

WKŁAD EKSPERYMENTALNYCH TERAPII DO ROZWOJU WIEDZY MEDYCZNEJ

– Włodzimierz Galewicz –

Zgłoszono: 27 października 2023

Zaakceptowano: 27 października 2023

Opublikowano online: 29 grudnia 2023

W odniesieniu do relacji pomiędzy stosowaniem eksperymentalnej terapii i badaniem naukowym można postawić cały szereg pytań: 1. czy stosowanie eksperymentalnej terapii, czyli przeprowadzanie eksperymentu leczniczego samo w sobie jest pewnym badaniem; 2. czy terapeutyczne stosowanie jakiejś innowacyjnej procedury medycznej może łączyć się z naukowym badaniem tej procedury, nie tracąc swojej terapeutycznej natury; 3. czy połączenie terapeutycznego stosowania innowacyjnej procedury z badaniem tej innowacji jest jako całość działaniem terapeutycznym, czy przedsięwzięciem badawczym; 4. czy zbieranie, przekazywanie i rejestrowanie danych na temat przebiegu i wyniku prowadzonych eksperymentalnych terapii jest obowiązkiem odpowiednich stron, a jeżeli tak, to pod jakim warunkiem oraz w jaki sposób ten obowiązek może być spełniany.

ad 1. Eksperyment medyczny, także ten leczniczy, jest w pewnym aspekcie zabiegiem poznawczym, podobnie jak np. eksperyment kulinarny lub eksperyment fryzjerski. Ktoś, kto go przeprowadza, ma na względzie pewien cel praktyczny lub pozapoznawczy, którym może być poprawa zdrowia, smaczna potrawa lub elegancka fryzura. Nie jest jednak pewny, czy jakaś nowa, niewypróbowana jeszcze procedura, którą zamierza zastosować, pozwoli mu osiągnąć ten cel, i chce się o tym przekonać. Innymi słowy, jego celem jest nie tylko osiągnięcie pożądanego praktycznego wyniku, lecz także sprawdzenie, czy i w jakim stopniu daje się on osiągnąć za pomocą stosowanej metody. Ten poznawczy aspekt wszelkiego rodzaju eksperymentów włącznie z leczniczymi nie powinien jednak przesłaniać różnicy pomiędzy eksperymentalnym leczeniem i badaniem medycznym. Po pierwsze bowiem, w eksperymencie leczniczym uzyskanie pewnego rodzaju wiedzy jest tylko celem ubocznym, natomiast w badaniu – głównym. A po drugie, wiedza uzyskiwana w badaniu medycznym jest wiedzą innego rodzaju aniżeli ta, którą bezpośrednio uzyskuje się w eksperymencie leczniczym. Podczas gdy badacz przeprowadzający próbę kliniczną stara się uzyskać wiedzę ogólną (lub „uogólnialną”), lekarz stosujący eksperymentalną terapię dowiadyuje się raczej, czy może ona

Włodzimierz Galewicz
Pracownia Etyki Praktycznej i Historii Etyki
Instytut Filozofii
Uniwersytet Jagielloński
Email: w.galewicz@uj.edu.pl

pomóc jego pacjentowi; ta ostatnia wiedza jest wprawdzie w pewnym znaczeniu ogólna, dotyczy bowiem wielu zastosowań sprawdzanej metody u tegoż pacjenta, nie odznacza się jednak ogólnością w węższym rozumieniu, w którym tę cechę przyznaje się jedynie wiedzy stosującej się do wielu jednostek. Lekarz, który już ustali, że pewien lek jest skuteczny dla tego lub tamtego pacjenta, może co prawda per analogiam wnosić, że będzie on skuteczny także dla innych, znajdujących się w podobnej kondycji, ale przeprowadzając takie wnioskowanie, a następnie weryfikując jego konkluzję w swej dalszej praktyce, wychodzi już poza granice samej eksperymentalnej terapii. Nie jest po prostu lekarzem, ani nawet lekarzem eksperymentującym, lecz co najwyżej lekarzem badaczem.

ad 2. Jeżeli jednak zgodzimy się na to, że eksperymentalna terapia, pomimo jej eksperymentalnej, a więc w pewnym sensie badawczej natury, sama nie jest właściwym badaniem naukowym, do rozważenia pozostaje jeszcze, czy nie może ona łączyć się z takim badaniem – czy zatem lekarz przeprowadzający eksperymentalną terapię nie może równocześnie wykonywać czynności mieszczących się już w zakresie badań naukowych. Pytając „czy nie może” nie mamy przy tym na myśli możliwości realnej, lecz konceptualną: czy eksperymentalne leczenie połączone z równoczesnym zbieraniem i rejestrowaniem danych w celu pozyskania ogólnej wiedzy jest jeszcze w ogóle leczeniem, a w szczególności eksperymentem leczniczym. Odpowiedź musi naturalnie zależeć od tego, jak wiele wkłada się w to ostatnie pojęcie. Jeżeli więc eksperyment leczniczy definiowałoby się jako działanie lekarza, który ma na względzie *wyłącznie* interes pacjenta, to eksperymentalna terapia połączona z jakąkolwiek czynnością badawczą nie będzie już właściwym, a przynajmniej czystym eksperymentem leczniczym. Najczęściej spotykane definicje eksperymentu leczniczego lub eksperymentalnej terapii nie idą jednak tak daleko i nie wymagają od czynności mieszczących się w ich zakresie, aby ani same nie dążyły także do innego celu, ani nie łączyły się z żadną równoczesną czynnością dążącą do innego celu, jak tylko do zdrowotnej korzyści indywidualnego pacjenta; wymagają one tylko, ażeby dobro indywidualnego pacjenta było nadrzędnym lub głównym celem podmiotu, który przeprowadza taki eksperyment, przy czym za główny lub nadrzędny możemy uznać cel pewnej osoby, którego ona ani całkiem nie poświęca, ani istotnie nie ogranicza dla innego celu. Dopóki zatem dobro pacjenta, któremu ma służyć pewien eksperyment leczniczy, nie doznaje żadnego uszczerbku wskutek spełnianych równocześnie czynności badawczych, dopóty także ten eksperyment nie traci swojej leczniczej natury.

ad 3. Od pytania, czy eksperymentalna terapia może łączyć się z jakąś czynnością badawczą, nie przestając być szczególną terapią, czyli formą praktyki medycznej, należy odróżnić pytanie, czy także obszerniejsza całość, w skład której wchodzi eksperymentalna terapia i towarzysząca jej czynność badawcza, powinna być zaliczana do badań¹,

¹ Do tego ujęcia zdaje się przychylić Emanuel, odnosząc się do punktu 37 Deklaracji helsińskiej (Supplement), zgodnie z którym „[p]odczas leczenia pacjenta tam, gdzie sprawdzone interwencje nie istnieją lub też okazały się nieskuteczne, lekarz, po zasięgnięciu porady eksperta i uzyskaniu świadomej zgody pacjenta lub jego przedstawiciela ustawowego, może zastosować interwencję o nieudowodnionej skuteczności, jeśli w ocenie lekarza daje ona nadzieję na ratowanie życia, przywrócenie zdrowia lub przyniesienie ulgi w cierpieniu” (por. WMA/Światowe Stowarzyszenie Lekarzy (2013): 7–8), ogranicza on mianowicie tę zezwalającą normę przez dodatkowy warunek: „ale jedynie wtedy, gdy ta interwencja jest podejmowana w ramach badania naukowego, mającego ocenić jej bezpieczeństwo i skuteczność (but only if it is undertaken as a research study designed to

czy też do praktyki. Ta ostatnia kwestia, chociaż na pozór raczej terminologiczna, jest wprawdzie również praktycznie nieobojętna, zwłaszcza jeżeli eksperymentalne terapie poddaje się innym normatywnym rygorom niż badania medyczne, ale w naszym obecnym kontekście nie musi być szerzej dyskutowana.

ad 4. Najistotniejsze dla nas jest bowiem ostatnie z zestawionych pytań. Jeżeli eksperymentalna terapia może łączyć się z pewnym badaniem, nie tracąc swojej terapeutycznej natury, to czy nie powinna się z nim również łączyć? Czy zatem dążąc przede wszystkim do dobra indywidualnego pacjenta, lecznicze eksperymenty nie powinny niejako na drugim planie, ubocznie lub okazjonalnie mieć na względzie także dobra nauki?

Uznając, że eksperymentalna terapia może łączyć się z badaniem naukowym, nie musi się naturalnie przyjmować, że powinna się z nim łączyć. Najpierw bowiem można twierdzić, że nawet jeśli równoczesne czynności badawcze, towarzyszące eksperymentalnej terapii, nie przekreślają całkiem jej terapeutycznej natury, to jednak nie służą optymalnej realizacji jej terapeutycznych celów; indywidualny pacjent, traktowany jako „przypadek” ogólniejszego problemu zdrowia publicznego, nic na tym sam nie zyskuje, a zawsze coś traci; chociażby nawet eksperymentujący lekarz uczciwie i szczerze starał się nie robić nic wbrew jego indywidualnym zdrowotnym potrzebom, mimo woli nagina je do potrzeb nauki. Następnie zaś można też argumentować, że w rozwiązywaniu tych ogólniejszych problemów zdrowotnych terapeutyczne zastosowania innowacyjnych procedur nie są szczególnie pomocne; uzyskiwane dzięki nim wyniki poznawcze mają bowiem charakter niesystematyczny lub wręcz anegdotyczny, tak iż czerpany z nich pożytek społeczny – wkład do medycznej wiedzy – nie jest bardzo wielki, a może być nawet zbyt mały, aby zrównoważyć ów nieznaczący uszczerbek na bezpośredniej korzyści, którą ze stosowanej terapii mógłby odnieść pacjent².

Zarysowane argumenty, chociaż na pewno godne uwzględnienia, nie są jednak na tyle istotne, aby zaważyć na najczęściej reprezentowanym modelu dopuszczalnej, a w każdym razie optymalnej formy eksperymentalnej terapii. Zgodnie z tym przeważającym stanowiskiem praktyczne stosowanie innowacyjnych procedur medycznych poza rygiem badań naukowych nie tylko może, ale i powinno w pewien sposób łączyć się z badawczym podejściem do tych innowacji. Ten często wysuwany postulat przybiera jednak różny sens zależnie od tego, jakie postępowanie wobec innowacyjnych terapii określamy jako podejście badawcze, ale także jak rozumiemy ów sposób, w który eksperymentalna terapia powinna być z nim połączona.

evaluate its safety and efficacy”, zob. Emanuel (2013): Supplementary appendix. Polskie tłumaczenia cytowanych fragmentów z tekstów w języku angielskim pochodzą ode mnie, chyba że w przypisie lub w bibliografii podani są inni tłumacze.

² Tak np. Dulak pisze: „Należy pamiętać, że w przypadku prób niekontrolowanych, nierandomizowanych, a takimi siłą rzeczy są wszelkie zabiegi komercyjne, nie można udowodnić, że poprawa (oceniana subiektywnie) nie jest wynikiem efektu placebo, czyli np. oczekiwania poprawy przez rodziców ciężko chorych dzieci”, zob. Dulak (2020): 119. Caplan i Bateman-House podkreślają natomiast szczególnie niemięrodojność danych, jakie można uzyskać, gdy chodzi o wpływ eksperymentalnych terapii na stan zdrowia pacjentów terminalnie chorych: „First, desperately ill patients who receive access to unapproved treatments may not provide worthwhile clinical data, simply on account of their degree of illness or disability. The terminally ill and extremely sick can shed little light on safety concerns. Demanding that data be collected on these patients to satisfy the corporate or common good is useful only to the extent that it is scientifically meaningful; otherwise, it is simply make-work that costs time, money, and effort,” zob. Caplan, Bateman-House (2014): 16.

Co do tej ostatniej kwestii, połączenie eksperymentalnych terapii z badaniami medycznymi może być realizowane na co najmniej dwa różne, choć raczej uzupełniające się niż wykluczające sposoby, na które zwraca uwagę chociażby Deklaracja helsińska (WMA 2013). W jej artykule 37, mającym za przedmiot „interwencje o nieudowodnionej skuteczności w praktyce klinicznej”, stwierdza się mianowicie:

Podczas leczenia pacjenta tam, gdzie sprawdzone interwencje nie istnieją lub też [inne znane interwencje – W.G.] okazały się nieskuteczne, lekarz, po zasięgnięciu porady eksperta i uzyskaniu świadomej zgody pacjenta lub jego przedstawiciela ustawowego, może zastosować interwencję o nieudowodnionej skuteczności, jeśli w ocenie lekarza daje ona nadzieję na ratowanie życia, przywrócenie zdrowia lub przyniesienie ulgi w cierpieniu. *Następnie* interwencja taka powinna stać się przedmiotem badań naukowych mających na celu ocenę jej bezpieczeństwa i skuteczności. We wszystkich przypadkach nowe informacje powinny być *rejestrwane* i tam, gdzie jest to stosowne, powinny zostać udostępnione publicznie³ (podkr. moje – W.G.).

Przytoczony paragraf upoważnia zatem lekarza do tego, aby w opisanej sytuacji – jeżeli żadna sprawdzona terapia nie może uratować jego pacjenta, a pewna interwencja o nieudowodnionej skuteczności daje mu nadzieję na uratowanie⁴ – zastosował tę niesprawdzoną terapię. Przyznając lekarzowi takie uprawnienie – a więc zwalniając go poniekąd z odpowiedzialności za ewentualne niepomyślne skutki niedostatecznie przebadanej, ale zasadnie stosowanej interwencji – Deklaracja nakłada jednak równocześnie czy to na niego samego, czy to na jego instytucję, czy to na cały system opieki medycznej także pewne obowiązki, z których przynajmniej dwa dają się już zaliczyć do badań medycznych. Po pierwsze, zastosowana eksperymentalna interwencja powinna „następnie” (*subsequently*) – a więc zapewne już po jej zastosowaniu w danym przypadku, czy też całej serii podobnych przypadków – „stać się przedmiotem badań naukowych mających na celu ocenę jej bezpieczeństwa i skuteczności”. Po drugie, wszelkie nowe informacje, pozyskane w trakcie lub na podstawie takiej interwencji powinny być we wszystkich przypadkach – a więc nie tylko wtedy, gdy potwierdzają jej terapeutyczne zalety, lecz także gdy każą o nich powątpiewać – rejestrowane i udostępniane publicznie (o ile tylko jest to stosowne). To rejestrowanie i upublicznianie informacji o wynikach eksperymentalnych terapii może co prawda służyć także innym celom – np. ostrzeżeniu innych potencjalnych pacjentów, aby nie pokładali nadmiernych nadziei w oferowanej

³ Światowe Stowarzyszenie Lekarzy (2013): 7–8 ; zob. WMA (2013): „37. In the treatment of an individual patient, where proven interventions do not exist or other known interventions have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorised representative, may use an unproven intervention if in the physician’s judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. This intervention should subsequently be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information must be recorded and, where appropriate, made publicly available.”

⁴ Ten opis wydaje się nie całkiem spójny, tak iż nie jest zapewne przypadkiem, że jeden z jego strukturalnych elementów „other known interventions” został po prostu pominięty w polskim tłumaczeniu. Nie jest bowiem jasne, jak rozumieć owe „inne znane interwencje”, które okazały się nieskuteczne – w stosunku do których są one inne.

cudownej terapii – ale na pewno przydaje się także do celów badawczych, a nawet może być traktowane jako wchodzące już w skład postępowania badawczego, które jest prowadzone *równocześnie* z terapeutycznym stosowaniem eksperymentalnej interwencji, nawet jeżeli nie ma jeszcze typowych cech badania klinicznego.

Te dwa badawcze obowiązki, stanowiące niejako drugą stronę prawa do eksperymentalnej terapii, są uznawane także w innych dokumentach instytucji lub organizacji medycznych. Pojawiają się również – już nieco bardziej rozwinięte i uwyraźnione – w wytycznych ISSCR z 2021 roku. Formułowane w nich Zalecenie 3.5.2 głosi:

Klinicyści-naukowcy są zobowiązani, aby podzielić się doświadczeniem zdobytym podczas leczenia indywidualnych pacjentów, wnosząc swój wkład w uogólnialną wiedzę medyczną. To obejmuje:

- systematyczną i obiektywną ocenę skutków;
- plan przekazywania środowisku naukowemu wyników, w tym wyników negatywnych oraz zdarzeń niepożądanych, aby umożliwić recenzję podjętych działań (na przykład przez udostępnianie wyników specjalistom np. w postaci streszczenia lub publikacji w recenzowanych periodykach);
- rozpoczęcie w odpowiednim czasie formalnego badania klinicznego dotyczącego danej interwencji wkrótce po jej próbnym zastosowaniu u bardzo niewielkiej liczby pacjentów⁵.

Obydwie wymienione tutaj formy „wkładu w uogólnialną wiedzę medyczną” mogą być jednak w praktyce realizowane różnie. Dotyczy to najpierw obowiązku „dalszych badań”, a zatem regularnych badań naukowych, podejmowanych już po pewnej serii zastosowań nieprzebadanej jeszcze terapii. Tak np. w Stanowisku NRL z 2022 roku ten wymóg wiązany jest szczególnie z potrzebą oceny długoterminowych skutków eksperymentalnych terapii komórkowych:

W przypadku eksperymentów leczniczych niezwykle istotna jest rzetelna ocena efektów długoterminowych. *Należy przedstawić plan zbierania danych klinicznych potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność terapii/ produktu. Zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM) rzeczywiste informacje o skuteczności terapii mogą być uzyskane jedynie w ramach odpowiednio zaplanowanych badań, poddanych odpowiedniej analizie⁶.*

⁵ Zob. ISSCR (2021), s. 45: „There is a commitment by clinician-scientists to use their experience with individual patients to contribute to generalizable knowledge. This includes: i. Ascertaining outcomes in a systematic and objective manner; ii. A plan for communicating outcomes, including negative outcomes and adverse events, to the scientific community to enable critical review (for example, as abstracts to professional meetings or publications in peer-reviewed journals); iii. Initiating a formal clinical trial for the intervention in a timely manner after experience a very small number of patients.”

⁶ Ocena długoterminowych efektów eksperymentu leczniczego musi oczywiście opierać się na badaniach prowadzonych jeszcze przez długi okres po jego zakończeniu. W przytoczonej wypowiedzi nie przesądza się jednak, czy ta badawcza kontynuacja eksperymentalnej terapii musi przybierać klasyczną formę randomizowanych prób klinicznych z grupą kontrolną, bowiem do „zbierania danych klinicznych” nie jest koniecznie potrzebne tak ściśle rozumiane badanie kliniczne.

Wyraźne różnice zdań czy też ujęć wiążą się także z obowiązkiem rejestrowania i upubliczniania wyników eksperymentalnych terapii. Dotyczą one zwłaszcza potrzeby i możliwości utworzenia ogólnego (a więc nie tylko szpitalnego czy też lokalnego) rejestru gromadzącego tego typu dane. W dokumencie opublikowanym przez międzynarodowy Sojusz na rzecz Medycyny Regeneracyjnej (The Alliance for Regenerative Medicine) czytamy:

Należy założyć obowiązkowy rejestr, zawierający publicznie dostępne informacje na temat produktów leczniczych terapii zaawansowanej wytwarzanych w ramach wyjątku szpitalnego, w tym informacje na temat miejsca ich wytwarzania i stosowania, źródła finansowania, odpowiedzialnego lekarza, szczegółowych danych produktów wraz z ich zamierzonym wskazaniem, liczby leczonych pacjentów i wszelkie dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa, uzyskane w wyniku zastosowania wyjątku szpitalnego⁷.

Podobny postulat, chociaż w nieco mniej stanowczej postaci, formułowany jest w Stanowisku NRL z 2022 roku, w którym rekomenduje się:

podjęcie działań organizacyjnych i legislacyjnych w celu wprowadzenia obowiązku prawnego zgłaszania efektów ubocznych w przypadku HE-ATMP, a docelowo stworzenia rejestru zabiegów z obszaru eksperymentalnych terapii komórkowych w celu weryfikacji ich skuteczności i bezpieczeństwa.

Próby realizacji tego typu postulatów spotkały się jednak dotąd z dość umiarkowanym powodzeniem. Potwierdza to na przykład dokument Nuffield Council on Bioethics, w którym czytamy, że chociaż w Wiekiej Brytanii już w 2016 r. zaproponowano, aby utworzyć rejestr eksperymentalnych terapii przeprowadzanych przez angielskich lekarzy, to jednak „żaden taki rejestr nie został założony, a cele, którym miałyby on służyć, są przedmiotem sporu”⁸.

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

Konflikt interesów: Autor oświadcza, że w ramach pracy nad artykułem nie wystąpił konflikt interesów na żadnym z jej etapów.

Licencja: Artykuł opublikowany w otwartym dostępie na licencji Creative Commons Attribution License, która dopuszcza użycie, rozpowszechnianie oraz powielanie w dowolnym medium, pod warunkiem, że oryginalne dzieło jest stosownie cytowane.

⁷ ARM (2020), s 1: „A mandatory registry should be established with publicly accessible information relating to ATMPs produced under HE, including their place of manufacture and use, source of funding, responsible physician, products details with their intended indication, number of patients treated and any safety and efficacy data generated from the HE use.”

⁸ Nuffield Council on Bioethics (2018): 6.

Bibliografia

- ARM (The Alliance for Regenerative Medicine) (2020), *Recommendations for the use of Hospital Exemption*, URL = <https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2020/10/ARM-position-on-HE-final-Oct-2020.pdf> [dostęp 27.10.2023].
- Caplan A., Bateman-House A. (2014), *Compassion for each individual's own sake*, „American Journal of Bioethics” 14 (11): 16-17, URL = <https://doi.org/10.1080/15265161.2014.957622> [dostęp 27.10.2023].
- Dulak J. (2020), *Komórki macierzyste: zastosowania, perspektywy, nieporozumienia*, „NAUKA” 1: 99-123.
- Emanuel E.J. (2013), *Reconsidering the Declaration of Helsinki*, „Lancet” 381 (9877): 1532-1533.
- ISSCR (International Society for Stem Cell Research) (2021), *Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation*; pol. *Wytyczne dotyczące badania i klinicznego wykorzystania komórek macierzystych*, tłum. P. Chołda, [w:] *Antologia bioetyki, t. 7: Innowacyjne terapie – nadzieje i zagrożenia*, W. Galewicz (red.), TAIWPN Universitas, Kraków 2024 (w przygotowaniu).
- NRL (2022) – Stanowisko Zespołu ekspertów do spraw terapii komórkowych i komórek macierzystych Naczelnej Rady Lekarskiej w sprawie komercyjnego oferowania zabiegów z wykorzystaniem komórek określanych jako macierzyste, w tym przeprowadzanych w ramach medycznych eksperymentów leczniczych, 3 marca 2022.
- Nuffield Council on Bioethics (2018), *Patient access to experimental treatments*, „Bioethics Briefings”, London, URL = <https://www.nuffieldbioethics.org/assets/pdfs/Patient-access-to-experimental-treatments.pdf> [dostęp 27.10.2023].
- WMA (World Medical Association) (2013), *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*, „Journal of the American Medical Association” 310 (20): 2191-2194, tłum. M. Czarkowski, R. Krajewski, K. Radziwiłł, Ośrodek Bioetyki Naczelnej Rady Lekarskiej, Warszawa, URL = https://nil.org.pl/uploaded_files/art_1585807090_deklaracja-helsinki-przyjeta-na-64-zo-wma-pazdziernik-2013-pelny-tekst.pdf [dostęp 27.10.2023].
- Światowe Stowarzyszenie Lekarzy (2013), *Deklaracja Helseńska Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (WMA) Etyczne zasady prowadzenia badań medycznych z udziałem ludzi*, tłum. M. Czarkowski, R. Krajewski, K. Radziwiłł, Ośrodek Bioetyki Naczelnej Rady Lekarskiej, Warszawa, URL = https://nil.org.pl/uploaded_files/art_1585807090_deklaracja-helsinki-przyjeta-na-64-zo-wma-pazdziernik-2013-pelny-tekst.pdf [dostęp 27.10.2023].