Mechanizmy dostępu do niezarejestrowanych metod leczenia w Polsce*

Aneta Mela¹, Janusz Jaroszyński²

¹ Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CePT), Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Adres do korespondencji: Aneta Mela, Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CePT), Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1B, 02-097 Warszawa, e-mail: aneta.mela@gmail.com, aneta.mela@wum.edu.pl,

Jednym z głównych zadań ministra zdrowia jest zapewnienie pacjentom dostępu do skutecznych i bezpiecznych produktów leczniczych przy jednoczesnym zmniejszaniu udziału pacjentów w kosztach leczenia. Refundacja jest ważnym instrumentem polityki lekowej państwa, która służy realizacji tego zadania [1].

Narodowy Fundusz Zdrowia refunduje produkty lecznicze, które znajdują się w wykazie stworzonym przez Ministerstwo Zdrowia [2]. Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny może się znaleźć w tym wykazie tylko, jeśli jest dopuszczony do obrotu i dostępny na rynku oraz posiada kod identyfikacyjny EAN (Europejski Kod Towarowy) lub inny kod odpowiadający kodowi EAN [3].

Refundacji podlegają:

- produkty lecznicze dostępne w aptece na receptę:
 - jeśli nie mają swojego odpowiednika dostępnego bez recepty (OTC) lub
 - jeśli mają odpowiednik dostępny bez recepty, ale należy je stosować co najmniej 30 dni, żeby osiągnąć efekt terapeutyczny;
- leki recepturowe (czyli przygotowane w aptece według recepty lekarskiej, z surowców lub leków gotowych, które mogą być refundowane) – pod warunkiem, że przepisana dawka leku jest mniejsza od najmniejszej dawki gotowego leku;
- niektóre leki sprowadzane z zagranicy w ramach importu docelowego;
- niektóre środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzane z zagranicy,

Mechanisms of access to unregistered methods of treatment in Poland

In clinical practice, drugs are used that are registered in a given indication – they have a marketing authorization and an indication set out in the Summary of Product Characteristics. It happens, however, that a drug that has very promising health outcomes is still in the phase of clinical trials or during the registration procedure in a given indication. In the case of some diseases, you can wait for the drug to be registered, however, in the case of life-threatening diseases, chronic or leading to serious disability, the most important thing is to have access to the treatment as soon as possible. Often, it is the only promising therapy in a given disease entity. Polish law provides for exceptions allowing access to treatment before its registration. Mechanisms of access to unregistered methods of treatment in Poland include: clinical trials, temporary approval for admission to the market of an unregistered drug, compassionate use, and target import.

Keywords: unregistered methods of treatment, clinical trials, compassionate use, target import.

© Farm Pol, 2018, 74(9): 557–562

np. preparaty do początkowego żywienia niemowląt [1, 3, 4].

Lek zarejestrowany, dostępny w Polsce, ale nie-refundowany na podstawie decyzji ministra zdrowia (nie uwzględniony w Obwieszczeniu refundacyjnym) może być dostępny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Ratunkowy dostęp do technologii lekowych (mechanizm RDTL) to szczególnie rodzaj świadczenia zdrowotnego polegającego na dostępie do leku, przy spełnieniu określonych warunków, na podstawie indywidualnej

* Stan prawny na dzień: 5.06.2018 r.

zgody ministra zdrowia. Mechanizm ten dostępny jest w Polsce od 23 lipca 2017 r. [5,6].

Zgodnie z Ustawą z dnia 25 maja 2017 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw: „w przypadku uzasadnionej i wynikającej ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej potrzeby zastosowania u świadczeniobiorcy leku, który nie jest finansowany ze środków publicznych w danym wskazaniu, jeżeli jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać, w drodze decyzji administracyjnej, zgodę na pokrycie kosztów tego leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej” [6]. Minister zdrowia może także wydać kolejną zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej na potrzeby tego samego świadczeniobiorcy jako kontynuację leczenia. Zgoda wydawana jest na wniosek świadczeniodawcy posiadającego w dniu złożenia wniosku zawartą umowę o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej [6]. Koszt leku jest pokrywany przez Narodowy Fundusz Zdrowia w wysokości wynikającej z rachunku lub faktury dokumentującej zakup leku, ale nie wyższej niż kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania zgody [5, 6]. Należy podkreślić, że w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nie mogą być finansowane przez NFZ leki, które nie zostały jeszcze zarejestrowane, ale znajdują się np. w fazie ostatniego etapu badań klinicznych. Od sierpnia 2017 r. do 21 marca 2018 r. do resortu trafiło 326 wniosków z prośbą o leczenie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W tym okresie Ministerstwo Zdrowia zaakceptowało jedynie 83 wnioski, natomiast w ponad stu przypadkach odmówiło [7].

W zdecydowanej większości, zgodnie z unijnym i polskim prawem, w praktyce klinicznej stosuje się leki, które są zarejestrowane w danym wskazaniu – posiadają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i wskazanie wpisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Zdarza się jednak, że lek, który ma bardzo obiecujące wyniki zdrowotne jest jeszcze w fazie badań klinicznych lub w trakcie procedury rejestracyjnej w danym wskazaniu.

W przypadku części chorób można poczekać na rejestrację leku, jednak w przypadku chorób zagrażających życiu, przewlekłych lub prowadzących do poważnej niepełnosprawności, istotną kwestią jest jak najszybszy dostęp chorego do leczenia. Często

zdarza się, że jest to jedyna obiecująca terapia w danej jednostce chorobowej.

Prawo polskie przewiduje wyjątki umożliwiające dostęp do leczenia przed jego zarejestrowaniem. Mechanizmy dostępu do niezarejestrowanych metod leczenia w Polsce obejmują:

- badania kliniczne,
- czasową zgodę na dopuszczenie do obrotu leku niezarejestrowanego,
- *Compassionate use*,
- import docelowy.

Udział w badaniach klinicznych

Badanie kliniczne to badanie medyczne z udziałem pacjentów i/lub zdrowych ochotników, którego celem jest ustalenie, czy konkretna technologia medyczna przynosi spodziewaną korzyść medyczną, a jednocześnie jest skuteczna i bezpieczna dla pacjenta. Badania kliniczne prowadzone są w czterech fazach, poprzedzonych etapem badań przedklinicznych, w czasie których na modelach komórkowych i zwierzęcych weryfikowana jest koncepcja nowej metody terapeutycznej [8].

Zgodnie z raportem PwC z 2015 r. badania kliniczne w Polsce obejmują różne obszary terapeutyczne, w tym m.in.:

- onkologię (22%),
- neurologię (12%),
- pulmonologię (11%),
- reumatologię (8%),
- kardiologię (6%); (**rycina 1**).

W przeważającej większości (ponad 60%) są to wieloośrodkowe badania kliniczne III fazy (**rycina 2**). Duży udział badań fazy III jest typowy dla krajów Europy Środkowo-Wschodniej.

Udział w badaniach klinicznych umożliwia pacjentom korzystanie z nowoczesnych, niezarejestrowanych technologii medycznych, do których nie mają dostępu pacjenci leczeni w ramach standardowych świadczeń, dostępnych na rynku.

Korzyści dla pacjentów z udziału w badaniach klinicznych

- Udział w badaniach klinicznych umożliwia otrzymanie terapii przed jej zarejestrowaniem.
- Badania kliniczne stanowią wielką szansę dla pacjentów, w szczególności tych cierpiących z powodu chorób ciężkich i zagrażających życiu, w leczeniu których wszystkie standardowo dostępne terapie nie przyniosły spodziewanych korzyści.
- Pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych bezpłatnie korzystają z najnowocześniejszych terapii oraz opieki medycznej o podwyższonym standardzie (koszt opieki lekarskiej, badań

Rycina 1.
Struktura badań klinicznych w Polsce w 2014 roku według obszaru terapeutycznego [9]

diagnostycznych i technologii medycznych ponosi sponsor badania).

- Badania kliniczne są czasami jedyną szansą na dostęp do technologii medycznej mogącej zapewnić poprawę stanu zdrowia w przypadku chorób terminalnych.
- Sam fakt wzięcia udziału w procesie kwalifikacji do badania klinicznego daje szansę na odbycie bezpłatnych badań przesiewowych, które często pozwalają na wczesną diagnozę innych niebezpiecznych schorzeń [9, 10].

Należy zaznaczyć jednak, że celem badań klinicznych nie jest umożliwienie dostępu niezarejestrowanych technologii medycznych, ale ocena skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii.

Z tego względu w badaniach klinicznych z najwyższego poziomu wiarygodności (randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby), najczęściej chorzy są randomizowani do grup aktywnego leczenia i placebo (lub standardowo stosowanego leczenia), co oznacza, że udział w badaniu klinicznym nie gwarantuje uzyskania dostępu do aktywnej, innowacyjnej terapii. Co więcej, w badaniach klinicznych stosuje się szczególne kryteria włączenia i wykluczenia chorych, które obejmują m.in. brak istotnych klinicznie chorób towarzyszących, co oznacza, że dostęp do technologii medycznych będących w fazie badań klinicznych jest ograniczony.

Rycina 2.
Struktura badań klinicznych w Polsce w 2014 roku według faz badań [9]

W porównaniu z innymi krajami regionu, takimi jak Czechy, Węgry czy Bułgaria liczba prowadzonych w Polsce badań w przeliczeniu na mieszkańców jest prawie dwa razy niższa, natomiast w porównaniu z Niemcami – 3–4 razy niższa [11].

Zgoda na czasowe dopuszczenie do obrotu leku niezarejestrowanego

Zgodnie z art. 4 ust. 8 ustawy Prawo farmaceutyczne „minister właściwy do spraw zdrowia może w przypadku klęski żywiołowej lub innego zagrożenia życia lub zdrowia dopuścić do obrotu na czas określony produkty lecznicze nieposiadające pozwoleń” [12, 13, 14]. Przepis ten umożliwia ministrowi zdrowia wydanie zgody na czasowe dopuszczenie do obrotu leku, który nie jest zarejestrowany. Mechanizm ten stosuje się w przypadku obiecujących terapii niezarejestrowanych w danym wskazaniu lub zarejestrowanych w tym wskazaniu w innym kraju. Ministerstwo Zdrowia publikuje komunikaty w sprawie wydania przez ministra zdrowia zgody na czasowe wprowadzenie do obrotu produktów leczniczych [15].

Compassionate use

Compassionate use stanowi formę legalnego dostępu chorego do leku, który nie został jeszcze dopuszczony do obrotu. W ściśle określonych warunkach produkty lecznicze, które są w fazie rozwoju, mogą zostać udostępnione grupom pacjentów, dla których nie ma dostępnych zadowalających terapii zatwierdzonych do stosowania w danym wskazaniu i którzy nie mogą zostać włączeni do badań klinicznych [16].

Na terenie Unii Europejskiej programy *compassionate use* są realizowane na podstawie Rozporządzenia nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady [17]. Zgodnie z art. 83 Rozporządzenia możliwe jest udostępnienie leku niezarejestrowanego, dla którego wyniki badań wskazują na możliwość uzyskania korzyści klinicznych przez chorujących na choroby zagrażające życiu, przewlekłe lub prowadzące do poważnej niepełnosprawności, którzy nie mogą uzyskać zadowalających efektów terapii podczas stosowania zarejestrowanych produktów leczniczych. Lek musi być jednak w trakcie badań klinicznych lub w trakcie procesu składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Podczas gdy badania kliniczne wczesnych faz zostały zasadniczo zakończone, profil bezpieczeństwa i dawkowanie leku mogą nie być jeszcze ostatecznie ustalone [16, 17, 18].

Europejska Agencja Leków (EMA) przedstawia zalecenia za pośrednictwem Komisji Produktów

Lecniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), które jednak nie tworzą ram prawnych, gdyż programy *compassionate use* są koordynowane i wdrażane przez państwa członkowskie, które ustalają własne zasady i procedury [16]. Istnieje możliwość zwrócenia się do Komisji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) w EMA z wnioskiem o wydanie opinii dla wszystkich państw członkowskich Unii Europejskiej na temat zarządzania, dystrybucji i korzystania z niektórych leków w ramach *compassionate use* [19].

Lekarz prowadzący, w pierwszej kolejności, powinien zasugerować choremu udział w odpowiednim badaniu klinicznym, a w sytuacji braku możliwości zakwalifikowania do takiego badania, udzielić informacji na temat obowiązującej w danym kraju ścieżki dostępu do leczenia w trybie *compassionate use* [19].

Pomimo umożliwienia dostępu do niezarejestrowanego leczenia w ramach programu *compassionate use* przez prawo europejskie, w Polsce mechanizm ten nie został jeszcze wdrożony. W polskim prawodawstwie brak jest przepisów proceduralnych wykonujących art. 83 rozporządzenia nr 726/2004 [20]. Wdrożenie programu *compassionate use* przewidywane jest w nowelizacji Prawa farmaceutycznego [21].

Import docelowy

Procedura importu docelowego umożliwia stosowanie produktów leczniczych, które w Polsce nie są dopuszczone do obrotu, poprzez sprowadzenie ich z kraju, w którym są zarejestrowane [22].

Zgodnie z art. 4 ust. 1 Prawa Farmaceutycznego „do obrotu dopuszczone są bez konieczności uzyskania pozwolenia produkty lecznicze, sprowadzane z zagranicy, jeżeli ich zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, pod warunkiem, że dany produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w kraju, z którego jest sprowadzany, i posiada aktualne pozwolenie dopuszczenia do obrotu” [12].

W ramach importu docelowego z zagranicy można sprowadzić leki, które:

- nie mają swojego odpowiednika w Polsce (nie ma leku, który zawiera tę samą substancję czynną, postać i dawkę),
- nie były przedmiotem postępowań, w których prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych odmówił im dopuszczenia do obrotu, przedłużenia takiego pozwolenia, bądź w których cofnął pozwolenie na dopuszczenie do obrotu [23].

Żeby uzyskać zgodę ministra zdrowia na sprowadzenie leku z zagranicy, należy złożyć wniosek zwany zapotrzebowaniem. Zapotrzebowanie na leki z zagranicy może wystawić szpital lub lekarz, który

prowodzi leczenie poza szpitalem. Każde zapotrzebowanie musi zostać zatwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny (krajowego bądź wojewódzkiego) [12].

Wczesny dostęp do leczenia to umożliwienie specjalnego dostępu do najbardziej wartościowych leków w okresie od rejestracji do uzyskania przez chorych realnego dostępu do leczenia. Wczesny dostęp do leczenia, a także dostęp do leczenia w niezarejestrowanych wskazaniach, ma szczególne znaczenie w przypadku ciężko chorych, dla których opóźnienie leczenia może spowodować istotne i nieodwracalne skutki zdrowotne [19].

Wczesny dostęp do leczenia jest szczególnie istotny w m.in. onkologii, w szczególności w przypadku nowotworów silnie wpływających na ryzyko zgonu. Co więcej, w onkologii niezwykle ważny jest także dostęp do leczenia w niezarejestrowanych wskazaniach, gdyż istnieje wiele różnych rodzajów nowotworów, a dany lek przeciwnowotworowy może być skuteczny w leczeniu kilku z nich. Wiele powszechnie stosowanych leków przeciwnowotworowych nie jest rejestrowanych we wszystkich wskazaniach, w których mogą być skutecznie stosowane [24].

Fundacja Onkologiczna Osób Młodych „Alivia” przygotowała raport o dostępności do leczenia onkologicznego w Polsce. Z danych opublikowanych w 2015 r. wynika, że:

- innowacyjne leki onkologiczne są udostępniane w Polsce średnio po 2 latach od ich pojawienia się na rynku (dla porównania w innych krajach trwa to krócej – w Niemczech ok. 3 miesiące, w Austrii – do 5 miesięcy, w Hiszpanii ok. roku),
- nawet jeśli lek znajdzie się na liście refundacyjnej, dostępność do niego jest znacznie gorsza w Polsce niż w innych krajach Unii Europejskiej, ze względu na restrykcyjne kryteria kwalifikacji do leczenia [25].

Mechanizmy dostępu do niezarejestrowanych metod leczenia w Polsce mają swoje ograniczenia. Dostęp do leczenia niezarejestrowanego w ramach badań klinicznych jest ograniczony przez ściśle zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia. Dodatkowo, często nie daje on gwarancji uzyskania aktywnej terapii (randomizacja). W przypadku niezakwalifikowania się do badania klinicznego w niektórych krajach choremu można zaproponować dostęp do leczenia w ramach mechanizmu *compassionate use*. W Polsce nie istnieją obecnie regulacje prawne umożliwiające dostęp do leczenia w ramach *compassionate use*, pomimo uwzględnienia tego mechanizmu w prawie europejskim. Brak przepisów proceduralnych nie oznaczają jednak braku możliwości zastosowania niezarejestrowanych produktów leczniczych, gdyż analogiczne sytuacje związane

z dostępnością do produktów leczniczych nieposiadających dopuszczenia do obrotu, rozwiązywane są w oparciu o przepisy art. 4 Prawa farmaceutycznego (czasowe dopuszczenie do obrotu leku niezarejestrowanego, import docelowy) [20].

Programy przyspieszające rejestrację leku dostępne są zarówno w Stanach Zjednoczonych (*accelerated approval, breakthrough therapy, fast track designation, priority review*), jak i na terenie Unii Europejskiej (*adaptive pathways, accelerated assessment, conditional marketing authorisation*). Poza programami przyspieszającymi rejestrację leku, w wielu krajach dostępne są także mechanizmy wczesnego dostępu do leków niezarejestrowanych, takie jak m.in. *compassionate use* (ale także donacja niezarejestrowanego leku bezpośrednio przez producenta lub *Early Access Medicines Scheme*) oraz mechanizmy wczesnego dostępu do leków zarejestrowanych, ale systemowo nier refundowanych [19].

Na podstawie analizy rozwiązań systemowych w innych krajach można wnioskować, że uzasadniona jest potrzeba wprowadzenia w Polsce rozwiązania umożliwiającego wczesny dostęp do najbardziej skutecznych, wprowadzanych do obrotu produktów leczniczych dla chorych, dla których oczekiwanie od etapu badań klinicznych do chwili jego realnej dostępności w szpitalach w Polsce, wiązałoby się z nieodwracalnym postępem choroby i zagrożeniem życia [18].

Otrzymano: 2018.07.26 · Zaakceptowano: 2018.08.09

Piśmiennictwo

1. Ministerstwo Zdrowia. Refundacja. <https://www.gov.pl/zdrowie/refundacja3> [dostęp: 27.05.2018].
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018. <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-kwietnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2018> [dostęp: 27.05.2018].
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).
4. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.).
5. Prawo Medyczne 24. Ratunkowy dostęp: do terapii lekowych (RDTL). <https://prawomedyczne24.pl/news/2017/7/18/ratunkowy-dostep-do-terapii-lekowych-rdtl> [dostęp: 27.05.2018].
6. Ustawa z dnia 25 maja 2017 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw. <http://dziennikustaw.gov.pl/du/2017/1200/1> [dostęp: 27.05.2018].
7. Rynek Zdrowia. Ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest najczęściej fikcją? <http://www.rynekzdrowia.pl/Prawo/Ratunkowy-dostep-do-technologii-lekowych-jest-naczesciej-fikcja,182443,2.html> [dostęp: 27.05.2018].
8. Biotechnologia. Badania kliniczne w Polsce – charakterystyka i perspektywy rozwoju. <http://biotechnologia.pl/farmacja/badania-kliniczne-w-polsce-charakterystyka-i-perspektywy-rozwoju,16018?month=7&year=2017> [dostęp: 27.05.2018].

9. PwC. Badania kliniczne w Polsce. Raport, Grudzień 2015. <https://www.pwc.pl/pl/pdf/badania-kliniczne-raport-pwc.pdf> [dostęp: 27.05.2018].
10. Onkonet. Badania kliniczne w chorobach nowotworowych – możliwości leczenia ponadstandardowego. http://www.onkonet.pl/dp-badania_kliniczne.php [dostęp: 27.05.2018 r.].
11. Zdrowie. Badania kliniczne w Polsce to niewykorzystany potencjał. <https://www.zdrowie.abc.com.pl/aktualnosci/badania-kliniczne-w-polsce-to-niewykorzystany-potencjal,112191.html> [dostęp: 27.05.2018].
12. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20011261381/O/D20011381.pdf> [dostęp: 27.05.2018].
13. Odpowiedź sekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia – z upoważnienia ministra – na zapytanie nr 2151 w sprawie zakresu wskazań do stosowania leków. <http://orka2.sejm.gov.pl/IZ5.nsf/main/7BE-3BEB7> [dostęp: 27.05.2018].
14. Szafrński T, Szafrńska A. Przechadzki po polu minowym – uwagi dotyczące stosowania leków niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2012; 21(2): 107–115.
15. Ministerstwo Zdrowia. Braki leków. <https://www.gov.pl/zdrowie/braki-lekow> [dostęp: 27.05.2018 r.].
16. European Medicines Agency. Compassionate use. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&mid=WC0b01ac05809f843c [dostęp: 27.05.2018].
17. 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. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_pl.pdf [dostęp: 27.05.2018].
18. Zysk R, Gałązka-Sobotka M, Mądry M, Piórkowska M. Mechanizmy wczesnego dostępu do leków innowacyjnych na świecie ze szczególnym uwzględnieniem terapii onkologicznych. Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2016. https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_Mechanizmy_wczesnego_dostepu_do_lekow_innowacyjnych_na_swiecie.pdf [dostęp: 27.05.2018].
19. Zysk R. Mechanizmy wczesnego dostępu do nowych leków jako element polityki zdrowotnej państwa. Letnia Akademia Onkologii, Warszawa, 5 sierpnia 2015. http://www.infozdrowie.org/images/pdf/2015/05_08/7_zysk.pdf [dostęp: 27.05.2018].
20. Rynek Aptek. Compassionate use nie dla Polaków. <http://www.rynekapteki.pl/polityka-lekowa/compassionate-use-nie-dla-polakow,14624.html> [dostęp: 27.05.2018].
21. Plus Farmacji. „Compassionate use”: nowe szanse na dostęp do innowacyjnych terapii. <http://pulsfarmacji.pl/4642394,86383,compassionate-use-nowe-szanse-na-dostep-do-innowacyjnych-terapii> [dostęp: 27.05.2018].
22. Poradnik Zdrowie. Import docelowy. http://www.poradnikzdrowie.pl/sprawdz-sie/niezbednik-pacjenta/import-docelowy_43115.html [dostęp: 27.05.2018].
23. Ministerstwo Zdrowia. Sprowadzać leki z zagranicy (import docelowy). <https://www.gov.pl/zdrowie/sprowadzac-leki-z-zagranicy-import-docelowy> [dostęp: 27.05.2018].
24. EUPATI. Stosowanie leku w niezarejestrowanych wskazaniach. <https://www.eupati.eu/pl/bezpieczenstwo-stosowania-lekow/stosowanie-leku-w-niezarejestrowanych-wskazaniach/> [dostęp: 27.05.2018].
25. Poradnik Zdrowie. Nowoczesne metody leczenia raka ciągle trudno dostępne dla Polaków. http://m.poradnikzdrowie.pl/aktualnosci/nawoczesne-metody-leczenia-raka-ciagle-trudno-dostepne-dla-polakow_45020.html [dostęp: 27.05.2018].