

SAFETY, QUALITY AND EFFICIENCY OF MEDICINAL PRODUCTS IN A GLOBAL AND EUROPEAN PERSPECTIVE. SOME REMARKS

BEZPIECZEŃSTWO, JAKOŚĆ I SKUTECZNOŚĆ PRODUKTÓW LECZNICZYCH W SKALI GLOBALNEJ I EUROPEJSKIEJ. KILKA UWAG

ABSTRACT

In this paper, the author characterizes the relationships between the entities that execute tasks associated with safety, efficiency and quality of medicinal products. He is interested in the correlations between the international and European planes at the level of *International Conference on Harmonisation of Technological Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* as well as relationships between European and national planes. The discussion of the aforementioned issues embraces comments concerning the justification of the need to intervene in the pharmaceutical market in terms of safety, quality and efficiency of such products. The investigation of relationships between global and European planes includes the characteristics of their structures, information on the implementation of the European Union guidelines, and their similarity to the guidelines of the European Medicines Agency with respect to, inter alia, recommended procedures for medicinal products assessment. The author analyzes correlations at the plane of relations between European Union member states and the European Medicines Agency with respect to medicinal products registration procedures in the European Union.

STRESZCZENIE

Autor przedstawia relację między podmiotami realizującymi zadania w zakresie bezpieczeństwa, skuteczności i jakości produktów leczniczych. Zajmuje go powiązanie płaszczyzn międzynarodowej oraz europejskiej na poziomie *International Con-*

ference on Harmonisation of Technological Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use oraz relacje płaszczyzny europejskiej i krajowej. Omówienie powyższych zagadnień obejmuje uwagi dotyczące uzasadnienia potrzeb ingerencji w rynek produktów leczniczych w zakresie bezpieczeństwa, jakości i skuteczności produktów leczniczych. Odniesienie się do powiązań płaszczyzn globalnej i europejskiej obejmuje charakterystykę struktury ICH, informację o implementacji wspomnianych wytycznych w Unii Europejskiej oraz o ich podobieństwie do wytycznych Europejskiej Agencji Leków m.in. w zakresie zalecanych procedur oceny produktów leczniczych. Autor analizuje powiązania na płaszczyźnie relacji pomiędzy państwami członkowskimi a Europejską Agencją Leków na poziomie procedur dopuszczenia produktów leczniczych do obrotu w Unii Europejskiej.

KEYWORDS: *medicinal products, safety, efficiency and quality of medicinal products, European Union, pharmaceutical law, medicinal products registration, procedure*

SŁOWA KLUCZOWE: *produkty lecznicze, bezpieczeństwo, skuteczność i jakość produktów leczniczych, Unia Europejska, prawo farmaceutyczne, dopuszczenie leków do obrotu, procedura*

WPROWADZENIE

W niniejszym artykule przybliżę relację między podmiotami realizującymi zadania w zakresie bezpieczeństwa, skuteczności i jakości produktów leczniczych. W literaturze podejmującej zagadnienia przeobrażeń na rynku leków zwraca się uwagę na makroekonomiczne uwarunkowania powstawania zależności między rynkami farmaceutycznymi. Analizuje się również potencjały i zagrożenia związane z ujednocnianiem się rynku leków i oferty produktów leczniczych (por. np. Quirke, Slinn, 2010; Schwanitz, 2009; Kosłowski, 2008; Rygl, 2009, *passim*).

Niewiele miejsca poświęca się uwarunkowaniom prawnym, które sprzyjają tym procesom na płaszczyźnie międzynarodowej oraz europejskiej, tak jakby postępujące zmiany na rynkach leków były oparte jedynie na mechanizmach ekonomicznych. Postaram się pokazać zależności między podmiotami mającymi istotny wpływ na warunki prawne procesów zachodzących na rynkach farmaceutycznych w zakresie bezpieczeństwa i jakości skuteczności produktów leczniczych. Myślę tu o *International Conference on Harmonisation of Technological Requirements for Registration of Pharmaceuticals for*

Human Use (pol. Międzynarodowa Konferencja ds. Harmonizacji, na oznaczenie której używa się skrótowca ICH) oraz o *European Medicines Agency* (pol. Europejska Agencja Leków, na oznaczenie której używa się skrótowca EMA).

W dalszej części podaję skrótowce nazw podmiotów stowarzyszonych w ICH. Skrótowce są uwidocznione na diagramach zamieszczonych na stronie domowej ICH pod linkiem www.ich.org, która jest członkiem ICH. Będę przekonywał do twierdzenia, że już na poziomie organizacji ICH ujawniają się powiązania sprzyjające takiemu ukształtowaniu prawa farmaceutycznego, które wzmacnia umiędzynarodowienie obrotu lekami na europejskim rynku leków przez ujednoczenie oceny produktów leczniczych. Uwarunkowania prawne wpływające na europeizację prawa farmaceutycznego w państwach Unii Europejskiej przedstawię na poziomie procedur, według których produkty lecznicze są dopuszczane do obrotu w państwach członkowskich Unii Europejskiej.

DLACZEGO ICH I EMA?

Omawianie powyższych zagadnień rozpocznę od uwag dotyczących uzasadnienia powołania organizacji i agencji odpowiedzialnych za bezpieczeństwo, jakość i skuteczność produktów leczniczych. W dalszej kolejności omówię relację ICH względem Europejskiej Agencji Leków. Chodzi o zasygnalizowanie powiązań płaszczyzny globalnej i europejskiej w ramach struktury ICH, której członkiem jest Europejska Agencja Leków, oraz wytycznych pochodzących od ICH. Procedura uzgadniania wytycznych dotyczących oceny produktów leczniczych w zakresie bezpieczeństwa, skuteczności i jakości jest wyrazem strukturalnych powiązań między konferencją i agencją. Wspomniana procedura ma charakter konsensualny, zaś wytyczne, co do których porozumiano się na forum konferencji, wdraża – na poziomie Unii Europejskiej – EMA w analogicznej formie (wytycznych). Odniesienie się do powiązań płaszczyzn globalnej i europejskiej wyczerpie się zatem w charakterystyce struktury ICH, informacji o implementacji wspomnianych wytycznych w Unii Europejskiej oraz o ich podobieństwie do wytycznych Europejskiej Agencji Leków m.in. w zakresie zalecanych procedur oceny produktów leczniczych (etapy harmonizacji reguł oceny produktów leczniczych ustalone

przez ICH pod linkiem <http://www.ich.org/about/process-of-harmonisation/formalproc.html> oraz wytyczne ramowe Europejskiej Agencji Leków dotyczące harmonizacji prawa farmaceutycznego pod linkiem http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004011.pdf).

Odniosę się następnie do procedur dopuszczenia produktów leczniczych do obrotu w Unii Europejskiej. Postępowania toczące się przed tą agencją ujawniają powiązania na płaszczyźnie relacji pomiędzy państwami członkowskimi a Europejską Agencją Leków. Powiązania te cechuje różny stopień asymetrii między Agencją a państwami członkowskimi oraz integracja wertykalnych i horyzontalnych płaszczyzn współdziałania, zależnie od rodzaju postępowania w przedmiocie dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu (w postępowaniach zdecentralizowanych w szerokim ujęciu oraz postępowaniu scentralizowanym). O ile zatem wyrazem powiązań strukturalnych płaszczyzn międzynarodowej i europejskiej są wytyczne harmonizujące reguły oceny produktów leczniczych, o tyle płaszczyzna europejska i krajowa zostały powiązane na poziomie wiążących procedur dopuszczenia produktów leczniczych do obrotu, w których zaznacza się silna pozycja Europejskiej Agencji Leków, w której działaniu zintegrowano – na poziomie struktury i procedur – pionowe i poziome układy współpracy.

UZASADNIENIE OCENY PRODUKTÓW LECZNICZYCH I REGULACJI PRAWNYCH W TYM ZAKRESIE

Na wstępie należy przypomnieć, że uzasadnienie powołania organizacji i agencji odpowiedzialnych za rynek leków w zakresie bezpieczeństwa, jakości i skuteczności produktów leczniczych trudno oddzielać od zjawiska umiędzynarodowienia skali działalności koncernów farmaceutycznych oraz wielorakich rodzajów ryzyka związanych z badaniami nad produktami leczniczymi i ich zastosowaniem w celach profilaktycznych, diagnostycznych, leczniczych oraz dla przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji funkcji fizjologicznych organizmu (i odpowiednio przyjmowaniem bez nadzoru lekarza w przypadku tzw. produktów leczniczych *over the Counter*, które są wydawane bez recepty). Rodzaje ryzyka niekorzystnego i niezamierzonego działania produktu leczniczego nie mogą być przenoszone mechanizma-

mi rynku (uwolnionego od przynajmniej wstępnej kontroli) na podmioty z gruntu niezdolne do oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego (pacjentów). Nadmienić należy, że skutków w tym zakresie nie można też bezwarunkowo przenosić na system opieki zdrowotnej. Sytuacja urynkowania ryzyka byłaby przeniesieniem najbardziej uciążliwego ryzyka gospodarczego (roszczeń odszkodowawczych) na system ochrony zdrowia.

Przypomnieć należy, że w systemach opieki zdrowotnej konkurencja nie może być pełna, bez urzeczowienia pacjenta. Urynkowanie ryzyka w systemie opieki zdrowotnej prowadziłyby zaś do całkowitej dysfunkcji tego systemu także w kategoriach ekonomicznych wydajności i opłacalności, a przeciwdziałanie dysfunkcjonalizacji wymagałoby relokacji ryzyka na pacjentów kosztem świadczenia medycznego. Wreszcie nie sposób przypisywać odpowiedzialności za niekontrolowane rodzaje ryzyka niekorzystnego i niezamierzonego działania produktu leczniczego podmiotom pełniącym funkcję gwaranta, choćby z uwagi na uzasadnione deficyty wiedzy farmakologicznej u lekarzy. Ujmując rzecz prościej, pełnienie funkcji gwaranta wymaga instrumentalizacji wiedzy z dziedziny farmakologii wobec wiedzy medycznej. Tę relację naruszałoby przypisywanie gwarantowi odpowiedzialności za zdarzenie, które bez względu na zastosowaną dawkę produktu leczniczego powoduje np. zgon pacjenta, stwarza zagrożenie życia, skutkuje koniecznością hospitalizacji lub powoduje trwałą bądź znaczny uszczerbek na zdrowiu. Przeciwdziałanie takim zdarzeniom jest zresztą istotą świadczenia, którego udzielenie wymaga wiedzy medycznej i wiedzy z dziedziny farmakologii zinstrumentalizowanej przez pojęcie świadczenia medycznego. Także i wtedy urynkowanie ryzyka następowałoby kosztem świadczenia medycznego (o regułach odpowiedzialności w zorganizowanym systemie opieki zdrowotnej szerzej: Martis, Winkhardt-Martis, 2007, s. 1–75; zob. uwagi o formalizacji zadań w systemie opieki zdrowotnej: Bentkowski, 2014, s. 316–317; zob. uwagi o patologjach na rynku farmaceutycznym: Duda, Narodowska, 2012, s. 256–268; zob. także Chodorowska, Stopińska, 2012, s. 176–177).

Powyższe racje uzasadniają potrzebę regulacji rynku produktów leczniczych, gdzie przypisuje się pierwszoplanowe znaczenie kryterium bezpieczeństwa produktu. Z tym kryterium są powiązane zróżnicowane zadania i obowiązki organizacji i agencji, których powstanie uzasadniano potrzebą

harmonizacji kryteriów oceny rodzajów ryzyka związanych z produktami leczniczymi zarówno na poziomie wykraczającym poza obszar wiążącego decydowania o granicach ryzyka (płaszczyzna międzynarodowa) ponoszonego przez podmioty odpowiedzialne w różnych reżimach prawnych za skutki jego wystąpienia, jak i na niższym poziomie. Funkcje organizacji międzynarodowych ogranicza charakter stanowionych przez nie norm (*soft law*). Umożliwia on raczej konsensualne uzgodnienia procedur zbliżania kryteriów dopuszczania produktów leczniczych do obrotu. Na płaszczyźnie europejskiej zadania w zakresie zapewnienia bezpieczeństwa produktów leczniczych wykonuje natomiast zdecentralizowana agencja, która pełni dwójne funkcje. Z jednej strony wydaje wytyczne harmonizujące wspomniane kryteria, z drugiej aktywnie uczestniczy w procesach decyzyjnych ukształtowanych przez prawodawcę europejskiego, w których wspomniane kryteria znajdują zastosowanie (prawo administracyjne). Europejska Agencja Leków ma zatem także zapewnić bezpieczeństwo konkretnego produktu leczniczego (zob. szerzej: Scherzberg, 2011, s. 35–54).

OCENA PRODUKTÓW LECZNICZYCH Z PERSPEKTYWY MIĘDZYNARODOWEJ

Odnosząc się do płaszczyzny międzynarodowej, należy przypomnieć, że w latach 90. powołano *International Conference on Harmonisation of Technological Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (na oznaczenie tej organizacji używa się – jak zaznaczyłem – skrótowca ICH, strona domowa: www.ich.org; dla leków zwierzęcych jest to VICH, tj. *International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products*, strona domowa: www.vichsec.org). Zadaniem ICH jest harmonizacja reguł stosowanych w procedurze dopuszczenia leków do obrotu na rynkach europejskim, Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej oraz Japonii. Założycielem ICH była *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (na oznaczenie której używa się skrótowca EFPIA) – w której siedzibie w Brukseli odbyło się w kwietniu 1990 r. posiedzenie założycielskie ICH – oraz agencje realizujące zadania w zakresie regulacji rynku produktów leczniczych i stowarzyszenia reprezentujące przemysł farmaceutyczny z Europy, Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej

oraz Japonii. Były nimi: amerykańska *Food and Drug Administration* (na oznaczenie której używa się skrótowca FDA), *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA), Ministerstwo Zdrowia Japonii, *Japan Pharmaceutical Manufacturers Association* (JPMA), brytyjskie Ministerstwo Zdrowia i Spraw Społecznych (*Ministry of Health and Welfare*, MHLW) oraz Komisja Europejska (ogólne informacje dotyczące historii konferencji zamieszczono na stronie domowej ICH w zakładce History, <http://www.ich.org/about/history.html>, oraz zakładce Vision, <http://www.ich.org/about/vision.html>). Dane te dotyczą założycieli z fragmentu odnoszącego się do struktury organizacyjnej ICH, w którym jest mowa o sześciu założycielach, którymi były „EU, EFPIA, MHLW, JPMA, FDA, PhRMA” (<http://www.ich.org/about/organisation-of-ich/steering.html>).

Organem kierowniczym ICH jest *Steering Committee* (komitet sterujący), w ramach którego dwa razy do roku odbywają się również spotkania dotyczące harmonizacji kryteriów dopuszczenia leków do obrotu na rynkach poza USA, Europą i Japonią, zorganizowane w formie działającej od marca 1999 r. podkomisji komitetu sterującego, tj. *ICH Global Cooperation Group* (GCC) (<http://www.ich.org/about/vision.html>). Uczestniczą w nich reprezentanci regionalnych regulatorów rynku produktów leczniczych, w tym *Gulf Central Committee for Drug Registration* z siedzibą w Rijadzie (GCC-DR), zrzeszający podmioty odpowiedzialne za rynek produktów leczniczych w krajach Zatoki Perskiej (<http://www.ich.org/about/organisation-of-ich/coopgroup/gcc.html>), *Association of Southeast Asian Nations Pharmaceutical Product Working Group* (ASEAN PPWG), w którym reprezentowane są takie państwa, jak Kambodża, Laos, Indonezja czy Singapur, Tajlandia i Wietnam (<http://www.ich.org/about/organisation-of-ich/coopgroup/asean.html>), oraz założona w 2002 r. *Southern African Development Community* (SADC), zrzeszająca 15 państw Afryki Środkowej i Południowej (<http://www.ich.org/about/organisation-of-ich/coopgroup/sadc.html>). W posiedzeniach komitetu biorą udział także Chiny, Brazylia, Australia, Tajwan, Indie, Rosja oraz Korea Południowa (<http://www.ich.org/about/organisation-of-ich/coopgroup>, dostęp: 22.03.2016). ICH ma sekretariat w Genewie (<http://www.ich.org/about/organisation-of-ich/secretariat.html>).

Kluczową rolę w pracach ICH odgrywają reprezentanci rynków europejskiego, amerykańskiego oraz japońskiego. Najważniejszymi aktorami są

zatem FDA (<http://www.meddra.org/about-meddra/organisation/management-board/fda>), EMA z siedzibą w Londynie, która działa od 1995 r., oraz Ministerstwo Zdrowia, Pracy i Spraw Społecznych Japonii (*The Ministry of Health, Labour and Welfare*, MHLW), które zapewnia wsparcie ICH poprzez agencję autoryzacji produktów leczniczych, powołaną w 2004 r. (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*, PMDA) oraz Narodowy Instytut Nauk Medycznych (*National Institute of Health Sciences*, NIHS) (<http://www.meddra.org/about-meddra/organisation/management-board/mhlw>).

Konferencja o takiej strukturze wypracowuje – na zasadzie konsensusu – wytyczne dotyczące oceny jakości leków, skuteczności oraz bezpieczeństwa ich stosowania. Pierwszym krokiem jest wypracowanie projektu porozumienia między ekspertami (*Step 1: Consensus building*), ostatnim implementacja przyjętych na czwartym etapie, zharmonizowanych wytycznych ICH (*Step 4: Adoption of an ICH Harmonised Guideline* oraz *Step 5: Implementation*). W tej ostatniej fazie stanowione są zatem na płaszczyźnie regionalnej (bądź odpowiednio krajowej) wytyczne dotyczące oceny produktów leczniczych zgodnie z wytycznymi ICH (<http://www.ich.org/about/process-of-harmonisation/formalproc.html>).

W Unii Europejskiej wytyczne skierowane do prawodawcy europejskiego oraz prawodawców państw członkowskich wydaje EMA. Wytyczne ICH, wdrożone przez EMA, są faktyczną podstawą legislacji w zakresie bezpieczeństwa, jakości i skuteczności produktów leczniczych w Unii Europejskiej. Można dlatego uznać, że wspomniane wytyczne są wyrazem powiązań strukturalnych między konferencją a wyżej wymienioną agencją.

OCENA PRODUKTÓW LECZNICZYCH NA POZIOMIE EUROPEJSKIM

W skali europejskiej kluczową funkcję w zapewnieniu bezpieczeństwa, jakości i skuteczności produktów leczniczych pełni wspomniana EMA. Reprezentuje ona obecnie rynek produktów leczniczych 28 państw Unii Europejskiej (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000235.jsp&mid=WC0b01ac058001ce7d). Aktualną podstawę prawną działania EMA stanowi rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z 31 marca 2004 r. usta-

nawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi, a także ustanawiające Europejską Agencję Leków (Dz.U. L 136 z 30.04.2004 r., s. 1) (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?qid=1458947117488&uri=CELEX:02004R0726-20130605>; http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_pl.pdf). Ustala się w nim wewnętrzną strukturę EMA, typową dla agencji europejskich (strukturę zdecentralizowaną).

W skład dawnej Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Leczniczych, działającej obecnie pod nazwą Europejska Agencja Leków, wchodzi np. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, odpowiadający, zgodnie z art. 56 ust. 1 pkt a ww. rozporządzenia, za przygotowanie opinii dla Agencji we wszystkich kwestiach związanych z oceną produktów leczniczych stosowanych u ludzi. W skład EMA wchodzi również Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, który jest odpowiedzialny m.in. za przedstawianie zaleceń Komiteta ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi w sprawie wszelkich kwestii dotyczących działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz w sprawie systemów zarządzania ryzykiem. Komitet ten odpowiada także za monitorowanie skuteczności systemów zarządzania ryzykiem (art. 56 ust. 1 pkt aa). Częścią Agencji jest również Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych, który odpowiada za przygotowanie opinii dla Agencji we wszystkich kwestiach związanych z oceną produktów leczniczych stosowanych u zwierząt, Komitety Pediatryczny, ds. Sierocych Produktów Leczniczych, ds. Roślinnych Produktów Leczniczych oraz ds. Terapii Zaawansowanych (art. 56 ust. 1 pkt b–e).

Warto odnotować, że zgodnie z art. 5 powołanego rozporządzenia wspomniany Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi jest odpowiedzialny za opracowanie opinii Agencji w każdej sprawie dotyczącej dopuszczalności akt złożonych zgodnie ze scentralizowaną procedurą, z przyznaniem, ze zmianą, z zawieszeniem lub cofnięciem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego przeznaczonego do stosowania przez człowieka według przepisów niniejszego tytułu oraz nadzoru nad bezpieczeń-

stwem farmakoterapii. Komitet formułuje także opinię w każdym przypadku, gdy nie ma porozumienia w odniesieniu do oceny produktów leczniczych w drodze procedury wzajemnego uznawania. Można zatem przyjąć, że opinia Komitetu stanowi podstawę decyzji o dopuszczeniu leku do obrotu (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?qid=1458947117488&uri=CELEX:02004R0726-20130605>).

W akapicie poprzedzającym była mowa o dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu w procedurze scentralizowanej, której podstawą prawną jest wspomniane rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z 31 marca 2004 r. ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych oraz nadzoru nad nimi, a także ustanawiające Europejską Agencję Leków. EMA, jako agencja, pełni jest w tym postępowaniu kluczową funkcję.

Procedura scentralizowana nie jednak jedynym rodzajem postępowania kończącego się dopuszczeniem produktu leczniczego do obrotu. W Unii Europejskiej obowiązują również postępowania zdecentralizowane. Toczą się one na podstawie dyrektywy 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz.U. L 311 z 28.11.2001 r., s. 1–66) (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0082&qid=1458946947420&from=pl>), zaś w przypadku produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi – na podstawie dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz.U. L 311 z 28.11.2001 r., s. 67–128) (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/HTML/?uri=CELEX:02001L0083-20121116&from=PL>).

Postępowania uregulowane tą dyrektywą mogą – w świetle art. 28 – toczyć się w trybie wzajemnego uznania (*Mutual Recognition Procedure*, w skrócie MRP) bądź przybrać formę postępowania zdecentralizowanego (*Decentralised Procedure*, w skrócie DCP). Wspominam o tym, ponieważ w ramach bądź poniżej struktur EMA wykształciły się liczne formy kooperacji. Ich podstawą jest dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów

lecniczych stosowanych u ludzi (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/HTML/?uri=CELEX:02001L0083-20121116&from=PL>).

Przykładem pierwszej z form współpracy jest współdziałanie w ramach tzw. grupy koordynacyjnej. Oto w art. 27 ust. 1 pierwszej z przywołanych dyrektyw powołano grupę koordynacyjną, powierzając jej realizację takich celów, jak badanie wszelkich kwestii odnoszących się do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w jednym lub większej liczbie państw członkowskich zgodnie z procedurami ustanowionymi w rozdziale 4 dyrektywy, badanie kwestii związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu przez państwa członkowskie oraz badanie kwestii związanych ze zmianami w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu wydanych przez państwa członkowskie (grupa koordynacyjna opiera się na ocenie naukowej i zaleceniach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, o którym mowa w art. 56 powołanego uprzednio rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z 31 marca 2004 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych oraz nadzoru nad nimi, a także ustanawiającego Europejską Agencję Leków).

Drugie ze wskazanych zadań grupy koordynacyjnej, tj. nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, obejmuje m.in. zatwierdzenie systemów zarządzania ryzykiem i monitorowania ich skuteczności. Skład grupy koordynacyjnej określa art. 27 ust. 2 dyrektywy. Postanowiono, że w skład grupy koordynacyjnej wchodzi jeden przedstawiciel z każdego państwa członkowskiego, powoływany na odnawialny okres trzech lat. Państwa członkowskie mogą ponadto powołać zastępcę na odnawialny okres trzech lat. Warto podkreślić, że członkom grupy koordynacyjnej mogą towarzyszyć eksperci, oraz tę oto okoliczność, iż członkowie grupy koordynacyjnej oraz eksperci opierają się na zasobach naukowych i regulacyjnych dostępnych dla właściwych władz krajowych, przy czym każdy właściwy organ krajowy monitoruje poziom naukowy przeprowadzanych ocen oraz wspomaga działalność nominowanych członków grupy koordynacyjnej i ekspertów. Obok zadań wskazanych w art. 27 dyrektywy grupie koordynacyjnej wyznaczono niebagatelną rolę w procedurze wzajemnego uznania dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu.

Chodzi o sytuacje, w których dane państwo członkowskie powstrzymuje się od zatwierdzenia raportu oceniającego, charakterystyki produktu, etykiety oraz ulotki dołączanej do opakowania produktu leczniczego, z uwagi na poważne ryzyko dla ochrony zdrowia publicznego. W takim przypadku art. 29 dyrektywy zobowiązuje to państwo do przedstawienia szczegółowych wyjaśnień o powodach przyjęcia takiego stanowiska, tj. do powiadomienia o zaistnieniu punktów spornych. Wyjaśnienia w tej sprawie są przedstawiane tzw. państwu referencyjnemu (w którym produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu), wnioskodawcy oraz innym zainteresowanym państwom, a także przekazywane grupie koordynacyjnej w celu osiągnięcia porozumienia pomiędzy stronami. Na forum grupy koordynacyjnej wnioskodawca może przedstawić ustne bądź pisemne wyjaśnienia. Osiągnięcie porozumienia co do punktów spornych kończy postępowanie w państwie referencyjnym, o czym powiadamia się odpowiednio wnioskodawcę (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/HTML/?uri=CELEX:02001L0083-20121116&from=PL>).

Należy odnotować, że wybór między trybami przewidzianymi rozporządzeniem a dyrektywą nie jest dowolny. Postępowania zdecentralizowane dotyczą produktów leczniczych nieobjętych postępowaniem scentralizowanym, regulowanym rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z 31 marca 2004 r. ustanawiającym wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych oraz nadzoru nad nimi, a także ustanawiającym Europejską Agencję Leków. Wspomniane rozporządzenie zawiera załącznik określający produkty lecznicze, które podlegają procedurze przewidzianej rozporządzeniem (scentralizowanej) (zgodnie z art. 3 ust. 4 rozporządzenia zmiany załącznika przez Komisję Europejską wymagają konsultacji z odpowiednim komitetem Europejskiej Agencji Leków. Komisja może dostosować załącznik do postępu naukowo-technicznego i przyjąć niezbędne zmiany bez rozszerzania zakresu procedury scentralizowanej). Wymienia się w nim m.in. produkty wytwarzane z zastosowaniem wskazanych w załączniku procesów biotechnologicznych (np. technologii rekombinatu DNA czy kontrolowanego wydzielania genów, w których zakodowane są białka aktywne w prokariotach i eukariotach) oraz produkty lecznicze zawierające nową substancję aktywną, których stosowanie miałyby być wskazane w leczeniu chorób wymienionych w załączniku

(tj. zespołu nabytego niedoboru odporności, raka, zaburzeń neurodegeneracyjnych, cukrzycy, chorób autoimmunologicznych i innych dysfunkcji immunologicznych oraz w leczeniu chorób wirusowych).

Ponadto art. 3 ust. 2 Rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z 31 marca 2004 r. przewiduje możliwość dopuszczenia do obrotu dowolnego produktu leczniczego, który nie został wymieniony w załączniku. W trybie określonym w rozporządzeniu można wnosić o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zawierającego nową substancję aktywną, która w dniu wejścia w życie rozporządzenia nie była dopuszczona (natenczas we Wspólnocie), oraz produktów leczniczych stanowiących – według wnioskodawcy – ważną innowację terapeutyczną, naukową lub techniczną. Wnioskodawca może również wykazać, że przyznanie pozwolenia, zgodnie z rozporządzeniem, jest w interesie pacjentów lub zdrowia zwierząt na poziomie wspólnotowym (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?qid=1458947117488&uri=CELEX:02004R0726-20130605>).

Obok tych przypadków postępowania scentralizowanego, które przewidziano rozporządzeniem, postępowanie scentralizowane obowiązuje także w przypadku wprowadzania do obrotu produktów leczniczych terapii zaawansowanych. Taki tryb przewiduje bowiem rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniające dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz.U. L 324 z 10.12.2007 r., s. 121–137).

Chodzi o produkty lecznicze stosowane w nowoczesnych terapiach zaawansowanych, takich jak terapia genowa, somatyczna terapia komórkowa i inżynieria tkankowa (o medycznych aspektach terapii genetycznych szerzej: Scholl, Schmidtke, 1995, s. 7–62. Uwagi dotyczące koncepcji uzasadnień dopuszczalności terapii somatycznych zob. także Graumann, 2000, s. 21–44). Prawodawca europejski zdecydował o poddaniu tych produktów leczniczych procedurze scentralizowanej. W uzasadnieniu powoływanego rozporządzenia podniesiono m.in. tę okoliczność, że wszystkie pozostałe współczesne biotechnologiczne produkty lecznicze zostały już objęte scentralizowaną procedurą wydawania pozwoleń w trybie rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z 31 marca 2004 r., zaś Europejska Agencja Leków, przed którą toczy się to postępowanie, zapewnia jed-

nolitą naukową ocenę jakości, bezpieczeństwa i skuteczności według najwyższych istniejących standardów produktu i przyczynia się do przewyżczenia niedostatku odpowiednich kompetencji, zapewnienia wysokiego poziomu naukowej oceny tych produktów, utrzymania zaufania pacjentów i pracowników służby zdrowia do tej oceny oraz ułatwienia tym innowacyjnym technologiom dostępu do rynku europejskiego.

W opinii Parlamentu Europejskiego i Rady produkty lecznicze terapii zaawansowanej powinny podlegać tym samym zasadom regulacyjnym co inne typy biotechnologicznych produktów leczniczych. Ocena produktów leczniczych terapii zaawansowanej wymaga często bardzo konkretnych kompetencji, wykraczających poza tradycyjną farmację i obejmujących obszary z pogranicza innych sektorów, takich jak biotechnologia i wyroby medyczne. Są to produkty lecznicze złożone i na tyle specyficzne, że wymagają „specjalnych dostosowań” i „zharmonizowanych zasad” zapewniających swobodny i efektywny przepływ wspomnianych produktów z sektora biotechnologii w Unii Europejskiej. Jakkolwiek zatem produkty lecznicze stosowane w terapiach zaawansowanych są uważane za biologiczne produkty lecznicze w rozumieniu dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniające dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 stanowi *lex specialis* względem przepisów określonych w dyrektywie 2001/83/WE, a procedura scentralizowana powinna być obowiązkowa dla produktów leczniczych stosowanych w terapii zaawansowanej (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?qid=1458999023851&uri=CELEX:32007R1394>).

Przebieg postępowania scentralizowanego w przypadku produktów leczniczych określonych w rozporządzeniu (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z 31 marca 2004 r. ustanawiającym wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych oraz nadzoru nad nimi, a także ustanawiającym Europejską Agencję Leków reguluje kompleks norm, których omówienie wykracza poza ramy niniejszego artykułu. Warto tu podkreślić znaczenie Komii

tetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi i jego zadania w każdej sprawie dotyczącej dopuszczalności akt złożonych zgodnie ze scentralizowaną procedurą, z przyznaniem, ze zmianą, z zawieszeniem lub cofnięciem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego przeznaczonego do stosowania przez człowieka. Zgodnie z art. 6 ust. 3 przedmiotowego rozporządzenia to właśnie Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi wyznacza sprawozdawcę i współsprawozdawcę, których sprawozdanie jest podstawą zgodnej opinii Komitetu. Artykuł 61 ust. 7 rozporządzenia przewiduje natomiast, że jeśli członkowie Komitetu nie porozumieli się co do treści opinii, zawiera się w niej stanowisko większości członków oraz stanowiska odrębne wraz z argumentami, na których się opierają. Rozstrzygająca jest w tych przypadkach większość głosów członków Komitetu.

Należy nadmienić, że przedmiotowa opinia jest wydawana w terminie 210 dni od daty otrzymania ważnego wniosku (Komitet może wnieść o przedłużenie długości badania danych naukowych w dokumentach dotyczących wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie należycie uzasadnionego wniosku. Długość badania danych naukowych w dokumentach dotyczących wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi wynosić przynajmniej 80 dni, z wyjątkiem przypadków, jeżeli sprawozdawca i współsprawozdawca oświadczają, że wypełnili swoje zadania przed tym okresem), a po jej otrzymaniu Komisja przygotowuje projekt decyzji o dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu (zgodnie z art. 10 rozporządzenia przygotowanie projektu decyzji następuje w terminie 15 dni od daty otrzymania wspomnianej opinii od Komitetu).

Terminy przewidziane w procedurze określonej w postanowieniach powołanego rozporządzenia stanowią istotny czynnik zacieśniający współpracę między sprawozdawcami oraz w ramach Komitetu. Mając na względzie odpowiedzialność Europejskiej Agencji Leków za ich dotrzymanie oraz skład i zadania Komitetu (przypomnę, że Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi odpowiada, zgodnie z art. 56 ust. 1 pkt a ww. rozporządzenia, za przygotowanie opinii dla Agencji we wszystkich kwestiach związanych z oceną produktów leczniczych stosowanych u ludzi), można przyjąć, że procedura scentralizowana wszczynana w przypadku pozwoleń na obrót produktów leczniczych określonych tym rozporządzeniem

łączy z powodzeniem dwie płaszczyzny współpracy podmiotów odpowiedzialnych za bezpieczeństwo, skuteczność i jakość produktów leczniczych: wertykalną oraz horyzontalną. Jakkolwiek omówiony w zarysie przykład dotyczył tylko produktów leczniczych stosowanych u ludzi, można – opierając się na tym przykładzie – odnieść tę uwagę do zadań Agencji, określonych w art. 57 rozporządzenia, i zasadnie twierdzić, że jest ona rzeczywistym forum wymiany opinii naukowych dotyczących wszelkich kwestii odnoszących się do oceny produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub weterynaryjnych produktów leczniczych. Należy bowiem przypomnieć, że zadania Agencji skupiają wiele działań, które nie pozostają bez wpływu na sformułowaną powyżej ocenę.

Przykładowo, Agencja koordynuje badania naukowe nad jakością, bezpieczeństwem i skutecznością produktów leczniczych, które podlegają procedurom wspólnotowym wydawania pozwoleń na wprowadzenie do obrotu. Do istotnych zadań Agencji należy również opracowanie wszelkich opinii naukowych dotyczących oceny produktów leczniczych lub surowców wykorzystywanych w ich produkcji oraz zapewnianie wsparcia technicznego i naukowego w celu poprawy współpracy pomiędzy Unią Europejską, jej państwami członkowskimi, organizacjami międzynarodowymi i państwami trzecimi w zakresie kwestii technicznych i naukowych odnoszących się do oceny produktów leczniczych, w szczególności w kontekście dyskusji organizowanych w ramach konferencji międzynarodowych w sprawie harmonizacji (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?qid=1458947117488&uri=CELEX:02004R0726-20130605>).

Wspomniałem o różnicach pomiędzy trybami wzajemnego uznania a procedurą zdecentralizowaną. Regulację różnicującą oba tryby wysławiają postanowienia rozdziału 4 opatrzonego tytułem *Procedura wzajemnego uznania oraz procedura zdecentralizowana*. Szczególne znaczenie ma w tym kontekście art. 28 i nast. dyrektywy. Z treści tej regulacji wynika, że procedura wzajemnego uznania dotyczy przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w jednym lub więcej państw członkowskich, jeśli w czasie składania wniosku w odniesieniu do produktu leczniczego przyznane już zostało pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. W takim przypadku zainteresowane państwa członkowskie uznają pozwolenie na dopuszczenie

do obrotu przyznane przez wskazane referencyjne państwo członkowskie, w którym produkt leczniczy został już dopuszczony do obrotu. Posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu występuje w tym celu do referencyjnego państwa członkowskiego (państwa członkowskiego, w którym produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu) z wnioskiem o występowanie jako referencyjne państwo członkowskie oraz o opracowanie raportu oceniającego produkt leczniczy albo, w miarę potrzeb, o uaktualnienie jakiegokolwiek istniejącego raportu oceniającego.

Referencyjne państwo członkowskie opracowuje raport albo dokonuje jego aktualizacji i przesyła go, wraz z zatwierdzoną charakterystyką produktu, etykietą oraz ulotką dołączoną do opakowania, do zainteresowanych państw członkowskich i wnioskodawcy. Zainteresowane państwa członkowskie zatwierdzają dokumenty przesłane w celu ewaluacji oraz powiadamiają o tym referencyjne państwo członkowskie. Referencyjne państwo członkowskie rejestruje na koniec porozumienie zawarte pomiędzy wszystkimi stronami, zamyka postępowanie w sprawie dopuszczenia produktu leczniczego, o czym powiadamia wnioskodawcę. Nieuznanie dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu przez państwo członkowskie, do którego przesłano wspomniane dokumenty w celu ewaluacji, prowadzi do postępowania w przedmiocie sprzeciwu w grupie koordynacyjnej. Gdy nie dochodzi do jednomyślnego porozumienia między państwem członkowskim referencyjnym a zainteresowanym (art. 29 ust. 1 powoływanej dyrektywy), postępowanie wkracza w fazę odwoławczą na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Z postanowień tej dyrektywy wynika, że końcem postępowania w tym trybie jest decyzja Komisji (art. 32–34 dyrektywy).

Jednakże państwa członkowskie, które zatwierdziły raport oceniający referencyjnego państwa członkowskiego, charakterystykę produktu, etykietę oraz ulotkę dołączaną do opakowania, mogą, na wniosek wnioskodawcy, przyznać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego bez oczekiwania na wynik postępowania odwoławczego. W takim przypadku przyznane pozwolenie pozostaje bez uszczerbku dla wyniku postępowania (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/HTML/?uri=CELEX:02001L0083-20121116&from=PL>).

Jeśli zaś w czasie składania wniosku nie przyznano jeszcze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, obowiązuje tryb zdecentralizowany. Wnioskodawca występuje w nim z wnioskiem do wybranego przez siebie referencyjnego państwa członkowskiego, przed którego władzami wnosi o przygotowanie projektu raportu oceniającego, projektu charakterystyki produktu oraz projektu etykiety i ulotki dołączanej do opakowania. Wnioskodawca przedkłada również wniosek w innym państwie członkowskim, o którego dopuszczenie także zabiega, przy czym – jeśli trafnie interpretuję art. 28 ust. 1 dyrektywy – we wniosku składanym w tym państwie wskazuje na wybór innego państwa członkowskiego jako państwa członkowskiego referencyjnego. Referencyjne państwo członkowskie przygotowuje projekty wymienionych dokumentów oraz przesyła je zainteresowanym państwom członkowskim i wnioskodawcy. Zainteresowane państwa członkowskie zatwierdzają natomiast raport oceniający, charakterystykę produktu, etykietę i ulotkę dołączaną do opakowania oraz powiadamiają o tym referencyjne państwo członkowskie. Rejestracja porozumienia następuje w państwie referencyjnym, które informuje wnioskodawcę o treści porozumienia i zakończeniu postępowania w przedmiocie dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/HTML/?uri=CELEX:02001L0083-20121116&from=PL>).

Należy odnotować tę okoliczność, że postępowania zdecentralizowane oraz wzajemnego uznania nie są od siebie znacząco różne. Kluczowe znaczenie mają w obu przypadkach raporty oceny leku oraz rola państw członkowskich, które zatwierdzają raport oceniający, charakterystykę produktu, etykietę oraz ulotkę dołączaną do opakowania produktu leczniczego. Inaczej wypada porównanie z postępowaniem scentralizowanym, którego ramy czasowe są precyzyjnie określone, zaś większość kompetencji w tej procedurze skupia Europejska Agencja Leków. Mimo zdecentralizowanej struktury tej agencji europejskiej może ona gwarantować sprawny przebieg postępowania w przedmiocie dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu. Nie polega ona bowiem – jak np. w przypadku postępowania wzajemnego uznania – na podmiotach zewnętrznych, na których aktywność nie miałyby wpływu. Podobną ocenę można sformułować w odniesieniu do kryteriów oceny produktu leczniczego (zapewnienie bezpieczeństwa, jakości i skuteczności), co

znalazło swój wyraz w motywach centralizacji procedury dopuszczenia do obrotu produktów leczniczych stosowanych w terapiach zaawansowanych. Mając na względzie te czynniki oraz postęp w farmakologii, procedura scentralizowana będzie zyskiwać na znaczeniu (lista produktów leczniczych dopuszczanych do obrotu w tym trybie będzie się rozszerzać).

PODSUMOWANIE

W powyższych uwagach przedstawiłem powiązania prawne sprzyjające takiemu ukształtowaniu prawa farmaceutycznego, które wzmaga umiędzynarodowienie obrotu lekami na europejskim rynku leków przez ujednoczenie oceny produktów leczniczych. Powiązania te ustaliłem na poziomie organizacyjnym, przedstawiając strukturę ICH. Odnosząc się do struktury Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji, podkreśliłem, że w jej pracach uczestniczy EMA reprezentująca unijny rynek produktów leczniczych. Zasygnalizowałem ponadto procedurę uzgodnień pomiędzy uczestnikami konferencji w sprawie wytycznych, zwracając uwagę na tę okoliczność, że obejmuje ona również ich implementację na poziomie rynków reprezentowanych na konferencji. Zharmonizowane wytyczne dotyczące produktów leczniczych, uzgadniane w ramach ICH, są dlatego wdrażane na poziomie Unii Europejskiej przez EMA.

Uwarunkowania prawne wpływające na europeizację prawa farmaceutycznego w państwach Unii Europejskiej przedstawiłem na poziomie procedur, według których produkty lecznicze są dopuszczane do obrotu w państwach członkowskich Unii Europejskiej. Z tych też względów integracja rynków krajowych jest silniejsza w ramach Unii Europejskiej. Najwyraźniej ujawnia się to w procedurze scentralizowanej, w której powiązania między państwami członkowskimi Europejską Agencją Leków są asymetryczne. Taki układ powiązań wzmacnia zakres zadań tej agencji oraz rola Komisji Europejskiej w postępowaniu o dopuszczenie produktów leczniczych do obrotu.

Literatura

- Abraham, J., Smith, H.L. (2003). *Regulation of the pharmaceutical industry*. Basingstoke: Palgrave Macmillan.
- Ballance, R., Pogány, J., Forstner, H. (1992). *The world's pharmaceutical industries: an international perspective on innovation, competition and policy; prepared for the United Nations Industrial Development Organization*. Aldershot, Hants: Elgar.
- Bentkowski, S. (2014). *Formalizacja prawna kontroli realizacji zadań w zakresie opieki zdrowotnej*, „Journal of Modern Science” 1/20. ISSN 1734-2031.
- Chodorowska, A.E., Stopińska, J.M. (2012). *Korupcja w ochronie zdrowia*, „Journal of Modern Science” 4/15. ISSN 1734-2031.
- Duda, M., Narodowska, J. (2012). *Korupcja w sektorze farmaceutycznym – analiza zjawiska*, „Journal of Modern Science” 4/15. ISSN 1734-2031.
- Fischer, A., Breitenbach, J. (2013). *Die Pharmaindustrie: Einblick – Durchblick – Perspektiven*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Flenreiss, G., Rümmele, M. (2008). *Medizin vom Fließband: die Industrialisierung der Gesundheitsversorgung und ihre Folgen*. Wien: Springer Verlag.
- Graumann, S. (2000). *Die somatische Genterapie. Entwicklung und Anwendung aus ethischer Sicht*. Basel, Tübingen: Francke Verlag.
- Kosłowski, P. (2008). *Bittere Arznei: Wirtschaftsethik und Ökonomik der pharmazeutischen Industrie*. München: Fink Verlag.
- Kruszyński, R.J. (2014). *Obrót detaliczny lekami. Zagadnienia prawne*. Warszawa: Wolters Kluwer.
- Kubiak, R. (2010). *Prawo medyczne*. Warszawa: Wydawnictwo C.H. Beck.
- Martis, R., Winkhardt-Martis, M. (2007). *Arzt haftungsrecht. Fallgruppenkommentar*. Köln: Verlag Dr Otto Schmidt.
- Mühlbauer, B.H. (Hrsg.) (2012). *Zukunftsperspektiven der Gesundheitswirtschaft*. Berlin: Lit-Verlag.
- Nesterowicz, M. (2012). *Prawo medyczne. Komentarz i glosy do orzeczeń sądowych*. Warszawa: LexisNexis.
- Quirke, V., Slinn, J. (2010). *Perspectives in twentieth-century pharmaceuticals*. Oxford, Wien: Peter Lang Verlag.
- Robbers, K. (2010). *Die Bedeutung von Wahrscheinlichkeitsaussagen für die Bestimmung des Standards individueller Behandlungen. Zur haftungsrechtlichen Akzeptanz insbesondere am Beispiel der „number needed to treat (NNT)” – Argumente*. Hamburg: Verlag Dr Kovac.

- Rygl, D. (2009). *Länderübergreifende Innovations- und Wissensnetzwerke: Eine empirische Studie in der pharmazeutischen Industrie*. Mering: Rainer Hampp Verlag.
- Scherzberg, A. (2011). *Grundlagen staatlicher Risikoregulierung*. W: M. Albers (red.), *Risikoregulierung im Bio-, Gesundheits- und Medizinrecht*. Baden-Baden: Nomos Verlag, Schriftenreihe zum Bio-, Gesundheits- und Medizinrecht.
- Schneider, L. (2010). *Neue Behandlungsmethoden im Arzthaftungsrecht. Behandlungsfehler-Aufklärungsfehler-Versicherung*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, MedR Schriftenreihe Medizinrecht.
- Scholl, U., Schmidtke, J. (1995). *Naturwissenschaftlich-medizinische Aspekte der Gentherapie*. W: K. Bayertz, J. Schmidtke, H.-L. Schreiber (red.), *Somatische Gentherapie. Medizinische, ethische und juristische Aspekte*. Jena, New York: Gustav Fischer Verlag Stuttgart.
- Schwanitz, R. (2009). *Die Internationalisierung der Gesundheitswirtschaft: Was kommt nach Medizintechnik und Pharmaindustrie?* Gelsenkirchen: Institut Arbeit und Technik (IAT), Westfälische Hochschule, University of Applied Sciences.
- Veh, A. (2011). *Das „off-label-use“ – Dilemma*. W: M. Albers (red.), *Risikoregulierung im Bio-, Gesundheits- und Medizinrecht*. Hamburg: Nomos Verlag, Schriften zum Bio-, Gesundheits- und Medizinrecht, Band 9.
- Velten, W. (2001). *Der medizinische Standard im Arzthaftungsprozess. Ein Beitrag zu Umfang und Grenzen der Darlegungslast von Arzthaftungsklägern bezüglich der Standards medizinischer Heilbehandlung*. Baden-Baden: Nomos Verlag.

Źródła internetowe

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004011.pdf, dostęp: 24.03.2016.
- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000235.jsp&mid=WC0b01ac058001ce7d, dostęp: 24.03.2016.
- <http://www.eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/HTML/?uri=CELEX:02001L0083-20121116&from=PL>, dostęp: 24.03.2016.
- <http://www.eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0082&qid=1458946947420&from=pl>, dostęp: 22.03.2016.
- <http://www.eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?qid=1458947117488&uri=CELEX:02004R0726-20130605>, dostęp: 24.03.2016.
- <http://www.eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?qid=1458999023851&uri=CELEX:32007R1394>, dostęp: 24.03.2016.

<http://www.ich.org/about/vision.html>, dostęp: 24.03.2016.

<http://www.meddra.org/about-meddra/organisation/management-board/>, dostęp: 24.03.2016.

<https://www.econstor.eu/bitstream/10419/57232/1/690103972.pdf>, dostęp: 24.03.2016.

www.vichsec.org, dostęp: 24.03.2016.