Prof. dr hab. med. Piotr Zaborowski
02-934 Warszawa
ul. Jaszowiecka 8 m.38

O C E N A
rozprawy doktorskiej mgr inż. Karoliny STRZEBOŃSKIEJ
p.t. „Etyczna ocena ryzyka i korzyści w badaniach klinicznych w onkologii"

Postęp nauki zależy od prowadzonych badań, które w różnych dziedzinach mają odmienny charakter. Badania naukowe w dziedzinie medycyny, zwłaszcza w obszarze jej dyscyplin klinicznych, są szczególne ze względu na bezpośredni udział w nich ludzi, w tym osób chorych. Choroby przewlekłe, zwłaszcza te o złym rokowaniu lub szybko prowadzące do śmierci, są dla cierpiących na nie wyzwaniem szczególnym. Burzą nie tylko życie, ale mają swoje skutki także dla ich najbliższego otoczenia, np. rodziców opiekujących się chorymi dziećmi. Wymagają ponadto wsparcia i zaangażowania personelu medycznego, co w warunkach niewystarczającego finansowania systemu lub nierówności w dostępie do niego może powodować istotne problemy etyczne. Niektóre rodzaje chorób, w tym patologie nowotworowe, są zarazem gigantycznym obciążeniem dla systemów ochrony zdrowia. Im później są wykrywane, tym większych nakładów wymaga ich leczenie i tym gorsze są tego efekty.

Wielkim wyzwaniem jest tworzenie i wdrażanie do praktyki klinicznej nowych metod leczniczych. Ich stosowanie wiąże się z ryzykiem niepełnej wiedzy o skutkach i następstwach. Z tego powodu dopuszczenie ich do praktyki wymaga formalnej akceptacji przez wyspecjalizowane agendy. Jest to możliwe po przeprowadzeniu tzw. badań klinicznych, polegających na etapowym badaniu skuteczności i bezpieczeństwa tych środków oraz zagrożeń dla chorych. Wszelkie badania, a zwłaszcza eksperymenty z udziałem ludzi, podlegają zasadom prawnym i wytycznym etycznym. Niosą ze sobą liczne wyzwania, z których najważniejszymi są granice, do których mogą się posunąć badacze w dążeniu do postępu wiedzy. Z zasady badacze powinni być nie tylko poszukiwaczami prawdy, lecz rzecznikami interesu badanych. Badania kliniczne środków farmakologicznych są prowadzone na podstawie protokołów badawczych. Dawniej były one współtworzone w ośrodkach akademickich i to one były odpowiedzialne za prowadzenie badań, analizę wyników, a potem ich opublikowanie. Firmy farmaceutyczne zainteresowane wprowadzeniem nowego leku nie miały formalnego wpływu na kształt tych publikacji. Wraz z rosnącą liczbą nowych leków i integracją finansową przemysłu farmaceutycznego, w ciągu ostatnich kilku dekad nastąpiła znacząca zmiana w prowadzeniu badań klinicznych. Uczelnie i tworzone firmy innowacyjne i biotechnologiczne stały się źródłami wstępnie wyselekcjonowanych „kandydatów na leki", które były kupowane przez przemysł. Takie firmy są przedsiębiorstwami nastawionymi na zysk i ich naturalnym dążeniem jest jak najszybsze odzyskanie nakładów poniesionych na badania, tym bardziej że jedynie niewielki odsetek projektów dociera do fazy zarejestrowania i późniejszego stosowania w leczeniu chorych. Ponieważ żadna z firm farmaceutycznych nie ma bezpośredniego dostępu do pacjentów, ani nie zatrudnia własnych lekarzy do prowadzenia badań klinicznych, to od kiedy liczba badań nowych leków istotnie się zwiększyła – za sprawą przemysłu farmaceutycznego doszło do tworzenia nowych, komercyjnych firm, założonych wyłącznie do organizowania i przeprowadzania badań (tzw. organizacje kontraktujące badania naukowe [CRO]). Tworzą one sieci lekarzy, którzy w ramach indywidualnych kontraktów rekrutują pacjentów, gromadzą dane o działaniu badanego leku i

przekazują wyniki. Nie muszą być wykwalifikowanymi badaczami znającymi zasady prowadzenia badań naukowych. Dodatkowe stawki za zarekrutowanie większej liczby pacjentów stwarza ryzyko naginania kryteriów włączenia do badań i kwalifikacji chorych, którzy w istocie do tego badania się nie nadają. To może mieć znaczący wpływ na wiarygodność uzyskanych wyników. Często potencjalni uczestnicy badań, w tym ludzie chorzy, są przyciągani przez ogłoszenia w internecie, na stronach przychodni lekarzy domowych i lecznic specjalistycznych, a także na stronach związanych z poradami zdrowotnymi. Są to także reklamy w mediach, niekiedy nawet indywidualne listy do pacjentów lub potencjalnych kandydatów. Firmy farmaceutyczne tworzą także lub patronują organizacjom pacjenckim ze szczególnymi chorobami. Te grupy również bywają źródłami pacjentów do badań klinicznych.

Powoli kształtowana od lat 90-tych XX wieku praktyka, że właścicielem wyników badań klinicznych są firmy zlecające ich wykonanie, spowodowało to, że to nie badacze, prowadzący badanie i opiekujący się uczestnikami, a sponsorzy decydują o tym, czy wyniki badań ogłaszać oraz o tym, w jaki sposób zostaną one przedstawione w publikacjach, oczywiście kwalifikowanych jako publikacje naukowe.

W zależności od systemów politycznych, panujących w krajach w których prowadzi się badania kliniczne, różne jest także nastawienie do ochrony praw osób biorących udział w tych badaniach i regulacje prawne, które ten stosunek regulują. Nie bez znaczenia jest także akceptowany model relacji pomiędzy lekarzami prowadzącymi badania kliniczne a pacjentami. Są one uwarunkowane cywilizacyjnie i kulturowo i fakt, że żyjemy już w XXI wieku wcale nie oznacza, że respektowanie tych praw jest wszędzie rozumiane i traktowane jednakowo. Istotne znaczenie ma także przynależność określonego kraju do kategorii biednych, średniozamożnych, czy bogatych. Osiową kwestią w prowadzeniu badań naukowych na ludziach jest społeczna dystrybucja ryzyka - odnosząca się w głównej mierze do kwestii tego, kto ponosi fizyczne i psychologiczne koszty innowacji i tego, kto czerpie z nich korzyści. W niektórych grupach pacjentów i niektórych typach badań klinicznych, zwłaszcza z udziałem osób szczególnie podatnych na wykorzystanie, np. dzieci problem ten komplikuje się jeszcze bardziej z powodu podejmowania decyzji o uczestnictwie w badaniu nie przez samego chorego, lecz w jego imieniu.

Ostatnie dziesięciolecia całkowicie przeobraziły współczesną medycynę. Stała się merkantylna, techniczna i bezosobowa. Zjawisko to dotknęło wszystkich sfer tej dziedziny, także badań klinicznych. Nowe metody ich prowadzenia mają nie tylko unikatowe aspekty organizacyjne, ale też ze względu na swoiste uwarunkowania, stanowią istotne wyzwania prawne i tworzą znaczące dylematy etyczne. Z tego powodu tematyka podjęta w rozprawie doktorskiej mgr inż. Karoliny Strzebońskiej jest niezwykle ważna, aktualna i zasługuje na uwagę.

Doktorantka postawiła sobie za **Cel** ocenę ryzyka i korzyści udziału chorych w badaniach klinicznych w onkologii ze szczególnym uwzględnieniem udziału dzieci w badaniach fazy I i II, z uwzględnieniem modyfikacji protokołów badawczych (dodatkowa grupa uczestników) i rodzajów terapii (terapie celowane). Cele dotyczące maksymalizacji bezpośredniej korzyści i minimalizacji ryzyka udziału w badaniach klinicznych typu basket i umbrella są sensowne, ale zostały nieco niefortunnie sformułowane.

Przedłożona mi do oceny rozprawa liczy łącznie 136 stron wraz ze streszczeniami w języku polskim i angielskim, wykazem czterech publikacji składających się na rozprawę i 5 pozostałych ogłoszonych drukiem lub przyjętych do publikacji, 83 strony tekstu wraz z pełnymi tekstami 4 prac w języku angielskim, 6 stron spisu piśmiennictwa i 26 stronami zawierającymi oświadczenia Współautorów (Brakuje w nich oświadczenia Jerzego W. Mitusa w pracy pierwszej i Bishala Gyawali w pracy trzeciej). Piśmiennictwo, dobrze dobrane i w przeważającej większości pochodzące z

ostatnich 20 lat, jest uporządkowane zgodnie z kolejnością cytowań i liczy 116 pozycji. Obejmuje także cytowania aktów prawnych i dostęp do internetowych baz danych lub przedmiotowych stron internetowych. Układ rozprawy jest typowy. Została ona napisana poprawną polszczyzną, z nielicznymi tylko wyrażeniami żargonowymi i niezręcznościami terminologicznymi, powtórzeniami i błędami literowymi oraz dwoma pomyłkami w powołaniach cytowań. Pisząc, Autorka zastosowała narrację pierwszoosobową. W rozprawach naukowych tradycyjnie stosuje się głównie narrację bezosobową. Tę w rozprawie przyjmuję jako przejaw odwagi i siły przekonań Doktorantki, która w ten sposób bierze na siebie pełną odpowiedzialność za prezentowane poglądy. Jest to do przyjęcia pod warunkiem, że nie stanie się to w przyszłości przejawem nadmiernej pewności siebie i jedynej słuszności prezentowanych poglądów.

We **Wstępie**, podzielonym na trzy podrozdziały, Autorka dokonała kompetentnego przeglądu ogólnych zagadnień związanych z etyką badań naukowych z udziałem ludzi; zasad i formuły prowadzenia badań klinicznych produktów leczniczych, ze szczególnym uwzględnieniem ich specyfiki w dziedzinie onkologii oraz dokonała analizy pojęć ryzyka i korzyści w badaniach klinicznych. Opisy są merytorycznie poprawne, ale nie porywają doborem przykładów. Nieco niejasne jest także przesłanie omówienia etycznych naruszeń w badaniach naukowych jakimi są plagiatowanie, fałszowanie czy fabrykowanie wyników badań. Jeśli Doktorantka miała na myśli publikacje naukowe jako takie, to spostrzeżenia te oraz wymienione dalej czynniki do nich prowadzące są słuszne. Jeżeli miała na myśli publikacje wyników badań klinicznych, to nie przedstawiła zasadniczych dylematów etycznych takich publikacji, jakimi są np. pomijanie pełnego opisu kryteriów włączenia i wyłączenia, pomijanie niektórych danych dotyczących opisu grupy badanej, czy przemilczanie zasad finansowania i organizacji takich badań oraz wybiórcze podawanie ich wyników.

Co do zasady proporcjonalności ryzyka i korzyści warto pamiętać, że obecnie protokoły badań klinicznych (także te typu *master protocols*) są tworzone albo bezpośrednio przez firmy farmaceutyczne albo przez wyspecjalizowane podmioty, które z nimi współpracują. Protokoły te musza oczywiście uwzględniać regulacje prawne i wytyczne obowiązujące w danym kraju, ale generalnie reprezentują one interes tych, którzy dany środek medyczny lub lek stworzyły i chcą wprowadzić go na rynek. Na zasady etyczne prowadzenia badań można zatem patrzeć z dwóch punktów widzenia: pierwszy to namysł nad potrzebami chorych ludzi, ustalenie prymatu ich dobra nad korzyścią z badań dla nauki lub społeczeństwa. Społeczna dystrybucja ryzyka powinna być zatem raczej przesunięta w stronę dobra indywidualnego, a nie zbiorowości. Jeżeli badanie jest finansowane ze środków publicznych, to pojawia się pytanie o to, czy skoro jest ono prowadzone w imieniu społeczeństwa (płacącego podatki), to na ile indywidualny uczestnik badania klinicznego (chory na chorobę, na którą ma być stosowany dany lek) powinien (lub nawet ma obowiązek) altruistycznie odstąpić część swojego dobra, jakim jest potencjalne ryzyko zdrowotne, na rzecz przyszłych korzyści wynikających z wprowadzenia takiego leku do leczenia innych takich chorych. Gdzie jednak leży ta granica w badaniach prowadzonych przez komercyjny przemysł farmaceutyczny? Zasada proporcjonalności ryzyka i korzyści, jakkolwiek sformułowana i zapisana w regulacjach, może okazać się typowo blankietowa. To, czy kryteria minimalizacji ryzyka zostaną spełnione, zależy nie tylko od litery zapisu kryteriów włączenia i wyłączenia z badań, czy warunków udzielania świadomej zgody, lecz także od tego kto i na jakich zasadach oraz w jakim otoczeniu będzie je realizował. Badanie jest zatem etyczne nie wtedy, kiedy wszystko zgadza się na papierze, lecz wtedy, kiedy wszyscy uczestnicy procesu (interesariusze), mający przecież rozbieżne interesy – będą działali zgodnie z zasadami etyki i przyzwoitości.

Cały wstęp, jest zwarty i nie nadmiernie obszerny. Świadczy o bardzo dobrej orientacji Doktorantki w zasadniczych problemach omawianego zagadnienia. Szkoda jedynie, że przy tworzeniu tego fragmentu pracy nie przeanalizowała dokładniej dorobku swojego Promotora.

Założenia metodologiczne pracy nie budzą jakichkolwiek zastrzeżeń i obejmowały dwie równolegle przebiegające fazy:

a) metaanalizę systematycznych przeglądów ryzyka i korzyści onkologicznych badań fazy I i II, także z udziałem dzieci oraz
b) analizy uwarunkowań i przestrzegania norm etycznych i prawnych związanych z oceną ryzyka i korzyści w badaniach klinicznych w tych fazach, także dla modeli *umbrella i basket*

Pomysł zestawienia analizy przeglądów z wyróżnianiem w nich problemów etycznych, a następnie zamysł formułowania na ich podstawie wniosków dla udoskonalania wytycznych postępowania – uważam za wysoce uzasadniony.

Wyniki to cztery publikacje, przedstawione in extenso wraz z krótkimi omówieniami przed ich prezentacją. Pierwsza z nich - ***Risk and surrogate benefit for pediatric phase I trials in oncology: a systematic review with meta-analysis*** – ze współczynnikiem oddziaływania 11.675, opublikowana w roku 2018 z deklarowanym przez Doktorantkę 10% udziałem własnym - jest bardzo interesującym przeglądem zawartości 170 studiów klinicznych fazy I i II, wyodrębnionych spośród 7061 cytowań, opublikowanych w latach 2004-2015, z udziałem 4604 uczestników. Doktorantka dokonała samodzielnej analizy efektów rekrutacji w tych badaniach dodatkowej grupy pacjentów ze zwiększaniem stosowanych dawek leków (DEC) – wykazując brak różnic w odpowiedzi na leczenie. Poza wymienionymi w rozprawie – 2% ryzykiem zgonów z powodu działań niepożądanych, 10% korzyścią w postaci częściowej lub pełnej odpowiedzi na leczenie i oszacowaniem podobnego bezpośredniego ryzyka i korzyści co w badaniach z udziałem dorosłych – wyniki przedstawione w tabelach I-III oraz dane w materiałach uzupełniających ujawniają kilka dodatkowych, niepokojących etycznie zjawisk: w 56 na 170 badań (10% niejasnych i 25% nie podanych) nie ujawniono, czy studium prowadzono po badaniach na dorosłych; w 10,6% badań nie podano lub niejasne były kryteria doboru stosowanych dawek leków; w 22% badań nie podano źródeł ich finansowania; w 4% brakowało danych o afiliacji autorów publikacji; jedynie w 41% (70/170) badań raportowano odsetek zgonów i w aż 24% badań nie ujawniono danych o działaniach niepożądanych 3 i 4 stopnia. Te ostatnie obserwacje i spostrzeżenia były punktem wyjścia do ogłoszenia w kolejnym roku (2019) komentarza ***Underestimation of Harms in Phase I Trials*** o współczynniku oddziaływania 1,085 i z 91% udziałem własnym. To krótki, ale interesujący przegląd tego, co w standardowych badaniach fazy I kryje się za pojmowaniem, odczuwaniem i raportowaniem zdarzeń niepożądanych przez zdrowych uczestników, często zainteresowanych finansowo, a badaniami fazy I prowadzonymi w onkologii, gdzie rekrutuje się osoby chore, a ustalenie związku przyczynowego pomiędzy testowanym lekiem a działaniem niepożądanym bywa niejednoznaczne i trudne. Trzecia publikacja – ***Risk and benefit for targeted therapy agents in pediatric phase II trials in oncology*** – ogłoszona w roku 2021 ze współczynnikiem oddziaływania 4,493 i zadeklarowanym 40% udziałem własnym Doktorantki - powraca do zagadnienia ryzyka i korzyści w badaniach klinicznych – tym razem fazy II, u dzieci i z zastosowaniem tzw. terapii celowanych. Analizą objęto 34 studia kliniczne z liczbą 1202 chorych dzieci, w okresie od stycznia 2015 do lutego 2020r. spośród 8317 doniesień z baz PubMed i EMBASE. Praca ta jest interesująca i ważna metodologicznie z trzech powodów:

1. Dzieci są z założenia podmiotami badań o szczególnym stopniu narażenia. Decyzje o uczestnictwie w badaniu mogą być i często są podejmowanie w ich imieniu i bez uwzględnienia ich opinii. Co prawda to podejście się zmienia, ale dyskusje na temat granicy wieku, od którego opinia dziecka powinna ważyć w decyzjach, ciągle trwają. Drugi aspekt to fakt, że z punktu

widzenia procesów biologicznych małe dziecko, to nie jest dorosły w miniaturze, ale osoba o cechach unikatowych dla danego wieku. Także dzieci np. w wieku 6 i 12 lat oraz młodzi dorośli w wieku od 18 lat – to zupełnie różne grupy.

2. Terapie celowane (przeciwciałami monoklonalnymi i inhibitorami kinaz) są względnie nowym wynalazkiem i z tego powodu są mniej wszechstronnie przebadane pod kątem możliwych następstw. Są stosowane wobec różnych rodzajów komórek, z których wywodzą się nowotwory, a to powoduje znaczące zróżnicowanie typów klinicznych i rodzajów przebiegu chorób nowotworowych. Oznacza to, że bardzo trudno jest dobrać w miarę jednorodną grupę chorych.
3. Ponieważ w badaniach klinicznych fazy II stosuje się jako mierniki korzyści głównie zastępcze punkty końcowe, to kluczowym elementem wartości takich badań stają się nie tylko wybrane mierniki, ale i kryteria, które je definiują w danym badaniu. Co do mierników ryzyka, to istotne jest porównanie używanych w protokołach definicji zdarzeń niepożądanych z definicjami zawartymi w CTCAE.

Bardzo ważnymi elementami tej pracy było zwrócenie uwagi na to, że: żadne z analizowanych studiów nie było zaślepione, a tylko jedno randomizowane; wszystkie badania raportowały korzyści, ale nie można było zweryfikować w pełni danych o zgonach i działaniach niepożądanych 3 i 4 stopnia w 41 i 65% publikacji wyników oraz, że 30% badań było finansowanych z funduszy prywatnych, 32% z publicznych, a 35% - mieszanych. Chciałbym także zwrócić uwagę na bardzo rzetelne podejście Autorów tej pracy do jej ograniczeń. Poza już wymienionymi była to heterogenność analizowanych badań, niejasność co do wpływu niektórych kryteriów wstępu na uzyskane wyniki, wreszcie brak precyzji w opisie zastępczego miernika korzyści jakim był czas wolny od postępu choroby (PFS) oraz nieporównywalne przedziały okresów obserwacji. Znalazła się tam także istotna uwaga, że niektóre, zwłaszcza pozytywne wyniki badań klinicznych są publikowane szybko, a te negatywne i wskazujące na wysoką toksyczność badanych leków mogą nigdy nie ujrzeć światła dziennego. Czwarta z prac składających się na cykl – ***Umbrella and basket trials in oncology: ethical challenges*** – z roku 2019, o współczynniku oddziaływania 2,451 i 91% udziale własnym – to opis nowej generacji protokołów badawczych w onkologii, bazujących na doktrynie „nowych medycyn", jakimi mają być tzw. „medycyna spersonalizowana" i „medycyna precyzyjna". Obie nazwy wpisały się jako terminy do współczesnego języka medycznego i trudno polemizować z ich używaniem, ale warto zdać sobie sprawę z tego, że kontekst ich użycia jest dość specyficzny. Obiecuje więcej niż daje, a ponadto snuje się za nimi konotacja wieloznaczności i manipulacji. Z pewnością producent „celowanego leku" do „terapii personalizowanej" w ramach „medycyny zindywidualizowanej" liczy na coś zupełnie innego niż pacjent z chorobą nowotworową udzielający świadomej zgody w ramach kwalifikacji do badania klinicznego. Artykuł jest dojrzały, a przegląd zagadnień nie tylko systematyczny, ale przede wszystkim uważny etycznie. Mgr Karolina Strzebońska, mimo że nie jest lekarzem, wykazuje wysoką wrażliwość na potrzeby chorych z chorobą nowotworową, będących zarazem potencjalnymi kandydatami na uczestników badań klinicznych. Nawet jeśli niektóre wnioski są wyciągane wyłącznie na podstawie danych z piśmiennictwa i jako takie nie zawsze odpowiadają realnym zdarzeniom w życiu klinicznym, to kierunek myślenia o interesie chorego jest w pełni uzasadniony. Dotyczy to także uwag na temat pozyskiwania świadomej zgody pacjentów na udział w badaniach klinicznych i możliwych złudzeń i przeszacowań szans leczenia spowodowanych źle sformułowanymi lub dalece niejednoznacznymi kryteriami w protokołach badawczych.

Podsumowanie jest krótkie i syntetyczne, a w końcowej części świadczy o pozytywnym przekonaniu Doktorantki co do znaczenia przeprowadzonych analiz.

Wnioski 1 – 4 wypływają z treści artykułów stanowiących zbiór publikacji. Wnioski 5 i 6 mają charakter postulatywny, a 7, mimo że ogólnie słuszny, leży poza zakresem tematycznym rozprawy.

We wnioskach dotyczących analizy zaleceń etycznych zabrakło mi, sformułowanego w pracach, wymogu publikowania pełnych wyników badan klinicznych dowolnej fazy niezależnie od tego, kto jest formalnym właścicielem danych i wyników oraz na czyje zlecenie takie badanie wykonano.

Podsumowując uważam, że mgr Karolina Strzebońska osiągnęła główne, założone cele pracy, a ponadto wykazała istotność analizowanego zagadnienia dla codziennej praktyki prowadzenia badań klinicznych. Jest oczywiste, że Doktorantka nie prowadziła swoich badań zupełnie samodzielnie i niezależnie, ale Jej aktywne i bezpośrednie uczestnictwo w tych badaniach oraz wprowadzenie do nich własnych wątków, uwzględnianych w wieloośrodkowych planach badawczych – wystawia Jej wysoką ocenę. Fakt uzyskania w ubiegłym roku trzyletniego grantu Narodowego Centrum Nauki „Etyka w badaniach naukowych z udziałem ludzi w medycynie precyzyjnej" z powierzeniem kierownictwa projektu – potwierdza Jej umiejętności organizatorskie, a zarazem stanowi gwarancję dalszego rozwoju naukowego.

Biorąc pod uwagę stopień zaangażowania Kandydatki w trakcie prowadzenia badań w ramach studium doktoranckiego, Jej kompetencję i daleko idącą wrażliwość etyczną oraz sposób myślenia zaprezentowany w toku pracy badawczej, korzystam z przywileju zgłoszenia rozprawy do wyróżnienia przez Wysoką Radę. Wszelkie uwagi przedstawione w ocenie temu wnioskowi nie przeczą.

Rozprawa spełnia ustawowe wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk, w związku z czym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie wniosek o dopuszczenie mgr inż. Karoliny Strzebońskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i publicznej obrony rozprawy.

prof. dr hab. Pior Zaborowski

Warszawa, 20.01.2022r.