



Katedra i Zakład Nauk Humanistycznych i Medycyny Społecznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

ul. Chodźki 7, 20-093 Lublin
tel. (081) 448 68 50

Dr hab. Jakub Pawlikowski, prof. uczelni
Katedra i Zakład Nauk Humanistycznych
i Medycyny Społecznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, 29 lipca 2021 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgra Mateusza Wasylewskiego pt. „Wartość społeczna i marnotrawstwo badawcze w badaniach klinicznych w pediatrii”

Etyczne i społeczne uzasadnienie dopuszczalności prowadzenia eksperymentów medycznych na ludziach opiera się na założeniu, że dążenie do postępu naukowego nie narusza godności oraz podstawowych praw i wolności uczestników badań (m. in. prawa do samostanowienia, prywatności, ochrony zdrowia i życia) oraz zapewniony jest jak najwyższy poziom bezpieczeństwa dla uczestników. Uczestnicy niekiedy mają szansę odnieść bezpośrednie korzyści, albo przewidywane ryzyko będzie minimalne a wartość społeczna badań będzie je przewyższać. Założenia te widoczne są w dokumentach z zakresu etyki medycznej, bioetyki i prawa regulującego eksperymenty medyczne oraz w wytycznych dobrych praktyk publikowanych przez towarzystwa naukowe i agencje regulatorowe (FDA, EMA, CIOMS, Deklaracje Światowego Stowarzyszenia Lekarzy - WMA). W wielu badaniach naukowych w medycynie nie można jednak spodziewać się bezpośrednich korzyści dla uczestników, co widać wyraźnie na przykładach eksperymentów badawczych, a zwłaszcza wczesnych faz badań klinicznych, a nawet w badaniach opartych o wykorzystanie ludzkiego materiału biologicznego. Udział w tego typu badaniach często musi wiązać się z założeniem altruistycznej postawy u uczestników (co należy im uświadomić). Z tej perspektywy kategoria wartości społecznej prowadzonych badań oraz dążenie do ograniczenia zjawiska marnotrawstwa badawczego jawią się jako szczególnie istotne.

Społeczna wartość badań naukowych dotyczy nie tyle bezpośrednich korzyści dla uczestników badań, co korzyści dla innych (przyszłych) chorych i społeczeństwa. Jest to

zagadnienie szczególnie istotne we wczesnych fazach badań klinicznych, gdzie bezpośrednie korzyści dla uczestników badań są rzadkie i znikome, a ryzyko zdrowotne może być wyższe niż na dalszych etapach. Z kolei marnotrawstwo badawcze może wynikać nie tylko z obiektywnych ograniczeń związanych z metodą eksperymentalną, ale również z możliwych do uniknięcia, a przynajmniej zredukowania, błędów związanych ze stawianiem pytań badawczych, planowaniem i prowadzeniem badań, analizą i interpretacją punktów końcowych oraz publikowaniem wyników. Postulat redukcji marnotrawstwa w badaniach dotyczy wszystkich badań interwencyjnych prowadzonych na ludziach, ale wybrzmiewa szczególnie w odniesieniu do populacji pediatrycznej ze względu na jej bezbronność i podatność na wykorzystanie. Niska wartość społeczna i związane z tym marnotrawstwo badawcze ma konsekwencje etyczne (m. in. nieuzasadnione narażenie życia i zdrowia uczestników), finansowe (m. in. wysokie koszty prowadzenia badań) i społeczne (m.in. spadek zaufania do badaczy i systemu nauki).

Problem wartości społecznej badań naukowych w medycynie oraz marnotrawstwa badawczego jest ważnym i aktualnym zagadnieniem w obszarze etyki badań naukowych, jak również szeroko rozumianej etyki medycznej, bioetyki i prawa medycznego. Ma również praktyczne znaczenie dla oceny projektów badań przez komisje bioetyczne, podejmowania decyzji przez podmioty finansujące oraz regulujące rynek badań klinicznych, a także organów krajowych i międzynarodowych odpowiedzialnych za ocenę technologii medycznych oraz rejestrację i obrót produktami leczniczymi. W naszym kraju temat wydaje się szczególnie istotny i aktualny ze względu na dynamiczny rozwój centrów badań klinicznych, w tym również w podmiotach publicznych, oraz powołanie Agencji Badań Medycznych, której zadaniem jest finansowanie badań nad obiecującymi klinicznie technologiami medycznymi.

Z powyższych powodów wybór zagadnień będących tematem pracy doktorskiej mgra Mateusza Wasylewskiego należy uznać za w pełni uzasadniony. Celem rozprawy była ocena wartości społecznej w onkologicznych badaniach wczesnych faz oraz ocena aspektów marnotrawstwa badawczego w wybranych badaniach klinicznych w populacji pediatrycznej. Dodatkowym celem było wypracowanie rozwiązań pomocnych w prospektywnej ocenie wartości społecznej w badaniach klinicznych, przede wszystkim w odniesieniu do populacji pediatrycznej.

Przedstawiona do oceny praca oparta jest na cyklu publikacji, na które składają się dwa artykuły analizujące dane empiryczne (o łącznym wskaźniku IF=5,236, MNiE=200 pkt.) oraz trzy publikacje teoretyczne, w tym rozdział w książce i *open peer commentary* (o łącznym wskaźniku IF=5,786, MNiE=90 pkt.), poprzedzone streszczeniami w języku polskim

i języku angielskim oraz wprowadzeniem opisującym podjętą problematykę, metody, wyniki i wnioski wraz z wykazem piśmiennictwa. Publikacje dotyczą wartości społecznej badań klinicznych w obszarze onkologii dziecięcej, przede wszystkim w odniesieniu do badań I fazy powiązanych z polskimi ośrodkami akademickimi, a także różnych przejawów marnotrawstwa badawczego. W publikacjach empirycznych opartych o analizę danych zgromadzonych w dostępnych bazach (ClinicalTrials.gov) rzetelnie opisano proces ekstrakcji danych i przyjęte metody analityczne, dyskusja poprowadzona jest w sposób pogłębiony, a wyciągane wnioski uzasadnione. Zagadnienia te zostają rozwinięte w publikacjach teoretycznych, w których można odnaleźć również wiele praktycznych wniosków, m.in. dla działalności komisji bioetycznych. Publikacja na łamach *American Journal of Bioethics* (czasopisma bioetycznego o najwyższym współczynniku wpływu na świecie) ukazuje aktywny i twórczy udział Doktoranta w głównym nurcie globalnych dyskusji naukowych w obszarze bioetyki.

W publikacjach ukazana jest wielowymiarowość kategorii wartości społecznej na różnych etapach badań naukowych. Zgodnie z przeprowadzonymi badaniami niewiele leków z I fazy badań onkologicznych w pediatrii zostaje ostatecznie zarejestrowanych (jak wynika z analiz Doktoranta odsetek ten wynosi ok. 5%), ale około połowa przechodzi do badań następnych faz i prawie wszystkie są cytowane w innych badaniach, wytycznych praktyki klinicznej czy przeglądach. Wyniki pokazują, że pomimo braku bezpośrednich korzyści dla większości uczestników badań I fazy, a niekiedy nawet narażenia na poważne ryzyko zdrowotne, badania te posiadają wartość społeczną, ale bez wątpienia należy dążyć do jej zwiększenia oraz ograniczenia marnotrawstwa badawczego. Przeprowadzona analiza wskazuje, że sukces badawczy nie sprowadza się wyłącznie do rejestracji i wprowadzenia na rynek badanej substancji farmaceutycznej, ale może również polegać na kształtowaniu wytycznych praktyki klinicznej, założeń badawczych w innych eksperymentach czy stymulować naukowców do poszukiwania rozwiązań na innych ścieżkach badawczych uwzględniając wcześniej sfalsyfikowane hipotezy badawcze. Trudno powstrzymać się od uwagi, że wnioski te winny prowadzić do doceniania wysiłków badawczych na różnych etapach procesu naukowego - nie tylko tych zakończonych sukcesem rejestracyjnym, ale również tych, które stanowiły przesłanki do dalszych poszukiwań, zmian praktyki klinicznej czy stanowiły ostrzeżenie przed pójściem nieefektywną ścieżką badawczą.

Wnioski z opublikowanych badań wskazują również, że istotnie większą szansę na przejście do kolejnych faz i rejestrację leku mają badania nad pojedynczą substancją w porównaniu z badaniami nad kilkoma substancjami. Potwierdza to wagę filozoficzno-

naukowego założenia o konieczności dążenia do prostoty modelu eksperymentalnego i może być interesującym przyczynkiem nie tylko do dyskusji w zakresie etyki badań naukowych, ale również dla ulepszenia metodologii badań zmierzającej do zmniejszenia ryzyka i częstości błędów systematycznych. Wyniki potwierdzają również odmiennność populacji pediatrycznej wskazując, że rejestracja leku dla populacji dorosłych nie zwiększa szansy sukcesu w badaniach na dzieciach.

Zestawienie dokonane w jednej z publikacji Doktoranta ukazuje również ogrom wkładu finansowego instytucji publicznych w proces naukowo-badawczy we wczesnych fazach badań w pediatrii: fundusze na około jedną trzecią badań pochodziły z podmiotów publicznych, około połowa była finansowana ze środków zarówno publicznych, jak i prywatnych, a jedynie 6% badań ze środków wyłącznie prywatnych. Z tej perspektywy efektywne wydatkowanie środków finansowych na badania naukowe staje się kwestią publiczną, ważną nie tylko dla sponsora badań i osób bezpośrednio w nie zaangażowanych, ale dla całego społeczeństwa.

Poza korzyściami społecznymi płynącymi z badań naukowych pierwszych faz istnieje również zjawisko marnotrawstwa badawczego. Większość badań wczesnych faz nie jest kontynuowanych. Może to wynikać nie tylko z powodu niekorzystnego profilu bezpieczeństwa lub braku skuteczności, ale również z wielu innych powodów, np. ograniczeń finansowych sponsora, trudności z rekrutacją uczestników badania, a nawet z powodu przyjęcia błędnych założeń metodologicznych na etapie projektowania badania. Okazuje się również, że wiele wyników badań klinicznych jest niepublikowanych, albo publikowanych z dużym opóźnieniem, co uniemożliwia wykorzystanie ich potencjału w zakresie wartości społecznej oraz posiada znamiona marnotrawstwa. Takie przypadki zdarzały się również w analizie przeprowadzonej przez Doktoranta. Wymaga to podjęcia działań na różnych poziomach, które ograniczałyby to niekorzystne zjawisko.

Ograniczeniem dla wyciągania zbyt ogólnych wniosków z przeprowadzonych badań jest rodzaj danych, które odnosiły się do technologii farmakologicznych w onkologii dziecięcej. Nie wiadomo na ile opisane prawidłowości odnoszą się od innych form terapii onkologicznej. Trudno również stwierdzić jak prowadzone badania wczesnych faz wpływają na pozarejestracyjne użycie leków, dlatego społeczny wpływ tych badań może być niedoszacowany. W dyskusji wyników widać świadomość wielu z tych ograniczeń co wskazuje na dojrzałość naukową Doktoranta w interpretacji uzyskiwanych wyników.

W swoich publikacjach teoretycznych Doktorant wskazuje sposoby zmniejszenia marnotrawstwa badawczego. Podkreśla znaczenie sprawnego (bez nieuzasadnionego

opóźnienia) publikowania wyników badań, nie tylko pozytywnych, ale również negatywnych, a także zwraca uwagę na błędy systematyczne, w tym błąd selektywnej publikacji wyników. Podkreśla, że uczestnicy pierwszej fazy badań klinicznych rzadko odnoszą z nich bezpośrednie korzyści, a jednocześnie narażeni są na liczne ryzyka, niekiedy nawet wysokiego stopnia. Prawie każdy z uczestników badań doświadcza działań niepożądanych 3 lub czwartego stopnia, a dla 1 na 50 toksyczność leku i działania niepożądane stają się przyczyną śmierci. Dlatego słusznie w dyskusji na łamach *American Journal of Bioethics* argumentuje (ze Współautorem), że zasada najlepszego interesu dziecka oraz zasada nieszkodzenia nie są przekonującymi, transparentnymi i właściwymi kryteriami uzasadniającymi dopuszczalność badań onkologicznych w fazie I w populacji pediatrycznej. Odwoływanie się do kategorii „minimalnego ryzyka” i „potencjalnych korzyści” może być mylące dla uczestników i opinii publicznej. Autorzy wskazują, że powinno się bardziej opierać na standardzie bezpieczeństwa dziecka uzupełnionym o dodatkowe wymogi związane z uzyskaniem przyzwolenia dziecka na udział (stosownie do jego wieku i możliwości), ciężką chorobą zagrażającą życiu, wyczerpaniem innych możliwości terapeutycznych, a także zwiększeniem wartości społecznej badań poprzez bardziej dopracowaną metodykę, dobrze przeprowadzone badania przedkliniczne, wzmocnienie procesu nadzoru nad badaniami, rejestrowanie i transparentność protokołów badawczych, publikację wszystkich wyników badań i eliminację badań niskiej jakości.

Rozdział pt. „Wybrane aspekty etyczne w genetyce pediatrycznej” opublikowany w monografii „Genetycznie uwarunkowane zaburzenia rozwoju u dzieci” (wyd. PZWŁ, 2021) ukazuje szeroką znajomość przez Autora zagadnień etycznych w praktyce specjalisty genetyki klinicznej. Poruszone w nim zostały kwestie zgody na badania genetyczne u dzieci, testów predykcyjnych, ujawniania wyników o niepewnym znaczeniu klinicznym i przypadkowych rozpoznań (*incidental findings*), nadrozpoznowalności i zbędnego leczenia, ochrony danych wrażliwych, przekazywania wyników badań naukowych ich uczestnikom oraz informowania krewnych o wynikach badań genetycznych („obowiązek ostrzeżenia”) wraz z wprowadzeniem w tym kontekście ważnej kategorii „najlepszego interesu rodziny” będącej rozszerzeniem kategorii „najlepszego interesu dziecka”. Publikacja ta odnosi się do tematyki recenzowanej pracy doktorskiej nieco na marginesie innych rozważań dotyczących kwestii etycznych w pediatrycznym poradnictwie genetycznym, ale jej dużą wartością jest podniesienie zagadnienia wartości społecznej i marnotrawstwa badawczego na łamach publikacji skierowanej do klinicystów oraz szerokiego kręgu innych odbiorców.

Ryzyko, na które wystawieni są uczestnicy badań naukowych, nie znajduje uzasadnienia przy wysokiej skali zjawiska marnotrawstwa naukowego. Dlatego pożądane są działania mające na celu jego ograniczenie, a tym samym podniesienie wartości społecznej badań naukowych. W tym zakresie w artykule „*Impact of research waste on scientific validity and integrity of clinical trials*” Doktorant zgłasza swoje postulaty dotyczące poprawy oceny ryzyka marnotrawstwa badań przez komisje bioetyczne oraz wzmocnienia rzetelności i integralności badań naukowych. Postuluje konieczność zwracania większej uwagi przez członków komisji bioetycznych na wyniki badań podstawowych, badań przedklinicznych i badań na populacji dorosłych (tam, gdzie to jest możliwe), zanim zostaną wydane pozytywne opinie dotyczące projektów badań klinicznych na dzieciach. Podkreśla również wagę właściwie postawionej hipotezy i dobrze skalkulowanej próby, wymóg rejestracji badania, konieczność priorytetyzacji zagadnień badawczych oraz unikanie zjawiska redundancji w gromadzeniu danych.

Oceniając pozytywnie przedstawiony dorobek należy jednak zwrócić uwagę na kilka niedoskonałości i braków. Biorąc pod uwagę oryginalność tematu i jego duży potencjał w zakresie eksploracji teoretycznej i praktycznej, wprowadzenie opisujące podejmowaną problematykę, metody, wyniki i wnioski wydaje się zbyt krótkie (19 stron). We wprowadzeniu i w publikacjach Autor zasadniczo opiera się na jednej definicji wartości społecznej (zaczerpniętej z CIOMS), co jest w pełni uprawnione i uzasadnione, ale ukazanie innych ujęć podejmowanych zagadnień pozwoliłoby w większym stopniu ukazać jego wielowymiarowość, a co za tym idzie również inne sposoby pomiaru, inspirując do kolejnych poszukiwań, badań i publikacji. Zaprezentowanie nieco szerszego kontekstu podjętej problematyki od strony historycznej (zagadnienie marnotrawstwa i słabej metodyki badań naukowych w medycynie pojawiło się już kilkadziesiąt lat temu), teoretycznej (próby definiowania i operacjonalizacji kategorii, ich znaczenie w różnych rodzajach i na różnych etapach badań) podniosłoby wartość pracy.

Biorąc pod uwagę, że konkluzje mają istotne znaczenie nie tylko w wymiarze międzynarodowym, ale również w wymiarze krajowym, to literatura polska (zarówno we wprowadzeniu, jak i w całym przedstawionym dorobku) wydaje się niedoreprezentowana. W ostatnich latach ukazało się kilka publikacji w języku polskim dotyczących różnych zagadnień etycznych i prawnych dotyczących badań naukowych w medycynie, w tym badań z udziałem dzieci. Szczególnie brakuje odniesienia do polskojęzycznej literatury dotyczącej eksperymentu medycznego regulowanego w ustawie o zawodach lekarza i lekarza dentystry oraz w Kodeksie Etyki Lekarskiej. Wydaje się to szczególnie istotne w kontekście obszernej

nowelizacji przepisów dotyczących eksperymentów medycznych w ustawie o zawodach lekarza i lekarza dentystry, która weszła w życie od dnia 1 stycznia 2021 roku. Pożądanym byłoby odniesienie się Doktoranta do aktualnych norm prawnych i deontologicznych w zakresie eksperymentu medycznego, zwłaszcza w odniesieniu do dzieci, kobiet ciężarnych i innych grup szczególnie wrażliwych i podatnych na wykorzystanie. W oparciu o swoje badania i doświadczenie Doktorant mógłby sformułować wnioski *de lege lata* i *de lege ferenda* dotyczące obecnych rozwiązań normatywnych, zwłaszcza w odniesieniu do populacji dziecięcej. Wydaje się, że szersze uwzględnienie polskiej literatury medycznej, bioetycznej i prawnej ukazałoby lepsze powiązanie prowadzonych badań z otoczeniem społecznym oraz zwiększyłoby efektywność przekładania uzyskanych rezultatów na doktrynę i praktykę krajową w zakresie aspektów etycznych, prawnych i organizacyjnych w obszarze badań naukowych w medycynie.

W oparciu o wyniki przeprowadzonych badań Doktorant słusznie poświęca uwagę praktyce komisji bioetycznych formułując ważne wnioski w zakresie oceny projektów naukowych w tych podmiotach. Wydaje się jednak, że można byłoby wyciągnąć więcej wniosków dotyczących praktyki agencji regulujących i finansujących badania naukowe oraz oceniających nowe technologie medyczne. Szczególnie mogłoby to dotyczyć sposobów oceny badań pierwszej fazy.

Z perspektywy klasyfikacji nauk w Polsce dyskusyjne może być używanie terminu „bioetyka badań naukowych”. Bioetyka jest bez wątpienia dynamicznym i interdyscyplinarnym obszarem refleksji obejmującym również badania naukowe, ale nie pojawia się ona w klasyfikacji nauk przyjętej przez MNiE. Z perspektywy klasyfikacji przyjętej przez Narodowe Centrum Nauki trafniejszym wydaje się termin „etyka badań naukowych” rozumiany jako subdyscyplina „etyki medycznej” klasyfikowanej przez NCN z kodem NZ7_009 w ramach panelu „nauki i lekach i zdrowie publiczne” w obszarze nauk o życiu (NZ). Od strony formalnej brakuje ciągłej numeracji stron dla całości przedstawionej dokumentacji, co utrudnia odnośnienie się do treści zawartych w poszczególnych częściach przedstawionego dorobku.

Powyższe uwagi nie podważają wysokiej pozytywnej oceny całości przedstawionej pracy i mogą być uwzględnione w kolejnych publikacjach. W intencji recenzenta stanowią zachętę do kontynuowania i poszerzenia podjętej tematyki, która posiada wysoki walor teoretyczny i praktyczny. Osiągnięcie naukowe Doktoranta jest oryginalne, poszerza dotychczasowy stan wiedzy i wskazuje na opanowanie metody prowadzenia badań naukowych oraz właściwej interpretacji ich wyników. Wnioski mają znaczenie nie tylko

teoretyczne, ale również aplikacyjne w pracy komisji bioetycznych, działalności podmiotów publicznych regulujących i finansujących badania kliniczne (m.in. Agencji Badań Medycznych), odpowiedzialnych za ocenę technologii medycznych (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), rejestrację i obrót produktami leczniczymi (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), a także podmiotów publicznych i prywatnych prowadzących interwencyjne badania naukowe w medycynie.

Na podstawie przeprowadzonej oceny stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Mateusza Wasylewskiego pt. „Wartość społeczna i marnotrawstwo badawcze w badaniach klinicznych w pediatrii” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wskazuje na wiedzę Doktoranta w dyscyplinie nauk o zdrowiu, w tym szczególnie wysoką wiedzę w obszarze badań klinicznych, etyki medycznej i bioetyki, a także potwierdza umiejętności prowadzenia pracy naukowo-badawczej, a więc spełnia ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Całość pracy oceniam pozytywnie i wnoszę o dopuszczenie magistra Mateusza Wasylewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Jakub Pawlikowski, prof. uczelni
Katedra i Zakład Nauk Humanistycznych
i Medycyny Społecznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie