

Recenzja rozprawy doktorskiej na podstawie zbioru artykułów mgr Karoliny Strzebońskiej na stopień doktora nauk w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu pt: „Etyczna ocena ryzyka i korzyści w badaniach klinicznych w onkologii”, której promotorem jest dr hab. Marcin Waligóra profesor Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Mgr inż. Karolina Strzebońska ukończyła Inżynierię Biomedyczną na Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie. Od 24 kwietnia 2019r. ma otworzony przewód doktorski w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu na Wydziale Nauk o Zdrowiu w Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Recenzja dotyczy rozprawy doktorskiej, na którą składa się dziewięćdziesięciostronicowe opracowanie obejmujące: wstęp, cel pracy, materiał i metody badawcze, wyniki, podsumowanie, wnioski oraz piśmiennictwo liczące 116 pozycji. Na końcu pracy znajdują się oświadczenia współautorów. W wynikach doktorantka umieściła cztery artykuły opublikowane w języku angielskim, w fachowych, punktowanych, zagranicznych pismach medycznych. Każdy z artykułów jest poprzedzony polskim omówieniem. Dwa z tych artykułów to metabadania a dwa pozostałe to analizy teoretyczne. W trzech zawartych w dysertacji artykułach doktorantka jest pierwszym autorem a w jednym piątym. W dwóch artykułach autorów jest dwóch, a w pozostałych artykułach dziewięciu i czternastu. W dysertacji znajdują się dwa streszczenia w języku polskim i angielskim.

Umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy badawczej doktorantka postanowiła wykazać oceniając etyczne aspekty ryzyka i korzyści wynikających z udziału ludzi w onkologicznych badaniach klinicznych. Ten ogólny cel pracy został uzupełniony siedmioma szczegółowymi pytaniami badawczymi, których tematy mieściły się w zakresie tematycznym celu ogólnego. Odpowiedzi na niektóre szczegółowe cele zawarte zostały w metabadaniach, a na pozostałe w analizach teoretycznych. Oceniam, że cele dysertacji zostały sformułowane prawidłowo, a ich tematyka została przedstawiona precyzyjnie.

Dysertację rozpoczyna Wstęp, w którym doktorantka omówiła trzy tematy: etykę badań naukowych prowadzonych z udziałem ludzi, badania kliniczne produktów leczniczych oraz ocenę ryzyka i korzyści w badaniach klinicznych. Doktorantka potrafi prawidłowo uszeregować i przedstawić poszczególne tematy,¹ co świadczy o dobrej umiejętności zarządzania wiedzą, którą nabyła. Niżej oceniam umiejętność dokonywania wyborów szczegółowych tematów jakie powinny zostać poruszone w tej części pracy. Do wstępu wkradły się również pewne błędy faktograficzne.

¹ Europejska Konwencja Bioetyczna

W punkcie 1.3.2 doktorantka dokonała krytycznej oceny starego (ale obowiązującego nadal w polskim prawie) podziału eksperymentów medycznych na lecznicze i badawcze. Podzielałam tę krytyczną opinię Skoro jednak słusznie poruszono to zagadnienie, należało je uzupełnić informacją o nowym podziale eksperymentów medycznych. Chodzi mi o klasyfikację eksperymentów medycznych na te, które posiadają potencjał terapeutyczny oraz na te bez potencjału terapeutycznego¹. Ma to znaczenie, ponieważ w ramach oceny jednego z dwóch głównych celów pracy doktorskiej, a mianowicie etycznych aspektów korzyści płynących z udziału ludzi w onkologicznych badaniach klinicznych, wskazane jest wyjaśnienie w jakim zakresie i dlaczego badania kliniczne onkologicznych produktów leczniczych mogą nie posiadać lub też posiadają potencjał terapeutyczny.

W punkcie 1.3.3 Tuskegee Syphilis Study zostało zaliczone do prac opisanych w artykule H.K. Beechera². Ja nie potrafię odszukać tej pracy pośród 22 opisów zanonimizowanych, nieetycznych badań przedstawionych w tej publikacji. W punkcie 1.3.4 cytowana jest naczelną zasadą etyczną *primum non nocere*, ale ona nie znajduje się w tekście Przysięgi Hippokratesa tylko w innej pracy — Aforyzmach, której autorem być może także był Hippokrates (nazwisko pisane przez dwa p³).

Wartościowe są schematy graficzne zaproponowane przez doktorantkę, ponieważ ułatwiają zrozumienie treści tekstu. Szkoda, że doktorantka nie zaproponowała polskich nazw dla angielskich terminów, których używała wyłącznie w wersji obcej np. „seamless clinical trials”, „master protocol”, „badanie basket”, badanie „umbrella”. Kiedyś tak pisano o „therapeutic misconception”, ale dziś nie jest to już konieczne. Ja jestem zwolennikiem polonizowania nazw obcojęzycznych.

W punkcie 2.5.1 doktorantka scharakteryzowała onkologiczne badania kliniczne faz I-III. Ta charakterystyka w zbyt małym stopniu podkreśla odmienną odmienną onkologicznych badań klinicznych produktów leczniczych faz wczesnych od badań klinicznych nieonkologicznych produktów leczniczych. Odmienności te polegają między innymi na prowadzeniu długotrwałych badań klinicznych fazy I lub 1/11, w których grupa uczestników otrzymuje wielokrotnie testowany produkt w celu oceny także jego skuteczności terapeutycznej, co nie mieści się w zakresie typowych celów nieonkologicznych badań klinicznych fazy I. Wyjaśnienie wszystkich odmienności stanowi warunek należytego zrozumienia etycznego⁴ wymiaru wyników. Dodatkowym argumentem potwierdzającym potrzebę poruszenia tych zagadnień jest ich relatywna nowość (pojawiły się w ostatnich kilkunastu latach).

Większość badań fazy I to eksperymenty, w których testowany produkt po raz pierwszy stosuje się u człowieka. Te badania są obarczone także niemożliwym do przewidzenia ryzykiem (które występuje również w późniejszych fazach badań klinicznych). Uważam, że w punkcie 3.1 Wstępu należało przedstawić ten aspekt badań klinicznych wczesnych faz. Podział ryzyka na możliwe i niemożliwe do przewidzenia, wynika z charakterystyki szkód jakie mogą wystąpić w trakcie realizacji badań naukowych

² N Engl J Med 1966; 274:1354-1360

³ Wyjaśnienie patrz: Hippokrates, Wybór pism. Tom I. Wydawnictwo Prószyński i s-ka, 2008

⁴ CFR 46.102(i), <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/45-cfr-46/index.html>

prowadzonych z udziałem ludzi. Otóż te szkody albo są możliwe do przewidzenia (termin ten znajduje się w klasycznej opracowanej przez Amerykanów definicji tzw. minimalnego ryzyka)⁴, albo nie są możliwe do przewidzenia. Wyjątkowość pierwszego podania nowego produktu leczniczego człowiekowi sprawia, że wielkość niemożliwego do przewidzenia ryzyka może być największa właśnie w tego typu badaniach. Innymi słowy eksperymentowanie na ludziach zawsze pozostanie ryzykowne nie tylko z powodu niedoskonałości ludzi, którzy popełniają błędy i nieprawidłowo szacują i zarządzają ryzykiem możliwym do przewidzenia (bo takie podłoże mają także błędy popełniane w opiece zdrowotnej), ale także z powodu nowatorskiego charakteru tej działalności, której towarzyszy ryzyko niemożliwe do przewidzenia, a tym samym do zarządzania. Badanie TGN1412, o którym wspomina doktorantka jest dobrym przykładem występowania obu rodzajów ryzyka oraz działań zapobiegawczych jakie podjęto w następstwie tego skandalu⁵.

W punkcie 3.3 pojawia się krótkie omówienie populacji narażonych na pokrzywdzenie lub wykorzystanie. Tematyka pracy na pierwszy rzut oka nawiązuje w zasadzie jedynie do jednej z takich populacji, czyli osób małoletnich. Moim zdaniem nie jest to jedyna narażona na pokrzywdzenie lub wykorzystanie populacja występująca w metabadaniach oraz analizach teoretycznych wchodzących w skład dysertacji. Pominięta została opisana w paragrafie 27 Deklaracji Helsińskiej⁶ populacja pacjentów pozostających w relacji zależności od lekarza-badacza. W tym kontekście wymienianie we Wstępie jako populacji podatnej na pokrzywdzenie i wykorzystanie członków organizacji lub instytucji o silnie zhierarchizowanej strukturze jest co prawda zgodne z kanonem, ale nie z tematyką pracy doktorskiej. Na ponad tysiąc zaopiniowanych projektów eksperymentów medycznych tylko raz spotkałem się z potencjalnymi uczestnikami, których można było zaliczyć do tej ostatniej grupy i nie było to badanie kliniczne, ani produktu leczniczego, ani wyrobu medycznego. Znacznie częściej obserwowaną populacją narażoną na pokrzywdzenie lub wykorzystanie jest ta pominięta przez doktorantkę. Warto podkreślać etyczne aspekty trudnego położenia setek uczestników onkologicznych badań klinicznych produktów leczniczych omawianych w rozprawie, którzy mogli znajdować się w relacji zależności od onkologa-badacza (szczególnie w tych ośrodkach badawczych, które realizowały projekty w krajach takich jak Polska).

W części Wyniki (polskojęzycznej) na stronach 35-36 doktorantka przedstawiła wynik badania, który wskazuje, że bezpośrednia korzyść i ryzyko udziału w badaniu fazy I w onkologii dziecięcej pozostają na tym samym poziomie co w badaniach z udziałem dorosłych. Jest to również pierwszy z wniosków zamieszczonych na str. 83 dysertacji, ale został sformułowany w nieco inny sposób i uzupełniony stwierdzeniem, że opóźnianie rekrutacji dzieci do badań klinicznych fazy I nie przekłada się na

⁵ Milton MN, Horvath CJ. The EMEA Guideline on First-in-Human Clinical Trials and Its Impact on Pharmaceutical Development. *Toxicologic Pathology*. 2009;37(3):363-371. doi:10.1177/0192623309332997; tekst wytycznych patrz: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guide\investigational-medical en.pdf>

⁶ https://nil.org.pl/uploadeci/files/art_1585807090_deklaracja-helsinska-przvieta-na-64-zo-wma-pazdziernik2013-pelny-tekst.pdf

zmniejszenie ryzyka udziału tej populacji w tego typu badaniach. Skoro się nie przekłada to zapewne warto z tego nieskutecznego ograniczenia zrezygnować. No bo jaki może być inny cel tego stwierdzenia doktorantki? Nie zgadzam się z tak sformułowaną sugestią w odniesieniu do kwestii ryzyka. Uważam również, że wniosek jest zbyt uniwersalny i nie powinien zostać wyciągnięty z pracy, której metodologia polegała na dokonaniu przeglądu systematycznego i wyszukaniu wszystkich prac zgodnie z przyjętymi sformułowaniami słów kluczowych, w określonym przedziale czasowym i w wybranych bazach danych. Ta metoda badawcza eliminuje bowiem z analizy badania pediatryczne, z których realizacji zrezygnowano po uzyskaniu niekorzystnych wyników badań na dorosłych, a które byłyby możliwe do realizacji po zaakceptowaniu sugestii by nie opóźnić rekrutacji dzieci do badań klinicznych fazy I. Być może doktorantka uważa, że powtarzanie badań fazy I na populacji pediatrycznej w ogóle nie powinno mieć miejsca? Tylko, że nie zostało to wyjaśnione we wstępie ani w omówieniu wyników? Jednocześnie do metabadania mogły trafiać te badania pediatryczne, które zrealizowano dopiero po uzyskaniu korzystnych wyników w populacji dorosłych. Warto przypomnieć, że wyniki co trzeciego badania fazy I powodują rezygnację sponsora z dalszego testowania produktu leczniczego i nie ulega wątpliwości, że przyczyną sporej części tych rezygnacji są szkody fizyczne wywołane u uczestników badań⁷. Aby lepiej sformułować ten wniosek należałoby najpierw wyjaśnić, w jakich sytuacjach klinicznych powinno być dozwolone testowanie produktów leczniczych na populacji pediatrycznej i osób pełnoletnich. Obecnie w zaleceniach Dobrej Praktyki Klinicznej, a więc w standardach opracowanych przez ekspertów zatrudnionych przez urzędy rejestracyjne oraz firmy farmaceutyczne obowiązuje zasada, że badań fazy I nie prowadzi się na populacji pediatrycznej, jeśli dana choroba, także onkologiczna, występuje w populacji osób pełnoletnich⁸. Być może doktorantka uznała, że ta zasada jest oczywista ale czy była ona podana i wyjaśniona w dysertacji? Czy w przypadku badań fazy I doktorantka uważa, że badania można realizować na populacjach pediatrycznych bez ograniczeń, czy też jedynie w pewnych szczególnych okolicznościach. A jeżeli tak, to w których? Czy w przypadku wyczerpania wszystkich metod leczenia chorób onkologicznych, które występują i u dorosłych, i u małych dzieci, do badań onkologicznych fazy I etyczne byłoby jednoczesne włączanie uczestników z obu tych populacji, aby także dzieciom stworzyć dodatkową szansę na uratowanie lub przedłużenie życia? A może doktorantce chodziło o zezwolenie na udział w onkologicznych badaniach fazy I tylko tej części populacji pediatrycznej, która mogłaby być włączana do badania w ramach procedury zgody równoległej (czyli najstarszych małych dzieci), czy też wszystkich małych dzieci? Zadane powyżej pytania uzasadniają dlaczego uważam, że wniosek jest zbyt niebezpieczny w swojej uniwersalności. W pełni zgadzam się natomiast z ostatnim zdaniem pierwszego wniosku, w którym doktorantka uznaje za niezbędne prowadzenie dalszych analiz na ten temat i na większej liczbie danych. Ja oczekiwałbym także szerszej analizy etycznej tego wniosku w dysertacji. Metabadaania prawdopodobnie z racji edytorskich

⁷ <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>

⁸ Addendum to ICH **E11**: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. 2017

ograniczeń dotyczących objętości publikacji nie mogły zawierać rozbudowanej oceny etycznej. Ale ta ocena stanowi temat rozprawy doktorskiej.

Doktorantka wskazując na wskaźnik zgonów w onkologicznych badaniach pediatrycznych fazy I (2%) słusznie podkreśliła ograniczoną wartość naukową tej obserwacji wynikającą z braku tego typu informacji w wielu analizowanych badaniach.

W tekście polskojęzycznym doktorantka podkreśliła swój wkład w ocenę grup pacjentów, u których stosowano metodę zwiększania dawki testowanego produktu. Doktorantka nie wykazała, aby zastosowanie tej metody zwiększało odsetek odpowiedzi na leczenie w pediatrycznych badaniach onkologicznych fazy I. Tę informację zawiera także wniosek nr 2 ze strony 83. W tej sytuacji uważam, że we wstępie warto było przedstawić na czym polega ta metoda, a w polskim omówieniu wyjaśnić dlaczego w dysertacji postanowiono przedstawić ocenę użyteczności tej metody w odniesieniu do tematu rozprawy doktorskiej a następnie dokonać etycznego omówienia tego zagadnienia.

Nie mam uwag do publikacji II dotyczącej problemu niedostatecznego raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych fazy I. Oceniam ten komentarz jako wartościowy, ponieważ zwraca uwagę na istotny problem etyczny, który polega na zbyt niskiej wykrywalności zdarzeń niepożądanych u uczestników badań klinicznych fazy I. Sposób argumentacji jest prawidłowy. Ciekawy jestem opinii doktorantki w jakim zakresie wystąpienie relacji zależności od lekarza-badacza w populacji zdrowych i chorych ochotników może sprzyjać niezgłaszaniu przez nich szkód zdrowotnych. W drugim metabadaniu doktorantka przedstawiła wyniki, które wskazują, że bezpośrednia korzyść (rozumiana jako odpowiedź na leczenie) jest większa w badaniach klinicznych fazy II niż w badaniach klinicznych fazy I (porównanie wykorzystuje wyniki pierwszego i drugiego metabadania). Osoby czytające dysertację mogą mieć trudności ze zrozumieniem dlaczego ocenia się w ten sposób korzyści w badaniach fazy I, które zgodnie z definicją i schematem przedstawionym przez doktorantkę na str. 12 wstępu realizuje się w celu zbadania bezpieczeństwa, a nie skuteczności, czyli potencjału terapeutycznego testowanego produktu. Dlatego pominięcie we wstępie kwestii odmienności onkologicznych badań klinicznych fazy I może utrudniać prawidłowe rozumienie celów i interpretacji wyników metabadania, o czym już wcześniej pisałem. Uważam, że porównywanie wielkości ryzyka występowania najcięższych zdarzeń niepożądanych między badaniami klinicznymi fazy I i II jest uprawnione, ponieważ definicja oraz sposoby szeregowania zdarzeń niepożądanych są ujednoczone, a ograniczenia diagnostyczne podobne. Natomiast porównywanie potencjału terapeutycznego badań fazy I i II może być obarczone niemożliwym do oszacowania wpływem zróżnicowanej metodologii oceniania tego potencjału zależnie od fazy badania klinicznego. I dlatego oczekiwałbym wyjaśnienia czy, i w jakim zakresie ta odmienna metodologia oceny potencjału terapeutycznego mogła mieć wpływ na zaobserwowaną różnicę. W tekstach publikacji i polskojęzycznym uzupełnieniu nie znalazłem tych informacji. Być może wpływ tej zmiennej był niemożliwy do zbadania, np. z racji braku odpowiednich danych. Do tego wyniku nawiązuje wniosek nr 3 ze str. 83, wskazujący że prawdopodobieństwo odniesienia bezpośredniej korzyści zdrowotnej zależy od fazy badania klinicznego.

Wnioski 4 i 5 ocenię łącznie. Nie kwestionuję wielkości liczbowej wyników najcięższych zdarzeń niepożądanych (czyli zgonów spowodowanych testowanym produktem) uzyskanych w dwóch metabadaniach dotyczących pediatrycznych badań onkologicznych. Doktorantka nie wykazała różnicy

w tak ocenianym poziomie ryzyka pomiędzy badaniami klinicznymi fazy I a badaniami klinicznymi fazy II. Jest to ciekawa obserwacja ponieważ teoretycznie można by przypuszczać, że badania fazy I powinny charakteryzować się wyższym ryzykiem, tym bardziej, że w obu fazach badań populacja uczestników dotyczyła wyłącznie (czy na pewno?) osób chorych. Wniosek 5 wskazujący na potrzebę poprawy jakości raportowania zdarzeń niepożądanych nawiązuje do wniosku 4. Lektura omówienia wyników pozwala zorientować się jak niekompletne były materiały źródłowe, na których opierała się analiza danych zawartych we wniosku nr 4. Nie wiadomo natomiast w jakim zakresie te braki wynikały z celowego działania sponsorów lub badaczy. Szersze omówienie ukierunkowane na wskazanie realnych interesów, jakie mogły skłaniać badaczy, a przede wszystkim sponsorów do ukrycia pewnych wyników, niezbędnych do podniesienia wartości naukowej metabadań byłoby cennym uzupełnieniem dysertacji dotyczącej oceny etycznej. Oczywisty konflikt interesów w jakim znajdują się komercyjni sponsorzy badań klinicznych jest jednym z największych zagrożeń zarówno dla uczestników badań jak i dla interesu społecznego oraz wartości naukowej badań.

Ostatnie dwa wnioski są oparte na drugiej analizie teoretycznej i odnoszą się do badań typu „koszyk” lub „parasolka”. Z obydwoh zgadzam się i uważam je za istotne z punktu widzenia etyki badań naukowych. Praktyczna realizacja wniosku 6 wydaje mi się łatwiejsza ponieważ można opracować przykładowe sformułowania, które włączone do treści formularza informacji dla potencjalnego uczestnika badania powinny ograniczyć oba zjawiska: złudzenia i przeszacowania terapeutycznego, pod warunkiem, że badacze będą znali i chcieli stosować zasady prawidłowego prowadzenia procedury świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym. Realizacja wniosku 7 może być trudniejsza ponieważ postulat testowania jedynie interwencji, które będą ukierunkowane na zmiany występujące w całym nowotworze może kolidować z interesami podmiotów sponsorujących badania. Doktorantka nie podjęła próby wyjaśnienia dlaczego z głównego protokołu badania typu „parasol” (omawianego w analizie tematycznej) po wykonaniu kilku podbadań zrezygnowano z grupy kontrolnej. Jeśli tą informację połączymy z drugą, że nie przedstawiono danych dotyczących szkód i korzyści w grupach kontrolnych już zrealizowanych podbadań, to konflikt interesów jako przyczyna tej sytuacji jest jednym z racjonalnych wyjaśnień (ale nie jedynym). Nakładanie się potencjalnego konfliktu interesów na obiektywne ściśle naukowe ograniczenia (np.: wynikające z braku produktów, które oddziaływałyby na niektóre zmiany genetyczne) stanowi dodatkową trudność w praktycznej realizacji tego wniosku.

Doktorantka analizowała zagadnienia, które po części były trudne do ocenienia oraz zinterpretowania. Nie kwestionuję wyników ponad dwustu badań będących przedmiotem dwóch metabadań. Trudności wynikały natomiast z jakości raportowania w tych badaniach parametrów, które były tematem metabadań. Wiele badań nie posiadało istotnych z punktu widzenia danych lub dane te były jedynie fragmentaryczne. Metodologiczne zróżnicowanie badań stanowiło dodatkowe utrudnienie i mogło w sposób trudny do ocenienia wpływać na wyniki analiz. Krytyczne zebranie, opracowanie a przede wszystkim omówienie wyników metabadań wymaga szerokiej wiedzy z wielu dziedzin. Doktorantka nie realizowała tych badań samodzielnie tylko w dużych, także międzynarodowych zespołach badawczych i takie działanie uważam za korzystne z punktu widzenia poprawności analizy. Badacze realizujący metabadania mają bardzo ograniczony wpływ na ilość i jakość materiału badawczego. Natomiast ilość i jakość materiału badawczego wpływa na końcowy efekt jakości metabadań. Dlatego wnioski z metabadań (zwłaszcza te przypominające bardziej wyniki) przyjmuję z większą ostrożnością, co zresztą podkreśla także sama doktorantka (wniosek nr 1). Metabadania to w mojej opinii jeden z najtrudniejszych działów badań naukowych. Metaanalizy dotyczące np. zasad postępowania w

określonych jednostkach chorobowych zawierają wnioski, które są uszeregowane zależnie od wiarygodności i kompletności poddanych analizie badań. Taką klasyfikację (na pewno w mniej rozbudowanej skali) można było zastosować w odniesieniu do wniosków wyciąganych z metabadań wchodzących w skład dysertacji. Wnioski wyciągnięte z analiz tematycznych bazowały na materiałach źródłowych dobrej jakości a przedstawiona argumentacja jest dla mnie przekonująca.

Jeśli chodzi o wkład pracy doktorantki do czterech artykułów uważam, że był on wystarczający i upoważnia do przedstawienia ich jako rozprawy doktorskiej.

W podsumowaniu stwierdzam, że:

1. Wartość naukowa rozprawy jest wysoka, ponieważ oba metabadania oraz obie analizy teoretyczne dotyczą istotnych zagadnień z pogranicza etyki i metodologii onkologicznych badań klinicznych produktów leczniczych wczesnych faz. Pośrednio o wysokiej jakości świadczy też fakt ukazania się ich w fachowych periodykach o dobrej punktacji.
2. Doktorantka wykazała się umiejętnością przedstawienia tematyki rozprawy, jakkolwiek niektóre tematy nie zostały w stopniu wystarczającym poruszone. Jasno i precyzyjnie określiła zakres tematyczny i cele rozprawy, a załączone publikacje pasowały do tej tematyki. W dwóch pracach oryginalnych zawierających analizy już opublikowanych badań, zarówno sposób selekcji jak i dobór pozostałych metod badawczych i analizy statystycznej nie budzi moich wątpliwości. Doktorantka prawidłowo przedstawiła wyniki prac, uwagi dotyczące ich omówienia i wniosków zawarłem wcześniej. W analizach teoretycznych tok rozumowania został przedstawiony prawidłowo, w oparciu o aktualne piśmiennictwo. Dwujęzyczne streszczenia odpowiadają zawartości rozprawy i pozwalają zorientować się w jej tematyce.
3. Teksty publikacji, jak i polskojęzycznego opracowania są przygotowane w sposób prawidłowy, zarówno jeśli chodzi o układ jak i o szatę graficzną. Opracowanie zostało napisane przejrzysto, poprawną i zrozumiałą polszczyzną, z bardzo nielicznymi błędami literowymi. Stosowanie terminów angielskich oceniłem powyżej.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska pt: „Etyczna ocena ryzyka i korzyści w badaniach klinicznych w onkologii” odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, a krytyczne uwagi nie zmieniają mojej pozytywnej oceny przedłożonej pracy. Doktorantka opanowała metody badawcze wykorzystane w meta-badaniach, potrafi się nimi posługiwać i wykazała, że posiada wiedzę teoretyczną i specjalistyczną. Praca stanowi oryginalne podejście do kilku tematów naukowych. W związku z tym zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego — Collegium Medicum o dopuszczenie Pani mgr inż. Karoliny Strzebońskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med., MS in bioethics Marek Czarkowski