznej ogólnej

³⁴ Jeśli dla czytelnika ten przykład jest rażąco nieprawdopodobny, to może wziąć pod uwagę dużo bardziej przyziemne i całkowicie realne kwestie. Jak podają Jarow et al. (2017): 178; FDA udzielające zgody na 99% zgłoszeń o poszerzony dostęp dla indywidualnego pacjenta (w latach 2010-2015) dla 11% wniosków zażądało zmian polegających na modyfikacji: dawkowania, monitorowania stanu pacjenta lub informacji zawartych w formularzy świadomej zgody. Nie sposób analizować tutaj kwestii różnic w wymogach prawnych dotyczących formularzy świadomej zgody przy różnych drogach dostępu, zwłaszcza jeśli miałyby to być powiązane z wstępną analizą etyczną, jednakże kwestia dawkowania wydaje się dosyć sugestywna. Lekarz wraz z pacjentem mogą dobrze rozpoznać potencjalnie korzystną substancję, ale nie mieć dostępu do wszelkiej potrzebnej wiedzy dotyczącej dawkowania zarazem najbardziej bezpiecznego jak i skutecznego dla pacjenta.

różnicy między obiema drogami dostępu do substancji niezarejestrowanych. Poszerzony dostęp jest bezpieczniejszy dla pacjentów, gdyż sprawują nad nim pieczę instytucje, co do których rzetelności naukowej możemy mieć pewne zaufanie. Prawo do spróbowania jest natomiast (przynajmniej teoretycznie) łatwiejsze do zastosowania i przez to na poziomie założeń powiększa zakres wolności podmiotu właśnie poprzez zdjęcie kontroli owych instytucji.

Jak widać w najogólniejszym sensie można stwierdzić, iż poszerzony dostęp jest obwarowany większą liczbą warunków, co za tym idzie można by wnosić, iż zakres stosowalności prawa do spróbowania jest po prostu szerszy. Byłby to jednak wniosek przedwczesny. Przynajmniej z dwóch, a być może trzech powodów (1) w ramach prawa do spróbowania wymagane jest, aby pacjent cierpiał na zagrażającą życiu chorobę/stan; w przypadku poszerzonego dostępu jest to coś co może, acz nie musi być spełniane, gdyż wystarczająca jest poważna choroba/stan; (2) zakres stosowalnych w prawie do spróbowania substancji jest zakresem mniejszym niż w przypadku poszerzonego dostępu. W obu programach można użyć substancji jeszcze niedopuszczonej – badanej albo już po badaniach a przed dopuszczeniem – ale tylko w ramach poszerzonego dostępu można zastosować substancję już niedopuszczoną jako standardowa metoda lecznicza, lub niedopuszczoną, ale taką, nad którą nie są aktualnie prowadzone badania kliniczne. Pozostaje jeszcze jedna kwestia która jednak jest nieco bardziej niejasna, ale warto o niej tutaj wspomnieć (3) prawodawca w opisanu obu sposobów nieco inaczej wyraża warunek, który w tabeli określiłem mianem „brak alternatywnych form leczenia” dla poszerzonego dostępu warunek ten brzmi „gdy nie ma porównywalnych lub zadowalających alternatywnych metod leczenia, diagnozowania lub monitorowania stanu lub choroby pacjenta” w przypadku prawa do spróbowania „Wyczerpał dopuszczone opcje lecznicze”. Różnica między tymi dwoma wyrażeniami jest subtelna i na pewno podatna na rozmaite interpretacje. W tym miejscu chciałbym jedynie wspomnieć, o jednej z nich, która sprawia wrażenie przynajmniej możliwej na poziomie teoretycznym. Jak się wydaje, nie jest nie do pomyślenia sytuacja, w której konkretny pacjent nie spróbował jeszcze wszystkich dopuszczonych względem jego choroby/stanu sposobów terapii (np. wszystkich dopuszczonych i znacząco od siebie odmiennych leków), a równocześnie lekarz prowadzący opierając się na solidnych racjach dochodzi do wniosku, iż wszystkie pozostałe metody na pewno nie będą zadowalające. Przykładem przychodzącym na myśl byłaby sytuacja, w której zastosowano „najmocniejszy” lek na dane schorzenie, a więc taki, który potencjalnie daje najwięcej korzyści, jednak za cenę potencjalnie największych efektów ubocznych, zaś jego działanie nie było zadowalające. Wedle pewnego odczytania powyżej

przywołanych zapisów, pacjent ten nie ma porównywalnych lub zadowalających metod leczenia – czyli spełnia warunek konieczny udziału w poszerzonym dostępie - ale równocześnie nie wyczerpał dopuszczonych opcji leczenia – czyli nie spełnia warunku koniecznego udziału w prawie do spróbowania. Jeśli odczytanie to jest poprawne (co do czego autor poniższego przeglądu nie jest w pełni przekonany) to mamy kolejną sytuację węższej stosowalności prawa do spróbowania niż poszerzonego dostępu.

4. Prawo do spróbowania – rzeczywiście prawo?

Na koniec chciałbym w oparciu o dokonany powyżej przegląd spróbować wstępnie zarysować odpowiedź na pytanie, czy prawo do spróbowania słusznie jest nazwane prawem. Nazwa tego sposobu dostępu do substancji niezarejestrowanych wydaje się dosyć problematyczna właśnie poprzez odwołanie się do skomplikowanego pojęcia prawa. Zrozumiałe na wstępnym intuicyjnym poziomie jest to, że zwolennicy tej drogi dostępu, nazywają go tak, gdyż rzeczywiście twierdzą, że omówiony powyżej zapis jest wpisaniem do amerykańskiego systemu prawnego jakiegoś podmiotowego uprawnienia moralnego, a więc takiego, którego łamanie poprzez brak prawnego odzwierciedlenia byłoby popełnieniem przez państwo jakiejś niesprawiedliwości/byłoby niesłuszne. Jednakże o jakie prawo miałyby tutaj chodzić? Enigmatyczne określenie „spróbowanie” tłumaczy tutaj niewiele, wydaje się jednak, że ogólniejszym określeniem, które można zastosować w tym przypadku jest, prawo do eksperymentalnej terapii. Przeformułując więc interesujące mnie tutaj pytanie brzmi – czy zapis prawny określany mianem prawa do spróbowania, może i powinien zostać uznać za zrealizowanie w praktyce prawa do eksperymentalnej terapii? Nie mogę tutaj nawet próbować przeprowadzić analizy ogólnego pojęcia prawa ani dogłębnie wchodzić w spór dotyczący istnienia samego prawa do eksperymentalnej terapii, jednakże zarysuję argumentację za tezą, iż uznanie prawa do spróbowania, jako metody realizacji przez amerykańskiego prawodawcę prawa do eksperymentalnej terapii nie jest wcale oczywiste oraz wymaga wprowadzenia pewnych dość istotnych i kontrowersyjnych założeń w sprawie jego treści.

Wojciech Ciszewski przedstawia analizę treści prawa do eksperymentalnej terapii, wskazując na jej pięć spornych aspektów (1) Komu przysługuje? (2) Jakie środki mogą być rozpatrywane jako eksperymentalna terapia? (3) Jakimi warunkami obwarowane jest skorzystanie z tego prawa? (4) Jakiego rodzaju obowiązki nakłada na inne podmioty prawo do eksperymentalnej terapii? (5) Czy treść prawa zmienia się zależnie od wyjątkowości

sytuacji?³⁵. Dla dalszych rozważań pomijam kwestię ostatnią, gdyż nie jest ona jakkolwiek dookreślona ani w prawie do spróbowania ani w poszerzonym dostępie. Wszystkie pozostałe wątki (1)-(4) są dosyć jasno dookreślone w przywoływanym fragmencie USC, ustawiając ten zapis w dosyć jednoznacznych pozycjach w ramach sporu dotyczącego treści prawa do eksperymentalnej terapii. Prawo do spróbowania dookreślałoby te kwestie tak:

- (1) Wyłącznie pacjentom cierpiącym na chorobę zagrażającą życiu. Jest to stanowisko możliwie najbardziej konserwatywne, bardziej liberalne prezentuje poszerzony dostęp (dopuszczając poważnie chorych których stan niekoniecznie zagraża życiu) o czym już wspominałem³⁶.
- (2) Substancje aktualnie badane I fazę, albo będące w „luce” między badaniami a dopuszczeniem – znowu wydaje się, że jest to stanowisko dosyć konserwatywne, wykluczające stosowanie substancji: wycofanych, nie badanych ze względu na nikłą liczbę probandów czy takie które są dopuszczone, ale ich dostępność jest ograniczona.
- (3) W kwestii dodatkowych warunków warto wskazać dwa które występują i jeden zespół, który nie występuje. Występujące to (1) wyczerpanie przez pacjenta innych (dopuszczonych) form terapii, co jak wskazywałem już wcześniej przynajmniej potencjalnie również może być odczytywane jako przejaw pewnego konserwatyzmu, większego niż w przypadku poszerzonego dostępu (2) brak możliwości udziału w badaniu klinicznym. Niewystępującym zespołem warunków jest oczywiście kwestia braku kontroli użycia przez FDA oraz IRB, jest to, jak się wydaje programowa i najbardziej liberalna cecha prawa do spróbowania.
- (4) Kwestia obowiązków nakładanych na inne podmioty może być w tym przypadku szczególnie ciekawa. Prawo do spróbowania w sposób całkowicie przejrzysty i jednoznaczny nakłada wyłącznie obowiązki negatywne. Mówiąc w uproszczeniu, od państwa, lekarza czy producenta wymaga się wyłącznie, żeby nie podejmowali żadnych działań utrudniających podjęcie terapii, co za tym idzie nie wymaga się jakiegokolwiek działania ułatwiającego bądź tym bardziej zapewniającego dostęp do substancji. Tutaj sprawa staje się nieco skomplikowana, jeśli chodzi o używanie określeń, liberalności i konserwatyzmu danego zapisu. Sensowne jednak wydaje się twierdzenie, iż o ile mówimy o prawie do eksperymentalnej terapii, to poszerzanie możliwości raczej

³⁵ Ciszewski (2024): 38-41.

³⁶ Ciszewski wspomina o możliwości jeszcze bardziej liberalnego stanowiska, w którym nie dookreślalibyśmy stanu pacjenta. Ciszewski (2024): 38-39.

pacjenta niż producenta powinno być określone pierwszym z tych terminów. Jeśli zgadzamy się na to, ponownie można stwierdzić, że zapisy prawa do spróbowania są dosyć konserwatywne w ramach sporu o treść prawa do eksperymentalnej terapii³⁷.

Jak widać z powyższego przedstawienia, jeśli chcielibyśmy uznać, iż prawo do spróbowania jest prawną egzemplifikacją podmiotowego prawa do eksperymentalnej terapii, to musielibyśmy przyjąć bardzo mocne założenia co do jego treści. Jedynym elementem prawa do spróbowania, które wydaje się stosunkowo mało kontrowersyjne, jest brak możliwości udziału przez danego pacjenta w badaniu klinicznym. Każde inne jest dyskusyjne. Co ciekawe wszystkie elementy prawa do spróbowania - z wyjątkiem sztandarowego jak się zdaje, przejawu niechęci do zostawienia nadzoru instytucjom państwowym, a więc braku kontroli FDA i IRB – są przejawem stosunkowo konserwatywnego myślenia, ograniczającego znacznie zakres możliwego stosowania prawa do eksperymentalnej terapii. Wniosek ten jest zaskakujący o tyle, iż wprowadzenie do prawa federalnego omawianego zapisu jest wynikiem działalności wspomnianego już na marginesie Goldwater Institute, a więc instytucji libertariańskiej³⁸. Podsumowując zasadne wydaje się stwierdzenie, iż stosowanie w powszechnie używanej nazwie jednej z dróg dostępu do substancji niezarejestrowanych pojęcia prawa, które niejako od razu odsyła nas do problemu prawa do eksperymentalnej terapii, jest nieuprawnione, a na pewno wprowadzające w błąd. Zapis nazywany prawem do spróbowania w sposób ewidentny nie wyczerpuje tematyki ewentualnie istniejącego prawa do eksperymentalnej terapii (choćaby dlatego, iż sensowne wydaje się rozpatrywanie również pozarejestrowanego stosowania leków jako kwestii mogącej stanowić jego element³⁹), a w tej części, którą rzeczywiście reguluje jest oparty na bardzo wielu założeniach. Mogące się narzucić wrażenie, iż prawo do eksperymentalnej terapii sprowadza się w sposób

³⁷ Po raz kolejny bardziej liberalne zdaje się prawodawstwo w ramach poszerzonego dostępu które nakłada pewne (choć dosyć niejasne) obowiązki pozytywne na producentów. Nie są one opisane w najważniejszym dla tej drogi dostępu CFR, a w USC 21 § 360bbb i §360bbb-0. W większości zapisy pierwszego z tych paragrafów są powtórzeniem informacji z CFR w nieco bardziej okrojonej formie. Drugi paragraf natomiast wprowadza pewne informacje których w CFR nie ma, nakładając jak się zdaje pewne obowiązki pozytywne. Producenci są zobowiązani do jawności informacji o programie poszerzonego dostępu oraz kryteriach rozpatrywania wniosków etc. Zapisy te są dosyć lakoniczne i przez to daleko im do klarowności, co jednak istotne i jasno wyrażone obowiązek przedstawienia pewnego zakresu informacji o poszerzonym dostępie, nie pociąga za sobą żadnego obowiązku udostępniania substancji – USC 21 § 360bbb-0 (d); Q&A (2022): Background, Q.27, Q.35-36.

³⁸ Jak się zdaje, Goldwater Institute jest świadome stosunkowego konserwatyizmu prawa do spróbowania i sprzecznosci między tym faktem, a ogólną linią instytucji. Na przywoływanej już stronie można znaleźć postulat wprowadzenia kolejnej drogi dostępu o nazwie prawo do spróbowania 2.0 (*Right to try 2.0*) wraz z propozycją zapisu prawnego. Nie rozwijając zbytnio tematu trzeba tylko wskazać, że propozycja ta jest przejawem skrajnego liberalizmu poszerzając prawie wszystkie stosunkowo wąskie warunki z oryginalnego (1.0) prawa do spróbowania. Zob. <https://righttotry.org/rtt2-0/> [dostęp 20.03.2024]

³⁹ Cieszewski (2024): 69-70.

niekontrowersyjny do omówionego zapisu z USC, jest skrajnie mylące i znacząco utrudnia dokładne zrozumienie całego sporu jaki toczy się w tej sprawie.

Bibliografia:

Agarwal R, Saltz L.B. (2020), *Understanding the Right to Try Act*, „Clinical Cancer Research”, 26(2): 340-343.

Beauchamp T. Childress J. (1996), *Zasady etyki medycznej* tłum. W. Jacórzyski, Książka i Wiedza, Warszawa.

Ciszewski W. (2024), *Prawo do terapii eksperymentalnej*, [w:] *Normatywne aspekty terapii zaawansowanych*, W. Galewicz, W. Ciszewski, O. Dryła, P.G. Nowak, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków: 37-73.

Dryła O. (2023), *Programy poszerzonego dostępu jako źródło danych poznawczych*, „Diametros” 78 (2023): 2-15.

Emanuel E. Wendler D. Grady C. (2000), *What makes clinical research ethical*, „JAMA” 283(20): 2701-2711.

Galewicz W. (2023), *Eksperymentalne terapie – definicje i regulacje*, „Diametros” 78 (2023): 16-36.

Jarow J.P., Lurie P., Ikenberry S.C., Lemery S. (2017), *Overview of FDA's Expanded Access Program for Investigational Drugs*, “Therapeutic Innovation & Regulatory Science” 51(2): 177-179
Lach

Narodowa Komisja Ochrony Osób Uczestniczących w Badaniach Biomedycznych i Behawioralnych (2011), *Raport belmoncki: Etyczne zasady i wytyczne dotyczące badań z udziałem ludzi*, tłum. W. Galewicz, [w:] *Antologia bioetyki*, t.3: *Badania z udziałem ludzi*, W. Galewicz (red.), TAIWPN Universitas, Kraków 2011: 69–82.

Q&A (2022), *Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use - Questions and Answers Guidance for Industry*, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, CDER, CBER, OCLiP, OCE
URL = <https://www.fda.gov/media/162793/download> [dostęp 20.03.2024]

Rid A. Wendler D. (2010), *Risk–benefit assessment in medical research—critical review and open questions*, “Law, Probability and Risk” 9(3-4): 151–177.

Szewczyk K. (2009), *Bioetyka Pacjent w systemie opieki zdrowotnej*, PWN, Warszawa.

Walker S. (2020), *Expanded Access Versus Right-to-Try*, „Hospital Pharmacy” 55(2): 79-81.

Akty prawne:

Code of Federal Regulations (CFR):

Title 21 Food and Drug; Chapter I Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services; Subchapter D Drugs for Human Use; part 312 Investigational New Drug Application. URL = <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-312> [dostęp: 20.03.2024]

United States Code (USC):

Title 21 Food and Drug; chapter 9 Federal Food, Drug, and Cosmetic Act; subchapter V Drugs and Devices; part A Drugs and Devices. URL= <https://uscode.house.gov/browse/prelim@title21/chapter9/subchapter5/partA&edition=prelim> [dostęp 20.03.2024]

Title 21 Food and Drug; chapter 9 Federal Food, Drug, and Cosmetic Act; subchapter V Drugs and Devices; part E General Provisions Relating to Drugs and Devices. URL= <https://uscode.house.gov/browse/prelim@title21/chapter9/subchapter5/partE&edition=prelim> [dostęp 20.03.2024]

Title 42 The Public Health and Welfare; Chapter 6A Public Health Service; Part F Licensing of Biological Products and Clinical Laboratories; subpart 1 biological products. URL = <https://uscode.house.gov/browse/prelim@title42/chapter6A/subchapter2/partF/subpart1&edition=prelim> [dostęp 20.03.2024]