

ETYKA BADAŃ KLINICZNYCH PODCZAS PANDEMII COVID-19

– Marcin Waligóra –

Pandemia COVID-19 wywołuje olbrzymią presję na jak najszybsze wytworzenie leków i szczepionek przeciwko wirusowi. Chyba nigdy w historii regularne przyglądanie się wykresom zarażeń, zgonów i doniesieniom z frontu badań klinicznych nie absorbowało tak wielu ludzi. Prawodawcy, komisje etyczne i badacze zastanawiają się, jak zmodyfikować procesy badawcze, żeby leki i szczepionki pojawiły się w najkrótszym możliwym czasie. „The New York Times” opublikował interaktywny graf ilustrujący jakie elementy procesu badawczego i produkcyjnego musimy przyspieszyć, aby szczepionka pojawiła się w ciągu około 12–18 miesięcy, zamiast standardowych 16–20 lat.

Rzeczywiście, tradycyjne procedury badawcze bywają w czasie pandemii radykalnie modyfikowane. Niektóre szczepionki są testowane z udziałem ludzi bez danych z badań przedklinicznych (czyli bez badań laboratoryjnych i badań na zwierzętach). Wiąże się to z większym ryzykiem dla wolontariuszy zgłaszających się do udziału w badaniu. Zwolennicy takiego rozwiązania argumentują, że potencjalnie skraca ono proces odkrycia szczepionki i ustalenia terapeutycznej dawki. W wielu nowych testach szczepionek przeciwko COVID-19 zaraża się wolontariuszy wirusem w kontrolowany sposób. Ta procedura, która dyskutowana była m.in. przy poszukiwaniu szczepień przeciwko malarii, Eboli czy wirusowi Zika, w czasie pandemii COVID-19 stała się bardzo popularna. Leki i szczepionki, które wykazują minimalną potencjalną skuteczność – w cząstkowych wynikach wczesnych faz badań – cieszą się olbrzymim zainteresowaniem windując akcje firm farmaceutycznych. Część z takich leków jest rejestrowana bez dowodów na ich skuteczność. Przykładem jest hydroksychlorochina (HCQ) zarejestrowana w specjalnym, przyspieszonym trybie przez amerykańską Food and Drug Administration ze wskazaniem dla pacjentów hospitalizowanych z COVID-19. Obszerne badania opublikowane kilka tygodni później (w tym badania randomizowane) nie potwierdziły niestety skuteczności HCQ przeciwko COVID-19 (Tang, Cao, Han et al. 2020; Mahévas, Tran, Roumier et al. 2020).

W projekcie badawczym finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki, który będzie realizowany we współpracy z badaczami z McGill University, określiłem opisane wyżej działania mianem „akceleratorów metodologicznych i organizacyjnych”. W pierwszej fazie projektu zajmiemy się systematyczną identyfikacją i gromadzeniem takich organizacyjnych i metodologicznych akceleratorów stosowanych w badaniach klinicznych w czasie pandemii COVID-19. W drugiej części dokonamy etycznej analizy takich akceleratorów: oszacujemy ryzyko i korzyści dla uczestników wybranych badań klinicznych, a także zmierzmy niektóre wskaźniki wartości społecznej takich badań.

Dzięki systematycznym danym można będzie zweryfikować pierwszą hipotezę badawczą: część z tych metodologicznych i organizacyjnych akceleratorów może okazać się niekorzystna dla uczestników badań i nie wpłynąć pozytywnie na przyspieszenie wynalezienia leków i szczepionek.

Podobna hipoteza pojawiła się w międzyczasie w literaturze. W artykule opublikowanym w „Science” *Aganist pandemic research exceptionalism* Alex London i Jonathan Kimmelman argumentują, że kryzysy nie powinny być podstawą do obniżenia standardów naukowych (London, Kimmelman 2020). Autorzy zidentyfikowali trzy błędne założenia zwolenników stosowania akceleratorów metodologicznych. Pierwsze z nich to przekonanie, że lepiej skierować zasoby badawcze tam, gdzie pojawiają się nawet nikłe wskaźniki skuteczności leku, niż projektować długotrwałe i metodologicznie rygorystyczne badania. To przekonanie jest błędne dlatego, że w praktyce bardzo rzadko pierwsze wskaźniki skuteczności leków pochodzące z małych, eksploracyjnych, w pośpiechu zaprojektowanych badań prowadzą do potwierdzenia skuteczności i rejestracji produktu. Zdecydowana większość takich wyników odpada w kolejnych, bardziej rygorystycznych testach.

Dobrym przykładem z obecnej pandemii, który pojawił się już po publikacji Londona i Kimmelmmana, jest ponownie hydroksychlorochina. Przeprowadzone na niewielką skalę, słabe metodologicznie badania opublikowane w bazie zamieszczającej artykuły przed recenzją sugerowały rzekomą skuteczność HCQ w zwalczaniu COVID-19. W krótkim czasie do badań HCQ skierowano znaczną część środków, co zaowocowało... 82 badaniami klinicznymi tego leku (Clinicaltrials.gov). Większość z nich duplikuje tę samą hipotezę badawczą. Badania nad HCQ stanowią obecnie 1/3 wszystkich zarejestrowanych interwencyjnych badań klinicznych poszukujących leku na COVID-19!

Drugie błędne założenie zidentyfikowane przez Londona i Kimmelmmana polega na uznaniu, że elementy rygorystycznej metodologii badawczej, np. randomizacja (losowy przydział do grupy pacjentów przyjmującej badany lek lub do grupy kontrolnej przyjmującej komparator lub placebo), podważają obowiązki terapeutyczne, które spoczywają na lekarzach-badaczach. Niektórzy sądzą, że jeśli przydzielimy losowo pacjentów do grupy przyjmującej HCQ, a innych pacjentów do grupy przyjmującej placebo, to w ten sposób sprzeciwiamy się obowiązkowi terapeutycznemu ciążącemu na lekarzach (nie leczymy bowiem grupy, która przyjmuje placebo).

London i Kimmelman słusznie zauważają, że w rozumowaniu tym tkwi błąd. Obecnie znajdujemy się bowiem w idealnym momencie tzw. równowagi klinicznej (*clinical equipoise*): nie wiemy, czy HCQ jest terapią w przypadku COVID-19. Nie wiemy, czy HCQ jest bardziej skuteczna niż placebo – to właśnie zamierzamy zbadać. Prowadząc rygorystyczne metodologicznie badania randomizowane nie sprzeciwiamy się więc obowiązkowi terapeutycznemu, bo terapii po prostu jeszcze nie ma. W tym sensie, obecny etap pandemii i rozwoju leków i szczepionek na COVID-19 to idealny moment, żeby poddawać pacjentów badaniom randomizowanym.

Kolejny błąd zwolenników akceleratorów i skrótów metodologicznych polega na uznaniu, że sponsorzy i badacze mogą dowolnie decydować, jak organizować badania i jaką metodologię badawczą przyjąć. Tymczasem celem etyki i polityki badawczej powinno być właśnie wywieranie presji, żeby badania były prowadzone zgodnie z in-

tereselem publicznym. Uzasadnieniem prowadzenia badań z udziałem ludzi w biomedycynie jest bowiem ich wartość naukowa i społeczna. Składają się na nią m.in.: istotność prowadzonych badań (zapełnienie poważnych luk badawczych), rygorystyczny projekt badań, analityczna rzetelność (m.in. wierność protokołowi badawczemu), publikacje wszystkich wyników badań (wraz z protokołem badawczym zarejestrowanym przed rozpoczęciem badań), oraz realistyczny charakter (wykonalność) planów badawczych (London, Kimmelman 2020; Zarin, Goodman, Kimmelman 2019).

Druga część planowanych przez mnie badań, analiza normatywna, została oparta o inną obserwację. W szczególnych warunkach pandemii zmieniają się dwa kluczowe elementy etycznej oceny badań klinicznych poszukujących leków przeciw COVID-19: wartość społeczna badań klinicznych oraz sposób prowadzenia analizy ryzyka i korzyści tych badań. Wydaje się, że w pandemii zwiększa się akceptacja społeczna dla bardziej ryzykownych badań klinicznych poszukujących leków przeciw COVID-19, co prawdopodobnie wiąże się z oczekiwaniami co do wysokiej wartości społecznej tych badań (CIOMS 2016). Wskaźnikami tej akceptacji są np. bardzo duża liczba wolontariuszy zgadzających się na kontrolowane zarażenie wirusem w ramach testów nad szczepionką, a także deklaracje niektórych bioetyków zachęcających do prowadzenia badań o wyższym, niż zazwyczaj, dopuszczalnym ryzyku (Eyal, Lipsitch, Smith 2020; Plotkin, Caplan 2020; Shah, Miller, Darton et al. 2020).

Na zmianę analizy ryzyka i korzyści badań klinicznych wpłynęło zapewne także postrzeganie tzw. ryzyka minimalnego. W prawie amerykańskim jest ono definiowane jako ryzyko nieprzekraczające ryzyka dnia codziennego i rutynowych testów (badań) psychologicznych i medycznych. Ryzyko minimalne jest jednym z głównych punktów odniesienia etycznych analiz badań klinicznych. Pandemia przyczyniła się do zmiany postrzegania ryzyka dnia codziennego przez wielu ludzi, a w niektórych obszarach geograficznych wpłynęła także realnie na (czasową) zmianę poziomu tego ryzyka.

Dyskusje nad prowadzeniem badań klinicznych w czasie pandemii COVID-19 trwają. Mam nadzieję, że nasze badania przyczynią się do identyfikacji skutecznych akceleratorów metodologicznych stosowanych w badaniach prowadzonych w czasie pandemii i pozwolą na ujednoczenie wytycznych, które w odniesieniu do stanów zagrożenia, katastrof i epidemii, wciąż pozostają niespójne (Mezinska, Kakuk, Mijaljica, Waligóra, O'Mathúna 2016).

Literatura

- CIOMS (2016). Council for International Organizations of Medical Sciences: International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>.
- Clinicaltrials.gov, wynik wyszukiwania z dnia 18.05.2020.
- Eyal N., Lipsitch M., Smith P.G. (2020). *Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure*. „Journal of Infectious Diseases” 221(11): 1752–1756.
- London A.J., Kimmelman J. (2020). *Against pandemic research exceptionalism*. „Science” 368(6490): 476–477.

- Mahévas M., Tran V.T., Roumier M., et al. (2020). *Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data.* „BMJ” 369: m1844.
- Mezinska S., Kakuk P., Mijaljica G., Waligóra M., O’Mathúna D.P. (2016). *Research in disaster settings: a systematic qualitative review of ethical guidelines.* „BMC Medical Ethics” 17(1): 62.
- Plotkin S.A., Caplan A. (2020). *Extraordinary diseases require extraordinary solutions.* „Vaccine” 38(24): 3987–3988.
- Shah S.K., Miller F.G., Darton T.C., et al. (2020). *Ethics of controlled human infection to address COVID-19.* „Science” 368(6493): 832–834.
- Tang W., Cao Z., Han M., et al. (2020). *Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial.* „BMJ” 369: m1849.
- Zarin D.A., Goodman S.N., Kimmelman J. (2019). *Harms From Uninformative Clinical Trials.* „JAMA” 322(9): 813–814.

Marcin Waligóra, profesor w Zakładzie Filozofii i Bioetyki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Prowadzi badania mające na celu udoskonalenie mechanizmów ochrony uczestników badań w biomedycynie. Kieruje pracami zespołu REMEDY, Research Ethics in Medicine Study Group.

This research has received funding from the European Research Council (ERC) under the European Union’s Horizon 2020 research and innovation programme (grant agreement No 805498).