

INTERDYSCYPLINARNE CENTRUM ETYKI UJ (INCET)

ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY

DATA WYDANIA: 25.03.2016

DOI: 10.26106/V0RC-CD70

MARCIN WALIGÓRA

Uniwersytet Jagielloński

SPRAWIEDLIWOŚĆ, EFEKTYWNOŚĆ I METODOLOGIA W BADANIACH KLINICZNYCH

Słowa kluczowe: kliniczne badania randomizowane, sprawiedliwość w badaniach biomedycznych, obowiązek terapeutyczny, zasada równowagi w badaniach klinicznych, adaptacyjne badania kliniczne

Abstrakt: Zagadnienie sprawiedliwości pojawiające się w kontekście etyki badań biomedycznych z udziałem ludzi, ma związek zawsze z kwestią sprawiedliwego podziału ryzyka, i korzyści pomiędzy uczestników badań biomedycznych. Wyjątkowo interesujący jest ten wątek w dyskusjach nad rozwiązaniami metodologicznymi, które umożliwiają sprawiedliwe traktowanie uczestników badań klinicznych przy jednoczesnym zapewnieniu wiarygodnych rezultatów takich badań. Dyskusje te obejmują wówczas takie zagadnienie jak sprawiedliwa randomizacja, zasada równowagi, kwestię adaptacyjnych badań klinicznych a także zasady etycznego użycia placebo w badaniach biomedycznych. Poniższe opracowanie będzie dotyczyło tych właśnie zagadnień, z wyłączeniem problematyki użycia placebo w badaniach klinicznych.

Spis treści:

1. Wprowadzenie. Zagadnienie sprawiedliwości w etyce badań biomedycznych
2. Złoty standard. Kliniczne badania randomizowane (RCT) w medycynie
3. Medycyna oparta na dowodach (EBM)
4. Poziomy wiarygodności wyników badań w biomedycynie
5. Praktyka medyczna a badanie naukowe. Problematyka powinności terapeutycznej
6. Między wiarygodnością a sprawiedliwością: zasada równowagi (*equipoise*)
7. Dyskusje wokół zasady równowagi
8. Adaptacyjne badania kliniczne (*outcome-adaptive trials*)
 - 8.1 Badania randomizowane pozaustrojowego utlenowania krwi (ECMO)
 - 8.2 Adaptacyjne badania kliniczne – sprawiedliwy podział ryzyka i korzyści a efektywność
9. Podsumowanie

1. WPROWADZENIE. ZAGADNIENIE SPRAWIEDLIWOŚCI W ETYCE BADAŃ BIOMEDYCZNYCH

Zagadnienie sprawiedliwości pojawia się w etyce badań biomedycznych z udziałem ludzi najczęściej w czterech kontekstach. Każdy z tych kontekstów dotyczy sprawiedliwego podziału ryzyka i korzyści pomiędzy uczestników badań biomedycznych:

W kontekście tzw. podwójnego standardu prowadzenia badań biomedycznych z udziałem ludzi. Wiąże się ono wówczas z problematyką standardowej terapii. Kategoria standardowej terapii wyznacza poziom potencjalnego ryzyka i korzyści testowanej interwencji, zgodnie z zasadą, że im dostępna standardowa terapia jest niższa, tym przewidywalne ryzyko testowanej interwencji może być, w pewnych granicach, wyższe. Jeżeli na przykład nie ma żadnej dostępnej terapii dla osób zarażonych wirusem Ebola, powodującym śmierć w krótkim czasie, wówczas godzimy się na większe ryzyko badań nad lekami i szczepionkami z udziałem zarażonych osób. W latach dziewięćdziesiątych dwudziestego wieku zaobserwowano jednak, że wiele firm wykorzystuje ten mechanizm w kontrowersyjny sposób. Podejmowano bardziej ryzykowne badania (np. z użyciem placebo) w krajach rozwijających się, w których poziom dostępnej standardowej terapii był niższy od standardowej terapii stosowanej w krajach rozwiniętych. Dzięki temu można było także zwiększyć ryzyko prowadzonych badań. W tym właśnie kontekście w etyce badań biomedycznych rozpoczęła się dyskusja dotycząca podwójnych standardów prowadzenia badań z udziałem ludzi.

Badania prowadzone w krajach rozwijających się czasami określane bywają mianem *helicopter research*. Oprócz możliwości dostosowania poziomu ryzyka do niższego standardu opieki medycznej panującej w danym kraju, badania takie pozwalają także na zmniejszenie kosztów finansowych i łatwiejszą rekrutację uczestników (często będących tzw. *naïve patients* – pacjentami którzy nie byli uprzednio poddani lekoterapii potencjalnie zaburzającej wyniki badania klinicznego). Z czasem zauważono, że wyniki takich badań nie są dostępne dla populacji, na których je prowadzono. Jeżeli badania zakończyły się sukcesem, ostateczny ich produkt np. lek, okazywał się poza finansowym zasięgiem państw, które zezwalały na prowadzenie badań na swoim terytorium. W stosowanym modelu badacze z krajów rozwiniętych przyjeżdżali na terytorium krajów rozwijających się, przeprowadzali badania i wracali do swojego kraju (stąd właśnie określenie *helicopter research*). Jeżeli badania kończyły się sukcesem, to zatwierdzona interwencja była sprzedawana w krajach rozwiniętych, zgodnie z zasadą „testujemy na niezamożnych, sprzedajemy bogatym”. Uznano, że taki model przyczynia się do wyzysku (*exploitation*) uczestników badania, pochodzących z krajów rozwijających się oraz do niesprawiedliwego podziału ryzyka i korzyści. Do standardów międzynarodowych, takich jak Deklaracja Helsińska i Międzynarodowe wytyczne etyczne dotyczące badań biomedycznych z udziałem ludzi (CIOMS) wprowadzono więc stosowne zapisy, które miały zatrzymać i uniemożliwić takie praktyki. Pewnym podsumowaniem dyskusji towarzyszących dwóm powyższym zagadnieniom jest książka Ruth Macklin *Double standards in medical research in developing countries*¹. W języku polskim natomiast artykuł Jana Piaseckiego *Sprawiedliwość w międzynarodowych badaniach biomedycznych*².

W kontekście sporów o obowiązkową lub supererogacyjną naturę udziału w badaniu biomedycznym. Wedle niektórych uczestników tej dyskusji ciąży na nas obowiązek udziału

¹ Macklin R. (2004).

² Piasecki J. (2012).

w badaniu, ze względu na poczucie sprawiedliwości (*fairness*) wobec przyszłych pacjentów. Korzystamy z rozwoju medycyny, dzięki któremu cieszymy się dłuższym i wyższej jakości życiem niż to, które przypadło w udziale przeszłym pokoleniom. Rozwój medycyny możliwy jest przede wszystkim dzięki temu, że prowadzone są wiarygodne badania biomedyczne z udziałem ludzi. My korzystamy z wiedzy, którą uzyskano prowadząc badania z udziałem przeszłych pokoleń. W związku z tym aby uniknąć „jazdy na gapę” i pozostawać sprawiedliwym (*fair*) wobec przyszłych pokoleń, powinniśmy uznać, że mamy obowiązek uczestniczyć w niektórych badaniach biomedycznych³.

W dyskusjach nad rozwiązaniami metodologicznymi, które umożliwiają sprawiedliwe traktowanie uczestników badań klinicznych przy jednoczesnym zapewnieniu wiarygodnych rezultatów takich badań. Obejmuje wówczas takie zagadnienie jak sprawiedliwa randomizacja, zasada równowagi, kwestię adaptacyjnych badań klinicznych a także zasady etycznego użycia placebo w badaniach biomedycznych. Poniższe opracowanie będzie dotyczyć tych właśnie zagadnień, z wyłączeniem problematyki użycia placebo w badaniach klinicznych.

2. ZŁOTY STANDARD. KLINICZNE BADANIA RANDOMIZOWANE (RCT) W MEDYCYNIE

„Kiedy uzyskałem dyplom z medycyny w 1937 roku – pisał Richard Doll, brytyjski epidemiolog – nowe metody leczenia były przeważnie wdrażane w następujący sposób: wyniki badań kierowanych przez profesora A, bądź konsultanta w jednym z ważniejszych szpitali klinicznych prowadzone z udziałem niewielkiej grupy pacjentów (rzadko kiedy większej niż 50 osób) okazywały się lepsze od tych, które uzyskał profesor B [...]. W takich warunkach zmienność rezultatów, przypadkowość i brak uprzedzeń w selekcji pacjentów [...] przyczyniały się do tworzenia pozornych różnic w uzyskanych wynikach. W związku z tym powstawało wiele nowych, współzawodniczących ze sobą sposobów leczenia. Leczenie choroby wrzodowej było prawdopodobnie bardziej podatne na te wpływy niż wszystkie inne choroby przewlekłe. W związku z tym w 1948 roku, kiedy zaczynałem się nią zajmować, byłem bliski stworzenia listy sposobów jej leczenia, zaczynającej się od każdej litery alfabetu”⁴.

Ten stan rzeczy miał się jednak wkrótce zmienić za sprawą grupy epidemiologów, badaczy i statystyków, którzy zaczęli prace nad metodologią klinicznych badań randomizowanych z grupą kontrolną. Do tej grupy należał zresztą sam Richard Doll.

Randomizacja w badaniach naukowych została po raz pierwszy zastosowana w psychologii przez Charlesa Sandersa Peirce⁵. Jako jedni z pierwszych randomizację stosowali także Jerzy Neyman oraz Ronald A. Fisher do badań związanych z rolnictwem. W medycynie losowy przydział do badanych grup zastosowano prawdopodobnie po raz pierwszy w 1931 roku. J. Burns Amberson decyzję o przydzieleniu jednego z 24 pacjentów do konkretnej grupy podejmował po rzucie monetą. Badania te nie spełniały jednak wszystkich norm rzetelnie

³ Zob. Harris J., Holm S. (2003), Harris J. (2005), Chan S., Harris J. (2009), Shapshay S.K., Pimple D. (2007), Stjernschantz Forsberg J., Hansson M.G., Eriksson S. (2014), Brassington I., Harris J. (2007), Brassington I. (2011).

⁴ Doll R. (1998).

⁵ Peirce C., Jastrow J. (1885).

zaprojektowanych klinicznych badań randomizowanych⁶. W 1937 roku Austin Bradford Hill opublikował serię artykułów poświęconych statystyce w medycynie, w których zachęcał do zastosowania w badaniach medycznych metody randomizacji, opisaną przez uprzednio przez Fishera. Seria artykułów została wkrótce wydana w postaci książki⁷.

Z czasem zaczęto wprowadzać metodę porównywania dwóch bądź większej ilości terapii uznanych za skuteczne, poprzez stosowanie nich wobec różnych grup pacjentów. Do 1930 roku taki rodzaj ewaluacji regularnie stosował brytyjski Medical Research Council. W 1934 roku zastosowano ją, badając skuteczność leczenia zapalenia płuc, a w 1944 r. bazował na niej D'Arcy Hart, badając skuteczność patuliny w zwalczaniu przeziębienia. Metodę tę rozwinęli Wilson, Pollock i Harris w swoich badaniach dotyczących wpływu diety na zapalenia wątroby (1946). Wszystkie powyższe typy badań umożliwiały jednak lekarzom-badaczom identyfikację grupy pacjentów i podawanego farmaceutyku, nie eliminowały więc uprzedzeń i założeń (*bias*) towarzyszących testom.

W 1943 r. Albertowi Schatzowi, doktorantowi w Rutgers University w New Jersey, udało się wyizolować z promieniowców (a dokładnie ze *Streptomyces griseus*) streptomycynę. Schatz pracował w zespole Selmana Waksmana, który prowadził badania sponsorowane przez amerykański koncern farmaceutyczny Merck. Badacze Waksmana odkryli wiele antybiotyków, w tym dwa najpopularniejsze – streptomycynę i neomycynę⁸. W 1952 r. za swe odkrycia Waksman otrzymał nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny.

Wkrótce rozpoczęto pierwsze badania nad skutecznością streptomycyny prowadzone na zwierzętach. Wykazały one wpływ antybiotyku na powstrzymanie rozwoju gruźlicy⁹. Był to punkt wyjścia do opracowania prób klinicznych z udziałem ludzi, które miały miejsce w Mayo Clinic, a przeprowadzone zostały pod kierunkiem Feldmana i Hinshawa. Badacze opisali zasady projektowania wiarygodnych testów klinicznych, wprowadzając przy tym elementy współczesnych badań randomizowanych z grupą kontrolną. Należały do nich: losowy dobór grupy, zaślepienie, a także procedury wprowadzające losowy sposób przydzielenia badanych jednostek do grupy¹⁰. W 1946 roku Feldman wygłaszał wykłady w Wielkiej Brytanii, przedstawiając wyniki swoich badań nad streptomycyną na zwierzętach. Wkrótce po tym brytyjski Medical Research Council postanowił rozpocząć własne badania nad tym lekiem¹¹.

Przy tej okazji po raz kolejny udoskonalono metodologię badań klinicznych. W latach 1947-48 odbyły się badania z zastosowaniem wiarygodnej klinicznej próby z randomizacją i zaślepieniem¹². Badania te dotyczyły zastosowania streptomycyny do leczenia gruźlicy płuc, wzięło w nich udział 107 pacjentów. Statystykiem odpowiedzialnym za opracowanie metodologii tych badań był Bradford Hill¹³. Artykuł będący raportem z tych testów, opublikowany w 1948 r., uznany jest za pierwszą publikację referującą przeprowadzenie klinicznych badań randomizowanych.

Pierwsze badania randomizowane, w których nastąpił losowy dobór indywidualnych uczestników, dotyczyły krztuśca i rozpoczęto je kilka miesięcy wcześniej. Przeprowadzono je z udziałem 8927 dzieci, podzielonych na dwie grupy. Jedna z grup została poddana szcze-

⁶ Meldrum M.L. (2000).

⁷ Hill B. (1939).

⁸ Yoshioka A. (1998).

⁹ Feldman W.H., Hinshaw H.C. (1947).

¹⁰ Meldrum M.L. (2000).

¹¹ Yoshioka A. (1998).

¹² Doll R. (1998).

¹³ Yoshioka A. (1998).

pieniom (4515 dzieci), wobec drugiej nie zastosowano szczepienia (4412 dzieci). Badania przeprowadzono po uzyskaniu świadomej zgody rodziców dzieci.

Współcześnie kliniczne badania randomizowane z grupą kontrolną są tzw. złotym standardem prowadzenia badań w biomedycynie. Właściwie przeprowadzone i raportowane badania randomizowane są bardzo wiarygodnym źródłem informacji dotyczącej skuteczności badanej interwencji. Randomizacja w medycynie polega na losowym przydzieleniu uczestników badania do grupy kontrolnej lub grupy przyjmującej badaną interwencję (farmaceutyk, produkt medyczny). Można opisać ją także jako losowe przydzielanie wartości zmiennej niezależnej, np. procedury medycznej, uczestnikom badania. Podwójnie zaślepione badania randomizowane projektowane są w oparciu o model matematyczny opracowany przez lekarzy i statystyków. Zadaniem podwójnego zaślepienia jest przede wszystkim eliminacja uprzedzeń oraz uświadomionych i nieuświadomionych założeń, funkcjonujących zarówno wśród badaczy, jak i pacjentów (*bias*), dotyczących badanej interwencji. Randomizacja przyczynia natomiast się do podobnego rozkładu czynników (zmiennych) zakłócających w porównywanych grupach. Celem badania randomizowanego jest wyodrębnienie efektu przyczynowego spośród różnorodnych wyników. O ile w badaniu obserwacyjnym trudno wyodrębnić taki czynnik, ponieważ towarzyszą mu różnorakie zmienne zakłócające, o tyle przy losowym przydziale do grup randomizowanych zmienne te rozłożone są podobnie w obu grupach, co pozwala na wyodrębnienie wartości zmiennej niezależnej – czynnika, który zamierzamy badać. Główną zasadą towarzyszącą modelowi, w oparciu o który projektuje się badania randomizowane, jest zestawienie w określonych i kontrolowanych warunkach co najmniej dwóch reżimów terapeutycznych (jednym z nich jest komparator – standardowa terapia, placebo bądź wykluczenie aktywnej terapii, drugim – badane zjawisko)¹⁴.

Prowadzenie badań randomizowanych od początku wiązało się z pewnymi wątpliwościami natury etycznej, szczególnie dotyczącymi kwestii właściwego podziału ryzyka i korzyści oraz sprawiedliwości. Chociaż nie istniały wówczas komisje etyczne oceniające projekt badań biomedycznych pod tym kątem, uznano, że wątpliwości te należy starannie rozważyć. Najwięcej kontrowersji wywołały brytyjskie badania nad streptomycyną. Obawiano się, że randomizacja może wiązać się z oskarżeniami o faworyzowanie niektórych grup pacjentów. Pojawiło się pytanie, czy sprawiedliwe jest niepodawanie leku, którego dotychczasowa skuteczność została już potwierdzona na zwierzętach, wszystkim pacjentom biorącym udział w badaniu naukowym. Wątpliwość ta została rozwiana między innymi przez niewielką ilość streptomycyny (50 kg), którą dysponował *Medical Research Council* – leku nie starczyłoby dla wszystkich pacjentów, dlatego uznano, że można podać ją jednej, losowo wybranej grupie pacjentów¹⁵.

Badacze wahali się także w kwestii możliwości podania placebo. Przywołując zasady zapisane w przysiędze Hipokratesa i powołując się na interes pacjentów, *The Medical Research Council's Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee* stwierdził, że grupa kontrolna powinna zostać poddana standardowej terapii, która była w tamtym czasie bardzo mało skuteczna. Komisja argumentowała także, że skuteczność streptomycyny wciąż nie została jednoznacznie potwierdzona – wprowadzenie randomizacji i nieprzydzielenie wszystkich pacjentów do grupy przyjmującej ten farmaceutyk nie będzie więc odmową terapii. Nie rozważano przy tym problemu uzyskania świadomej zgody od przyszłych uczestników badania¹⁶. Sam Hill argumentował, że uzyskanie świadomej zgody mogłoby się wiązać z koniecznością

¹⁴ Meldrum M.L. (2000).

¹⁵ Yoshioka A. (1998).

¹⁶ Doll R. (1998).

wywołania wśród pacjentów lęku co do ryzyka związanego z interwencją¹⁷. Twierdził także, że etycznym uzasadnieniem randomizacji jest jej przypadkowość, która pozwala na zdjęcie z badaczy odpowiedzialności za świadomy i celowy przydział pacjentów do konkretnej grupy. Argumentacja Hilla daleka jest od konsensusu dotyczącego współczesnych standardów uzyskiwania świadomej zgody.

3. MEDYCINA OPARTA NA DOWODACH (EBM)

Metodologiczne sukcesy randomizacji przyczyniły się do powstania nowego sposobu myślenia o strategii podejmowania decyzji klinicznych nazwanego Evidence Based Medicine, EBM. Nazwa ta tłumaczona jest na język polski w różny sposób: „medycyna oparta na dowodach”, „medycyna oparta na faktach” albo „medycyna wiarygodna”. Polski Instytut *Evidence Based Medicine* postuluje używanie oryginalnej nazwy lub skrótu EBM. Jeden z najważniejszych pomysłodawców i propagatorów EBM, David Sackett tak definiuje tę metodę:

„*Evidence based medicine* to skrupulatne, jawne i racjonalne użycie najlepszych aktualnie dostępnych dowodów w celu podjęcia decyzji co do sposobu leczenia indywidualnego pacjenta. Praktykowanie EBM oznacza zintegrowanie jednostkowych kompetencji klinicznych z najlepszymi dostępnymi dowodami klinicznymi pochodzącymi z systematycznych badań naukowych. Jednostkowymi kompetencjami klinicznymi określamy biegłość i rozmyślność, której klinicysta nabiera dzięki klinicznemu doświadczeniu i praktyce. [...]. Najlepszymi zewnętrznymi dowodami klinicznymi określamy odpowiednie badania, często będące wynikiem badań podstawowych prowadzonych w medycynie. W szczególności jednak mamy tu na myśli badania kliniczne zorientowane na pacjenta w celu określenia trafności i precyzji testów diagnostycznych, siły markerów prognozujących oraz skuteczności (*efficacy*) i bezpieczeństwa terapeutycznych i zapobiegawczych dawek. Kliniczne dowody zewnętrzne obalają dotychczas uznawane metody diagnostyczne i terapeutyczne zastępując je nowymi – silniejszymi, dokładniejszymi, bardziej efektywnymi i bezpieczniejszymi”¹⁸.

EBM zrewolucjonizowało podejście do podejmowania decyzji medycznych. Od tej pory lekarz miał podejmować decyzję z uwzględnieniem najnowszych i najbardziej wiarygodnych wyników badań biomedycznych. Dzięki temu miało zmniejszyć się znaczenie (ograniczonego) doświadczenia praktykującego lekarza i rutyny w podejmowaniu codziennych decyzji klinicznych.

Specjaliści i metodolodzy EBM stworzyli hierarchie wiarygodności wyników badań biomedycznych (np. GRADE, Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation). Kliniczne badania randomizowane przeprowadzone z udziałem dużej ilości uczestników uznane zostały za bardzo wiarygodne. Najwyższe miejsce w hierarchii wiarygodności danych zajmują zaś przeglądy systematyczne wyników badań biomedycznych. Przeglądy te także prowadzone są w oparciu o zaawansowaną metodologię. Wyniki wiarygodnych badań klinicznych i przeglądów systematycznych stały się szybko podstawą do tworzenia strategii zdrowotnych oraz refundacji procedur medycznych i leków. W wielu

¹⁷ Hill B. (1963).

¹⁸ Sackett D.L. et al. (1996).

krajach opracowywaniem takich strategii zajmują się niezależne agencje. W Polsce jest to Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Istnieją także instytucje międzynarodowe, które zajmują się prowadzeniem i propagowaniem wyników przeglądów systematycznych. Największą i najsłynniejszą z tych instytucji jest the Cochrane Collaboration, skupiająca tysiące wolontariuszy (obecnie około 37000 osób) z ponad 130 krajów regularnie przeprowadzających przeglądy systematyczne wedle wyśrubowanych standardów i kryteriów metodologicznych.

Wielki sukces metodologii randomizacji w badaniach klinicznych szybko przełożył się na strategię zdrowotne zarówno na poziomie międzynarodowym, państwowym, jak i na poziomie instytucji opieki medycznej i konkretnych decyzji medycznych podejmowanych przez lekarzy i personel medyczny. Bardzo szybko okazało się, że jeśli nie ma wiarygodnych badań randomizowanych i przeglądu systematycznego zestawiającego takie badania, to lek bądź procedura medyczna nie mają szans na rejestrację, wejście na rynek i ewentualne objęcie programem refundacyjnym. Ta obowiązująca także dziś zależność wiąże się z silną presją na prowadzenie jak dużej ilości wiarygodnych, klinicznych badań randomizowanych. Ta presja jest zjawiskiem pozytywnym, pod warunkiem, że właściwie chronione są przy tym interesy uczestników badań.

4. POZIOMY WIARYGODNOŚCI WYNIKÓW BADAŃ W BIOMEDYCYNIE

Badania randomizowane wpisują się w specyficzną hierarchię jakości wiedzy, która została opracowana wraz z rozwojem EBM. Istnieje kilka systemów oceny hierarchii wiarygodności badań. Celem tych systemów jest właściwe zestawienie i interpretacja wyników badań biomedycznych, a często także opracowanie wytycznych dla praktyki klinicznej. Najsłynniejszą i prawdopodobnie najczęściej stosowaną z tych skal jest *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*¹⁹. Cztery stopnie jakości dowodów określone są jako: wysoki, umiarkowany, niski i bardzo niski, gdzie wysoki oznacza „Jesteśmy pewni, że prawdziwy efekt jest bliski efektowi oszacowanemu” a bardzo niski oznacza „Nie mamy pewności co do oszacowanego efektu. Prawdziwy efekt jest najprawdopodobniej mocno różni się od efektu oszacowanego”²⁰. Drugą bardzo często stosowaną skalą poziomu wiarygodności badań w biomedycynie jest *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence*. W przypadku wszystkich tego rodzaju skal poziom wiarygodności danych wyznaczany jest przez kilka czynników. Jednym z nich jest metodologiczny rygorizm badań. Wiarygodne badania powinny m.in. spełniać zasadę trzech „R”: *replication* – możliwość ich powtórzenia, *randomization* i reprezentacyjność próby (*representativeness*). Bardziej cenione są badania pozwalające skutecznie wyeliminować uprzedzenia i nieświadomione założenia (*bias*). Innymi branymi pod uwagę czynnikami są m.in. jakość raportowania badań, konflikt interesów autorów badań, niespójność/heterogenność wyników badań itp. Jeżeli chodzi o metodologiczny rygorizm, to najbardziej cenione są podwójnie zaślepiene badania randomizowane (z udziałem dużej grupy uczestników), słabiej oceniane są jedno-

¹⁹ Guyatt G. et al. (2008).

²⁰ Schünemann H., Guyatt G., Oxman A. (2009).

stronnie zaślepione badania randomizowane, badania quasi-randomizowane (randomizacja następuje np. w oparciu o czas przybycia do szpitala), badania kohortowe, obserwacyjne, oparte o serię przypadków itd. Najmniej wiarygodny (przeważnie zupełnie nie uwzględniany w hierarchii poziomów wiarygodności badań) jest przy tym *anecdotal evidence*, dowód anegdotyczny, bazujący na jednorazowym zdarzeniu. Hierarchia wiarygodności, wymogi EBM i metodologii podwójnie zaślepionych randomizowanych badań klinicznych są tak ściśle określone, że nie pozostawiają zbyt wiele przestrzeni na postulaty etyki badań biomedycznych, w tym zasad sprawiedliwego podziału ryzyka i korzyści między uczestników badania. Dlatego ten dział etyki charakteryzuje się dość dużą technicznością i szczegółowością, a opracowane narzędzia etyczne pozostają w ścisłej zależności od metodologii badań biomedycznych. Spróbuję przedstawić niektóre z tych narzędzi, w szczególności te, które pozostają w związku z problematyką sprawiedliwego podziału ryzyka i korzyści między uczestników badań.

5. PRAKTYKA MEDYCZNA A BADANIE NAUKOWE. PROBLEMATYKA POWINNOŚCI TERAPEUTYCZNEJ

Do 1979 roku w biomedycynie i etyce badań biomedycznych nie wprowadzono ostrego rozróżnienia pomiędzy terapią i badaniem naukowym. Obie działalności mogły mieszać się w codziennej praktyce medycznej. Dla pacjentów oznaczało to, że nigdy nie mogli być do końca pewni, czy lekarz przeprowadza jakąś procedurę wyłącznie ze względu na konieczność terapeutyczną czy też raczej ze względu na chęć zdobycia danych naukowych. Najważniejszy paradygmat etyki badań biomedycznych: jednoznaczne oddzielenie badań naukowych i praktyki medycznej, pojawiło się dopiero w *Raporcie belmonckim*²¹. „Termin ‘praktyka’ – czytamy w *Raporcie* - odnosi się najczęściej do interwencji, które mają służyć wyłącznie dobru indywidualnego pacjenta i które dają rozsądną nadzieję na powodzenie. Celem praktyki medycznej lub behawioralnej jest dokonanie diagnozy, postępowanie zapobiegawcze oraz leczenie określonego osobnika. Natomiast termin ‘badanie’ oznacza czynność służącą do sprawdzenia jakiejś hipotezy, umożliwiającą wyciągnięcie wniosków, a tym samym przyczyniającą się do rozwinięcia lub przysporzenia uogólnialnej wiedzy (wyrażonej na przykład w postaci teorii, zasad i twierdzeń o stosunkach). Badania są zwykle opisane w formalnym protokole, w którym ustala się ich cel, a także zespół procedur służących do osiągnięcia tego celu”²².

Od tego mniej więcej czasu uznaje się, że badania naukowe powinny zostać oparte o protokół badawczy, który, przed rozpoczęciem procedury, musi zostać zaakceptowany przez niezależną komisję etyczną. Uczestnik badania musi być świadomy, że działania, które zostaną wobec niego podjęte, będą przede wszystkim służyć poszerzeniu wiedzy naukowej, przy okazji mogą się być także użyteczne ze względu na jego bezpośrednią korzyść. Działania w ramach praktyki medycznej powinny być natomiast podejmowane przede wszystkim ze względu na dobro pacjenta. Dzięki temu rozróżnieniu pacjent miał być chroniony przed ryzykiem uczestnictwa w badaniu naukowym bez uprzedniego wyrażenia na nie zgody.

²¹ Narodowa Komisja Ochrony Osób Uczestniczących w Badaniach Biomedycznych i Behawioralnych (USA) (2011).

²² Tamże.

Przed długi okres w etyce badań biomedycznych funkcjonowała kategoria „naukowych badań terapeutycznych” albo „naukowych badań leczniczych”. Ta kategoria została utrwalona w 1964 roku w pierwszej wersji Deklaracji Helsińskiej. Rozdział 2 Deklaracji dotyczy połączenia badań klinicznych i opieki medycznej: „1. W leczeniu chorego – czytam tam – lekarz powinien zachować wolność zastosowania nowych rozwiązań terapeutycznych, które w jego ocenie mogą ocalić życie, przywrócić zdrowie lub ulżyć cierpieniu. 2. Lekarz może łączyć badania kliniczne z profesjonalną opieką medyczną w celu uzyskania nowej wiedzy medycznej, wyłącznie w granicach, w których badanie kliniczne jest uzasadnione przez wartość terapeutyczną dla pacjenta”²³. Ta nie do końca jasna kategoria została wyeliminowana ze standardów międzynarodowych w 2000 roku, wraz z kolejną nowelizacją Deklaracji Helsińskiej. Stało się tak w wyniku debaty, w trakcie której poddano ją krytyce. Twórcą najbardziej znanych słów krytyki był Robert Levine. „Problem z rozróżnieniem pomiędzy naukowym badaniem terapeutycznym a naukowym badaniem nieterapeutycznym jest prosty – pisał Levine – to rozróżnienie jest nielogiczne. Wszystkie kodeksy, regulacje i komentarze etyczne odwołujące się do tego rozróżnienia zawierają w związku z tym poważny błąd. [...] Ta klasyfikacja rodzi kilka niefortunnnych i niezamierzonych konsekwencji. Wielu badań nie da się zakwalifikować ani jako terapeutycznych, ani jako nieterapeutycznych. Weźmy na przykład podwójnie ślełą próbę z użyciem placebo”²⁴. Levine zwraca także uwagę, że każde „badanie terapeutyczne” zawiera elementy czysto badawcze i elementy terapeutyczne. Często dzieje się tak, że dzięki elementom terapeutycznym badanie podlega mniej rygorystycznej procedurze dopuszczenia przez komisję etyczną. Określenie „eksperyment leczniczy” wciąż utrzymane jest w niestety w prawodawstwie polskim.

Konsekwencją rozróżnienia na badania naukowe i praktykę medyczną okazała się problematyczność obowiązku terapeutycznego lekarza, który występuje w roli badacza. Czy lekarz-badacz ma przede wszystkim leczyć czy przede wszystkim badać? Etyka badań biomedycznych, standardy i wytyczne nie dają w tym zakresie jednoznacznej odpowiedzi. Deklaracja Helsińska powtarza tu zalecenia Deklaracji Genewskiej: „Zdrowie mojego pacjenta będzie moją główną troską”, uściślając w kolejnym, czwartym, punkcie: „Obowiązkiem lekarza jest promocja i ochrona zdrowia, dobrostanu i praw pacjentów, w tym również tych, którzy biorą udział w badaniach medycznych. Wiedza i sumienie lekarza służą wypełnianiu tego obowiązku”²⁵. To zalecenie nazywane jest często zasadą prymatu jednostki. Ogólny poziom tych zaleceń nie budzi większej wątpliwości. Problemy zaczynają się jednak, kiedy przyjdzie nam zastanowić się, jak je rozumieć w przypadku konkretnej praktyki badawczej. Wyobraźmy sobie, że lekarz-badacz musi przeprowadzić inwazyjną procedurę, biopsję gruboigłową wątroby. Jej wynik jest niezbędnym rezultatem badania naukowego, nie służy zaś terapii. Wykonanie biopsji niesie ze sobą ryzyko różnorodnych powikłań (np. do rzadkich powikłań należy krwotok wewnętrzny, krwiak, zapalenie otrzewnej). Uczestnik badania ponosi więc ryzyko bez prawdopodobieństwa uzyskania bezpośredniej korzyści. Czy w tym przypadku lekarz-badacz, łamie zasadę prymatu jednostki? Gdyby zasadę tę rozumieć bardzo szeroko, uniemożliwiłaby ona prawdopodobnie prowadzenie badań w biomedycynie. Jak więc wyznaczyć granicę powinności terapeutycznej? Debata dotycząca powinności terapeutycznej przeniosła się z poziomu ogólnych stwierdzeń na poziom realnych dylematów etycznych, z którymi mają do czynienia lekarze w codziennej praktyce badawczej. Przybrała ona przede

²³ Deklaracja Helsińska (1964).

²⁴ Levine R.J. (1999).

²⁵ Deklaracja Helsińska (2013).

wszystkim formę dyskusji nad zasadą przeprowadzenia sprawiedliwych klinicznych badań randomizowanych, nad zakresem stosowania placebo w takich badaniach, a także nad metodologicznymi możliwościami modyfikacji badań randomizowanych²⁶.

6. MIĘDZY WIARYGODNOŚCIĄ A SPRAWIEDLIWOŚCIĄ: ZASADA RÓWNOWAGI W BADANIACH KLINICZNYCH

Już pierwsze badania medyczne z randomizacją, badania nad skutecznością streptomycyny w leczeniu zapalenia płuc, wiązały się z wątpliwościami natury etycznej. Badacze zauważyli bowiem, że jedna z grup pacjentów poddanych uprzedniej randomizacji, będzie w czasie badania faworyzowana. Bazując na dotychczasowych, nierandomizowanych wynikach, podejrzewano, że uprzywilejowaną grupą będzie ta, której podana zostanie streptomycyna. Badania randomizowane potwierdziły to przypuszczenie. Sprawiedliwy podział ryzyka i korzyści badania pomiędzy dwiema randomizowanymi grupami stał się od tej pory przedmiotem refleksji etycznej. Pierwsze idee na temat rozwiązania tego problemu przedstawił brytyjski epidemiolog i statystyk, Bradford Hill, współtwórca metodologii wspomnianego już badania nad streptomycyną. „Przedstawiają poniższe poglądy na etykę medyczną – pisze Hill – jestem w pełni świadomy bycia laikiem. [...] Spędziłem wiele godzin zastanawiając się nad tym bardzo ważnym problemem etycznym i mam nadzieję, że refleksja ta posiada jakąś wartość”. W tym samym artykule formułuje jednak pierwszą wersję zasady, która po kilku modyfikacjach przez wielu etyków wciąż uznawana jest za wyznacznik sprawiedliwych badań randomizowanych – zasadę równowagi (*equipoise*). Bradford Hill nie używa jeszcze tego określenia, ale definicja bardzo przypomina późniejsze wersje *equipoise*. „Kiedy pacjenci – pyta Hill – mogą zostać losowo przydzieleni do grup oferujących różne formy leczenia? [...] Tylko w przypadku, w którym [lekarz] pozostając w stanie niewiedzy, żadnej z form leczenia nie uznaje za przeważającą, może przyporządkować losowy pacjentów do różnych grup”²⁷.

W 1974 roku bardzo podobną wersję tej zasady zaproponował Charles Fried. Ta definicja zasady równowagi zostanie później nazwana „równowagą teoretyczną” albo „równowagą indywidualną”, odnosi się bowiem do niepewności indywidualnego badacza, co do wyższości stosowanej procedury. Równowagę indywidualną w następujący sposób zdefiniował Benjamin Freedman: „Każde naukowe badanie kliniczne rozpoczynało się od uczciwie postawionej hipotezy zerowej. W najprostszym modelu niezbędne jest, aby badacz testując nowe leczenie B na danej populacji pacjentów P, dla której aktualnie akceptowaną wersją leczenia jest A, pozostawał w stanie autentycznej niepewności co do wartości porównywanego leczenia A i B dla populacji P”²⁸. Największa chyba wada propozycji Hilla i Frieda polega na tym, że w wielu przypadkach badacz ma często przekonanie co do wyższości testowanej terapii nad terapią standardową²⁹. To przekonanie powinno mieć zresztą swoje podstawy w pozytywnych wynikach badań przedklinicznych. Zaawansowana metodologia badań klinicznych, przede wszystkim podwójne zaślepienie, ma za zadanie właśnie wyeliminować to przekonanie (*bias*),

²⁶ Waligóra M. (2012).

²⁷ Hill B. (1963).

²⁸ Freedman C.B. (1987).

²⁹ Grankvist H., Kimmelman J. (2016).

które w wielu przypadkach zafałszowałyby wyniki badań. Taka też była główna linia krytyki zasady równowagi indywidualnej (teoretycznej), zaproponowanej przez Hilla i Frieda.

Zmodyfikowaną wersję *equipoise* zaproponował Benjamin Freedman. Zamiast podmiotu indywidualnego proponuje podmiot zbiorowy, którym ma stać się „społeczność medyczna”. Zasada równowagi jest zdaniem Freedmana spełniona, gdy toczy się „konflikt w ramach społeczności klinicznej co do preferowanego rodzaju leczenia pacjentów należących do danej populacji P. Standardowym sposobem leczenia jest A, ale niektóre fakty sugerują, że B byłoby lepsze” lub „jeżeli w ramach społeczności klinicznej istnieje rozłam pomiędzy klinicystami faworyzującymi A i tymi, którzy faworyzują B”³⁰. Ten rodzaj równowagi nazywany jest przeważnie równowagą kliniczną (*clinical equipoise*). Freedman stworzył go przede wszystkim z myślą o randomizowanych badaniach klinicznych.

Jeszcze bardziej zasadę równowagi rozszerzają Jason H.T. Karlawish i John Lantos. O ile Freedman mówił o „konflikcie w ramach społeczności klinicznej”, o tyle Karlawish i Lantos proponują uwzględnić także oczekiwania osób z poza społeczności klinicznej (*layperson*). „Społeczność lekarzy i pacjentów – piszą autorzy – ocenia, czy ich wspólna niepewność (*uncertainty*) usprawiedliwia badanie kliniczne, a także jakiego rodzaju badanie kliniczne usprawiedliwia”³¹. Takie stanowisko nazywane jest „równowagą społeczną” (*community equipoise*). Zdaniem Karlawisha i Lantosa taka forma równowagi jest sposobem społecznej regulacji i kontroli postępu medycznego.

Warto zwrócić uwagę, że główną motywacją twórców zasady równowagi, w każdej z wymienionych powyżej form, jest chęć zapewnienia wszystkim randomizowanym grupom równego traktowania w ramach badania klinicznego. Ma to być możliwe poprzez sprawiedliwy podział bezpośredniego ryzyka i bezpośredniej korzyści pomiędzy uczestników badań. Sprawiedliwość (*fairness*) zdają się mieć przede wszystkim na myśli autorzy, którzy w dyskusjach dotyczących stosowania zasady równowagi przeważnie używają po prostu określenia „etyczne” (*ethical*). Mówi się np. o etycznie prowadzonych badaniach randomizowanych. W dyskusjach nad zasadą równowagi często pojawiają się także argumenty dotyczące nie tylko sprawiedliwego podziału ryzyka i korzyści pomiędzy uczestników przed rozpoczęciem badania, ale także w trakcie badania. Niektórzy zwolennicy zasady równowagi uznają, że badanie należy zmodyfikować lub nawet przerwać, jeżeli jedna z grup randomizowanych wyraźnie traci wobec drugiej. Standardowo takie badania może przerwać niezależna komisja, która monitoruje wyniki badań w trakcie ich trwania, a warunki przerwania badania są definiowane przed jego rozpoczęciem w postaci określonych punktów końcowych. Każda inna ingerencja nie uwzględniona wcześniej w protokole badawczym zmniejsza wiarygodność wyników badania. Bardzo dobrze uwidacznia to punktacja dotycząca jakości badania przyznawana w ramach skal wiarygodności wyników, np. w przywołanej powyżej *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Dlatego niektórzy świadomi tego problemu zwolennicy zasady równowagi, postulują stosowanie takiej metodologii badań klinicznych, jaka pozwala na (także uprzednio określoną w protokole badawczym) modyfikację grup randomizowanych w oparciu o uzyskane częściowe wyniki badań biomedycznych, są to adaptacyjne badania kliniczne (*outcome-adaptive trials*). Niezależnie od tych kwestii zasada równowagi i kryjące się za nią założenie dotyczące obowiązku terapeutycznego spoczywającego na lekarzu-badaczu, spotkała się z silną krytyką.

³⁰ Freedman C.B. (1987).

³¹ Karlawish J.H., Lantos J. (1997).

7. Dyskusje wokół zasady równowagi

Najsilniejsza i najbardziej systematyczna krytyka zasady równowagi wywodzi się z kręgu bioetyków afiliowanych przy amerykańskich Narodowych Instytutach Zdrowia (NIH). Główny element tej krytyki polega na wyciągnięciu daleko posuniętych wniosków z rozdzielenia praktyki medycznej od naukowych badań medycznych, zaproponowanych w raporcie belmonckim w 1979 roku. Frank G. Miller, najbardziej aktywny krytyk zasady równowagi, twierdzi, że o ile lekarz ma obowiązek terapeutyczny w czasie codziennej praktyki medycznej, to obowiązek ten powinien zostać zawieszony w momencie, w którym zaczyna on prowadzić badania biomedyczne. Lekarz staje się wówczas badaczem i ciężą na nim inne moralne zobowiązania, które nie powinny być ograniczane przez zasadę obowiązku terapeutycznego. Badania kliniczne różnią się od praktyki medycznej i nierozsądna jest aplikacja porządku etycznego związanego z codzienną działalnością leczniczą. A taką aplikacją jest właśnie, zdaniem F.G. Millera i współautorów, zasada równowagi klinicznej.

„Badania kliniczne – pisze Miller – często zawierają procedury takie jak pobieranie krwi, punkcje łądźwiowe, naświetlenia radiologiczne czy biopsje, które dostarczają wyników badania klinicznego, w żadnym jednak sensie nie przynoszą korzyści uczestnikom. Kliniczne badania randomizowane niejednokrotnie wiążą się z okresem oczyszczenia organizmu z przyjmowanych uprzednio leków, „wypłukiwaniem” (*washout*), przed samą randomizacją. Pozwala to uniknąć zakłóceń w ocenie badanej terapii przez efekt spowodowany przez leki przyjmowane uprzednio przez pacjenta. Te różnorakie elementy należące do projektu badawczego mają zapewnić wartość badawczą. Niosą ze sobą ryzyko dla uczestników bez perspektywy uzyskania przez nich korzyści terapeutycznej”³².

F.G. Miller and H. Brody próbują dowieść, że implikacją zasady równowagi jest konieczność rezygnacji z rozróżnienia na badanie naukowe i praktykę medyczną, nazywanego przez nich „stanowiskiem różnicującym” (*difference position*). Oznacza to porzucenie paradygmatu wprowadzonego przez *Belmont Report* i wiążący się z tym powrót do „stanowiska upodobiającego” (*similarity position*), w którym badania naukowe i praktyka medyczna związane są podobnymi powinnościami wobec pacjentów-uczestników badań. Miller i Brody twierdzą także, że zasada równowagi, aprobując powinność terapeutyczną w biomedycznych badaniach naukowych, przyczynia się do zwiększenia złudzenia terapeutycznego (*therapeutic misconception*). Klasycznie mianem złudzenia terapeutycznego określa się błędne przekonanie uczestnika medycznego badania naukowego co do terapeutyczności tego badania. Miller i Brody próbują jednak pokazać, że w pewnych sytuacjach także badacze i bioetycy ulegają temu złudzeniu. Dzieje się tak między innymi wtedy, gdy oczekują od badacza, że będzie zarówno zbierał wysokiej jakości dane naukowe i wypełniał powinność terapeutyczną zarazem. A takie są właśnie konsekwencje, zdaniem Millera i Brody, stosowania zasady równowagi.

Chcąc zmienić ten stan rzeczy, autorzy proponują zestaw zasad etycznego prowadzenia badań biomedycznych z udziałem ludzi, który nie będzie opierał się na „orientacji terapeutycznej”, ale na „orientacji naukowej”. Na tę listę składają się: wartość naukowa lub społeczna badania oraz naukowa prawomocność, sprawiedliwy dobór uczestników badania, zadowalająca relacja ryzyka i korzyści, niezależna ocena, świadoma zgoda i szacunek dla uczestników

³² Miller F.G., Brody H. (2003).

badania. Większość z tych elementów mieści się w standardowym paradygmacie etyki badań biomedycznych, autorzy jednoznacznie eliminują jednak powinność terapeutyczną.

Dla nas istotne jest pytanie, jaki wpływ ma ta koncepcja na pojęcie sprawiedliwego traktowania uczestników badania. Zdaniem Millera i Brody, w pojęciu sprawiedliwego traktowania na pewno nie powinno mieścić się oczekiwanie co do korzyści terapeutycznych. W przypadku badań randomizowanych można by stosowaną przez nich zasadę sprawiedliwości określić chyba mianem zasady równych szans: każdy z uczestników ma równe szanse bycia wylosowanym i przydzielenia do tej grupy w badaniu randomizowanym, w której uczestnictwo okaże się bardziej korzystne (np. pod względem terapeutycznym) od uczestnictwa w innych grupach. Zaproponowane przez nich zasady uczestnictwa i spełnienie zasad etycznego projektowania i prowadzenia badań z udziałem ludzi w biomedycynie mają natomiast gwarantować eliminację innego zjawiska wiążącego się z niesprawiedliwym traktowaniem uczestników badania: wykorzystywania ich (*exploitation*).

Strategia argumentacyjna Franklina G. Millera została powielona i rozbudowana w wielu kolejnych artykułach³³. Argumentację F.G. Millera i współautorów wspierają także inni komentatorzy zasady równowagi. Robert Veatch przywołuje prawo uczestnika badania do podejmowania wyborów bazujących nie tylko na kalkulacji ryzyka i korzyści, ale na przykład na chęci niesienia altruistycznej pomocy. „To nie pozostawanie w stanie równowagi przez kogokolwiek – pisze Veatch – jest najważniejsze, a raczej to, czy potencjalny uczestnik wyraził zgodę na udział w randomizacji bez nadmiernego przymusu, manipulacji czy wykorzystania. W przypadku każdego badania naukowcy będą znajdować się raz *w*, a raz *poza* strefą obojętności i w pewnym momencie znajdą się *poza* naukową równowagą. [...] Ważniejsze jest to, że potencjalny uczestnik weźmie pod uwagę subiektywne, indywidualne przekonania i bazując częściowo na tych przekonaniach może uznać za właściwe udzielenie zgody na udział w randomizacji, po uzyskaniu adekwatnych informacji”³⁴. Podobny argument wysunęła Lynn A. Jansen: potencjalni uczestnicy powinni mieć prawo do udzielenia zgody na udział w badaniach, które z punktu widzenia samej medycyny, są mało obiecujące. Powinni mieć do tego prawo także wtedy, gdy zasada równowagi w społeczności badawczej nie została wypełniona³⁵. Fred Gifford podważa zasadę równowagi jako wymogu prowadzenia badań, przywołując sytuację, w której cała społeczność medyczna jest błędnie przekonana, że jakaś procedura jest skuteczna (lub że nie jest skuteczna), nie mając na to twardych dowodów. W takiej sytuacji, zgodnie z zasadą równowagi, nie moglibyśmy rozpocząć badania klinicznego i nie udałoby się nam sfalsyfikować takiego błędnego, fałszywego przekonania³⁶.

Krytykę zasady równowagi rozwija także wspomniany już Robert M. Veatch³⁷. Veatch uznaje, że w teorii równowagi nie do końca wiadomo, czego miałyby dotyczyć pożądany brak konsensusu. Aby rozjaśnić tę kwestię, autor proponuje użycie terminu „równowaga” (*equipoise*) na rzecz braku konsensusu w ramach społeczności naukowej co do kwestii pewnych faktów (w tym przypadku faktów dotyczących planowanych badań). Terminem „obojętność” (*indifference*) miałyby być określony brak zgody co do kwestii wartości (w tym przypadku wartości wyników planowanych badań). Termin „niepewność”, ma być określeniem niepewności co do

³³ Zob. Miller F.G., Buchanan D. (2005), Miller F.G. (2006), Miller F.G., Brody H. (2007), Miller F.G., Joffe S. (2011), Miller F.G. (2011).

³⁴ Veatch R. (2007).

³⁵ Jansen L.A. (2005).

³⁶ Gifford F. (2007).

³⁷ Zob. Veatch R. (2002), Veatch R. (2007).

pytań naukowych. „Jeżeli społeczność medyczna – pisze Veatch – zgadza się, co do wyników dwóch sposobów leczenia, ale pozostaje ambiwalentna co do preferowanego pakietu ryzyka i korzyści, wówczas można by użyć określenia „obojętność” [...] Wolę bezpośrednio mówić o „niepewności” (*uncertainty*) dotyczącej pytań naukowych, panującej pośród społeczności naukowej i zarezerwować termin „obojętność” na określenie ambiwalencji co do wyników badania”³⁸. Veatch postuluje rezygnację z zasady równowagi we wszelkich jej odmianach, zarówno z postaci „równowagi indywidualnej”, „równowagi społeczności medycznej” czy „równowagi społecznej”. Żadna z wersji równowagi nie jest bowiem potrzebna do uzasadnienia sprawiedliwie przeprowadzonej randomizacji. Najważniejszym czynnikiem jest natomiast osobista obojętność (*personal indifference*) co do preferowanego pakietu ryzyka i korzyści przejawiana przez potencjalnego uczestnika badania. „Taka jednostka musi być bliska obojętności [względem preferowanego pakietu ryzyka i korzyści - MW], [...] aby dobrowolnie, w imię dobra nauki, wyrazić zgodę na wzięcie udziału w randomizacji”³⁹.

Z punktu widzenia niniejszej analizy interesujące uwagi dotyczące zasady równowagi przedstawia Winston Chiong. Przywołuje przykłady, które mają ukazać, że na co dzień w medycynie godzimy się na pewne ograniczenia skrajnie pojętej zasady obowiązku terapeutycznego. Jest wiele sytuacji, w których akceptujemy zachowania lekarza zmniejszające bezpośrednią korzyść pacjenta na rzecz korzyści osób trzecich. Dzieje się tak na przykład, gdy uznajemy ograniczenia tajemnicy lekarskiej w sytuacji zagrożenia bezpieczeństwa osób trzecich w psychiatrii. Podobnie, gdy zgadzamy się, aby stażysty w szpitalu przeprowadzali po raz pierwszy jakąś czynność, narażając przy tym pacjenta zapewne na większe ryzyko niepowodzenia, niż gdyby przeprowadzał ją doświadczony lekarz. Między innymi dlatego Chiong odrzuca krytykę zasady równowagi przeprowadzoną przez F. G. Millera i współautorów. Krytykuje natomiast zasadę równowagi z innych powodów. „Przypuśćmy – pisze Chiong – iż mamy powód sądzić, że jeden terapeutyczny środek jest nieco gorszy niż inny, ale także, że badania nad porównawczą wartością tych dwóch środków prawdopodobnie przyczyniłyby się do zapobieżenia śmierci wielu przyszłych pacjentów. Zgodnie z absolutystycznym stanowiskiem etycznym stawiającym w centrum pacjenta, jakie zakładają Fried oraz Freedman, takie badania byłyby nie do przyjęcia, ponieważ owe dwa środki nie znajdują się w stanie równowagi. Jednakże dla tych spośród nas, którzy odrzucają tę absolutystyczną zasadę, istotnym pytaniem jest nie to, czy te dwa środki znajdują się w stanie równowagi, lecz raczej czy potencjalne korzyści osób trzecich są w tym przypadku wystarczające, aby usprawiedliwić nieoptymalną opiekę medyczną, jaką otrzymują uczestnicy tych badań” (tłum. W. Galewicz)⁴⁰. Chiong proponuje inne kryterium sprawiedliwego podziału korzyści i ryzyka. Punktem wyjścia dla jego stanowiska jest akceptacja pewnych ograniczeń w opiece oferowanej uczestnikom badania klinicznego (ograniczeń w stosunku do zwykłych pacjentów). Wbrew zwolennikom stanowiska różnicującego sugeruje on ograniczenie obowiązku terapeutycznego, próbując jednocześnie wyznaczyć pewien próg tego ograniczenia. Próg ten zostaje określony przez przykłady metod, których stosowanie powinno być mocno ograniczone w badaniach klinicznych. Metody te bowiem zbyt mocno ograniczają potencjalną, umiarkowaną terapeutyczność badań klinicznych: są to zaślepienie i użycie placebo.

Wydaje się jednak, że jego sugestie dotyczące rezygnacji z zaślepienia nie mają większych szans na realizację z powodu radykalnego osłabienia jakości wyników badań. Trudno wyobra-

³⁸ Veatch R. (2002).

³⁹ Tamże.

⁴⁰ Chiong W. (2011).

zić sobie aby metodolodzy badań biomedycznych przystali na taką propozycję⁴¹. Wobec propozycji Choinga można też wysunąć zarzut zachęty do prowadzenia badań niespełniających wysokich wymogów metodologicznych i niedostarczających wiarygodnych danych. Sprzeciwia się to konsensusowi panującemu w etyce badań biomedycznych co do konieczności prowadzenia badań z udziałem ludzi wyłącznie w oparciu o wysokiej jakości metody umożliwiające uogólnienie i wykorzystanie wyników. Konsensus ten bazuje na uznaniu, że lepiej nie prowadzić w ogóle badań z udziałem ludzi, niż narażać uczestników na niepotrzebne ryzyko udziału w eksperymencie, którego wyniki mają małą szansę na późniejsze wykorzystanie⁴².

Analizę zasady równowagi przedstawia także Benjamin Djulbegovic, onkolog, metodolog i etyk. Djulbegovic uznaje, że zasada równowagi jest jedną ze specyficznych miar niepewności klinicznej. Dyskusje nad zasadą równowagi są, zdaniem Djulbegovica, próbą odpowiedzi na pytanie, jaka ilość niepewności klinicznej jest właściwa do podjęcia decyzji o rozpoczęciu badania i sprawiedliwego podziału ryzyka i korzyści wobec uczestników. Niepewność (jakościowa, w odróżnieniu od niepewności w sensie ilościowym) w dyskusjach nad badaniami klinicznymi przybierała trzy podstawowe określenia: równowaga (*equipoise*), zasada niepewności (*uncertainty principle*) i obojętność (*indifference*). Każda z teorii zakłada pewną dozę niejasności co do spodziewanych wyników. To właśnie ta doza nieprzewidywalności co do wyników pozwala na etyczne rozpoczęcie badania i przeprowadzenie randomizacji. Jeżeli nie ma niepewności, nie powinniśmy prowadzić badań. Djulbegovic jest natomiast sceptyczny co do możliwości osiągnięcia idealnej równowagi, 50:50 między lekarzami-badaczami. Dotychczasowe studia wykazują, że badacze przeważnie są nastawieni optymistycznie do wyników badań nad nowym lekiem i przed rozpoczęciem randomizacji prawie zawsze przewidują, że to grupa przyjmująca badany farmaceutyk zyska⁴³. Nawet jeśli zasada równowagi nie jest właściwym określeniem typu niepewności przed rozpoczęciem badania, to uznanie istnienia takiej niepewności, co do wyników badania, jest fundamentalnym sposobem na sprawiedliwe i wartościowe naukowo projektowanie i prowadzenie badań klinicznych⁴⁴. „W naszym ‘poszukiwaniu medycznej pewności’ – pisze Djulbegovic – [...] najpierw powinniśmy wprost przyznać, że istnieje niepewność w stosunku do danej terapii. Takie przyznanie ma wielką wartość naukową i etyczną. Jeśli nasza dotychczasowa wiedza potwierdza, że jedna z terapii, które mają zostać ocenione jest lepsza od innej, wówczas badanie kliniczne byłoby nieuzasadnione. Z naukowego punktu widzenia nie dowiedzielibyśmy się niczego nowego, z etycznego punktu widzenia natomiast zastosowalibyśmy gorszą terapię wobec co najmniej połowy naszych pacjentów. Badanie kliniczne jest usprawiedliwione wyłącznie wtedy, gdy pacjenci i klinicyści pozostają w niepewności co do tego, którą z dostępnych opcji terapeutycznych wybrać. Jeżeli są niepewni („obojętni”) co do względnej wartości, oznacza to, że nadszedł czas na badanie kliniczne⁴⁵. Oprócz tego, że takie badanie kliniczne pomoże w rozwianiu niepewności co do wartości konkurujących ze sobą terapii, przyjęcie pacjentów do badania klinicznego będzie najbardziej sprawiedliwym sposobem wyboru terapii”⁴⁶.

⁴¹ Zob. Balslem H. et al. (2011), Guyatt G.H. et al. (2011).

⁴² Emanuel E.J., Wendler D., Grady C. (2000).

⁴³ Kumar A. et al. (2005).

⁴⁴ Djulbegovic B. (2001), Djulbegovic B. (2007).

⁴⁵ Hill B. (1963).

⁴⁶ Djulbegovic B. (2001).

8. ADAPTACYJNE BADANIA KLINICZNE (*OUTCOME-ADAPTIVE TRIALS*)

Dyskusje dotyczące sprawiedliwego podziału korzyści i ryzyka pomiędzy różne grupy uczestników badań randomizowanych wykraczają poza dyskusje nad zasadą równowagi. Zasada równowagi ma pomóc w określeniu właściwego momentu *rozpoczęcia* randomizowanego badania klinicznego i sprawiedliwego podziału potencjalnego ryzyka i potencjalnej korzyści dla uczestników randomizowanych grup. Co jednak, jeżeli w *trakcie* randomizowanego badania klinicznego okaże się, że jedna z grup wyraźnie traci, a druga wyraźnie zyskuje? Kiedy takie badanie powinno zostać przerwane, a kiedy można je kontynuować? Czy wystarczą tu standardowe działania zespołu monitorującego dane (*Data Monitoring Committee*), który ma za zadanie przerwać badanie w momencie pojawienia się określonych wcześniej punktów końcowych? Czy da się odpowiednio wcześniej przygotować metodologię badawczą w taki sposób, aby umożliwiła ona modyfikacje grup randomizowanych bez szkody dla wiarygodności wyników badań? To najważniejsze zagadnienia dotyczące kwestii etyczności adaptacyjnych badań klinicznych (*outcome-adaptive trials*). Adaptacyjne badania kliniczne w ostatnim czasie mocno zyskują na popularności. Często wiązane są z tzw. medycyną spersonalizowaną, której założenia próbuje się także przenieść na personalizację i maksymalne przystosowanie badania klinicznego tak, aby brało pod uwagę specyficzne jednostkowe uwarunkowania. Bardzo ciekawym przykładem tego typu badania jest BATTLE (*The biomarker-integrated approaches of targeted therapy for lung cancer elimination trial*), w którym zarówno przeprowadzono adaptację randomizacji, jak i brano pod uwagę wyniki z równoległe prowadzonych badań bioptatów (materiału biologicznego pobranego w trakcie biopsji) uczestników. Jednym z argumentów na rzecz stosowania adaptacyjnych badań klinicznych jest zwiększenie korzystnego bilansu ryzyka i korzyści, a także sprawiedliwy podział ryzyka i korzyści pomiędzy uczestników badania. Argument ten ma jednak wielu oponentów. Przyjrzyjmy się dyskusji nad etycznością i sprawiedliwością adaptacyjnych badań klinicznych.

8.1. Badana randomizowane pozaustrojowego utlenowania krwi

Jednym z najsłynniejszych, najlepiej opisanych i przanalizowanych przykładów adaptacyjnego badania klinicznego jest badanie nad pozaustrojowym utlenowaniem krwi (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*, ECMO). Pierwsze badanie systematycznie porównujące skuteczność pozaustrojowego utlenowania krwi w stosunku do standardowej terapii przeprowadzono na zlecenie amerykańskich Narodowych Instytutów Zdrowia⁴⁷. ECMO okazało się skuteczniejsze od standardowej terapii zaledwie o 0,6%. Było przy tym dużo bardziej kosztowne, dlatego nie zalecano powszechnego stosowania tej procedury. Z czasem okazało się, że na niski wynik skuteczności ECMO w tym badaniu miał udział pacjentów, których pęcherzyki płucne zostały nieodwracalnie zniszczone w wyniku wirusowego zapalenia płuc⁴⁸.

Po pewnym czasie zainicjowano nowe badania z udziałem populacji pediatrycznej, kierowane przez Roberta Bartletta. Bartlett stawiał hipotezę, że zastosowanie ECMO u dzieci ma większą szansę powodzenia, ze względu na mniejsze zmiany w płucach. Do badania włą-

⁴⁷ Zapol W.M. et al. (1979).

⁴⁸ Zob. Waligóra M. (2012), Truog R.D. (1992), Grzybowski A. et al. (2003).

czono 16 dzieci w stanie zagrożenia życia i poddano je procedurze ECMO. Przeżyło 37.5% dzieci (6 z 16 dzieci). Bartlett porównał te wyniki do wyników standardowej terapii, która była stosowana równolegle w grupie 21 dzieci – śmiertelność wyniosła tam 90%⁴⁹. Badania Bartletta nie były jednak wiarygodne, a wyniki nie zdobyły powszechnego uznania, ze względu na brak zastosowania randomizacji. W związku z tym Bartlett postanowił zorganizować kolejne badania, tym razem z randomizacją. Uznał przy tym, że dane dotyczące skuteczności ECMO są już na tyle wiarygodne, iż najlepiej będzie zorganizować badanie w taki sposób, aby jak najmniej dzieci znalazło się w grupie komparatora (standardowej terapii). W tym celu zastosowano metodę zwaną *play-the-winner* opracowaną przez Marviną Zelena⁵⁰. Reguła organizacji *play-the-winner* brzmi: „Sukces danej terapii generuje przyszłe badanie kliniczne, w którym będzie uczestniczył nowy pacjent. Porażka terapii generuje przyszłe badanie kliniczne dotyczące alternatywnej terapii. Ta zasada jest dobrze znana hazardzistom”⁵¹. Bartlett uzasadnił wybór tej metody jasno twierdząc, że ma być ona antidotum na dylemat naukowo-etyczny: „Metoda ta [...] wydaje się idealnie wpasowywać w nasze cele z następujących powodów: 1) Wynik każdego z przypadków jest znany w krótkim czasie po przeprowadzeniu randomizacji, dzięki temu można z niego skorzystać. 2) Przewidywaliśmy, że większość pacjentów ECMO przeżyje, natomiast większość pacjentów w grupie kontrolnej umrze, dzięki temu uzyskamy znaczenie statystyczne z udziałem nieznacznej liczby pacjentów. 3) Było to rozsądne rozwiązanie dylematu naukowo-etycznego. Z tych powodów skłonni byliśmy przeprowadzić prospektywne badanie randomizowane, nie chcieliśmy jednak odmawiać części pacjentom terapii ratującej życie po to tylko, by zastosować technikę konwencjonalnej randomizacji”⁵². Do badania zostali włączeni pacjenci, u których prawdopodobieństwo śmierci przy zastosowaniu standardowej terapii wynosiło co najmniej 80%. Uczestniczyło w nim 12 noworodków. Badanie rozpoczęło się losowym przydziałem dwóch noworodków do grupy ECMO i do grupy ze standardową terapią. Noworodek w grupie ECMO przeżył, noworodek w grupie ze standardową terapią zmarł. W oparciu o ten wynik, zgodnie z zasadą *play-the-winner*, pozostałych 10 noworodków było sukcesywnie przydzielanych do grupy ECMO. Wszystkie noworodki w grupie ECMO przeżyły, noworodek przydzielony do grupy standardowej terapii w pierwszej fazie badania zmarł.

Kolejnym etapem testowania skuteczności pozaustrojowego utlenowania krwi były badania kliniczne kierowane przez P. Pearl O'Rourke, w których zastosowano ponownie metodologię randomizacji opracowaną przez Marviną Zelena⁵³: „Pacjenci w pierwszej grupie otrzymują standardową terapię. Ci z drugiej grupy pytani są o to, czy akceptują udział w terapii eksperymentalnej, jeżeli nie wyrażają zgody, wówczas otrzymują najlepszą dostępną terapię standardową. W analizie wyników badania, wszystkie wyniki z drugiej grupy, niezależnie od rodzaju terapii zostają zestawione z wynikami grupy pierwszej. Ten eksperymentalny projekt jest klinicznym badaniem randomizowanym. Jego zaletą jest, że przed udzieleniem zgody, pacjenci wiedzą, czy w stosunku do nich zostanie zastosowana terapia eksperymentalna”⁵⁴. W badaniu zespołu O'Rourke pierwotna randomizacja wynosiła 50:50 w czteroosobowych grupach (faza 1). Randomizacja miała być kontynuowana do momentu śmierci czterech osób

⁴⁹ Bartlett R.H. et al. (1977).

⁵⁰ Zob. Zelen M. (1969), Bartlett R.H. et al. (1985), Rosenberger (1999).

⁵¹ Zelen M. (1969).

⁵² Bartlett R.H. et al. (1977).

⁵³ Zob. O'Rourke P.P. et al. (1989), Zelen M. (1979).

⁵⁴ Zelen M. (1979).

w jednej z grup. W tym momencie randomizacja miała zostać przerwana i wszyscy pozostali pacjenci mieli zostać włączani do grupy, w której miały miejsce mniej niż 4 zgony (faza 2). „Włączanie do grupy będzie kontynuowane do momentu czterech zgonów, które będą miały miejsce w tej grupie lub do momentu, w którym okaże się, że liczba osób, które przeżyły będzie znacznie większa od liczby osób, które przeżyły w grupie, która została uprzednio rozwiązana. Ten sposób włączania pacjentów (do grup - M.W.) sprawia, że na część badań nie będzie opierać się na randomizacji. W celu uniknięcia uprzedzeń przy włączaniu, strategia randomizacji będzie znana wyłącznie jednemu badaczowi”⁵⁵. 97% dzieci poddanych procedurze ECMO przeżyło (28 spośród 29), w porównaniu do 60% (6 z 10) przeżywalności w grupie z zastosowaniem terapii konwencjonalnej ⁵⁶.

Nie wszyscy uznawali wyniki badań ECMO z randomizacją adaptacyjną, dlatego w 1993 roku w Wielkiej Brytanii rozpoczęto badania z klasyczną randomizacją z udziałem 185 noworodków. W grupie 93 noworodków poddanych procedurze ECMO zmarło 30, w grupie 92 noworodków poddanej standardowej terapii zmarły 54 dzieci. Badania przerwano ze względu na jednoznaczną przewagę skuteczności ECMO nad terapią standardową⁵⁷.

Badania nad pozaustrojowym utlenowaniem krwi doczekały się komentarzy i analiz etycznych⁵⁸. Robert D. Truog twierdzi, że idea sprawiedliwego przydziału pacjentów do grupy badawczej zależy od zakresu obowiązku terapeutycznego. A ten będzie różnorako rozumiany na gruncie różnych teorii etycznych: „Konflikt pomiędzy rolą naukowca i rolą lekarza w czasie prowadzenia klinicznych badań randomizowanych – pisze Truog – odzwierciedla, w wielu aspektach, konflikt pomiędzy dwiema głównymi szkołami filozofii moralnej, konsekwencjonalizmem i deontologią [...]. Konsekwencjonalistyczna wizja klinicznych badań randomizowanych przyjmie prawdopodobnie pozycję „naukowca” i będzie ją utrzymywać, dopóki badanie przyczyni się do korzyści wielu pacjentów w przyszłości [...]. Konsekwencjonalizm mógłby także odwoływać się do sprawiedliwości jako uzasadnienia badań randomizowanych. Sprawiedliwość wymaga, aby obecni pacjenci nie otrzymywali korzyści kosztem przyszłych pacjentów. Obecni pacjenci odnosili korzyść dzięki klinicznym badaniom randomizowanym prowadzonym w przeszłości. Jeżeli obecni pacjenci nie będą uczestniczyć w klinicznych badaniach randomizowanych, przyszli pacjenci zostaną pokrzywdzeni. Sprawiedliwość wymaga, aby każde pokolenie przyczyniło się do tego sprawiedliwego podziału. Z drugiej strony nastawienie deontologiczne do badań randomizowanych będzie postrzegało je z perspektywy tradycyjnej relacji pacjent-lekarz. Niezależnie od tego, jak wielka jest korzyść dla całego społeczeństwa, lekarz musi zarekomendować wyłącznie te terapie, co do których ma osobiste zaufanie”⁵⁹.

8.2. Adaptacyjne badania kliniczne. Sprawiedliwy podział ryzyka i korzyści a efektywność

Historia ECMO, pozaustrojowego utlenowania krwi przyczyniła się także do rozpoczęcia długiej i bardziej ogólnej debaty, w której spierano się o sprawiedliwe traktowanie uczestników alokowanych w randomizowanych grupach, o modyfikację metodologii i wymogi

⁵⁵ O'Rourke P.P. et al. (1989).

⁵⁶ Tamże.

⁵⁷ Bennett C.C. et al. (2011).

⁵⁸ Zob. Truog R.D. (1992), Mike V., Krauss A.N., Ross G.S. (1993), Lantos J.D., Frader J. (1990).

⁵⁹ Truog R.D. (1992).

Evidence Based Medicine. Ta debata jest wciąż bardzo żywa, ostatnio przyjęła ona postać dyskusji nad etycznością adaptacyjnych badań klinicznych. Poniżej przedstawię niektóre głosy w dyskusji ze szczególnym uwzględnieniem implikacji dotyczących sprawiedliwego traktowania uczestników badań.

Scott B. Saxman analizuje etyczne implikacje adaptacyjnych badań klinicznych w kontekście zasady równowagi, problematyki świadomej zgody i zasady sprawiedliwości⁶⁰. Zauważa, że o ile adaptacyjne badania kliniczne mogą zacząć się z uwzględnieniem zasady równowagi, o tyle równowaga zostaje przerwana w momencie uzyskania pierwszych wyników i pierwszej adaptacji randomizacji. W trakcie trwania tradycyjnie projektowanych badań klinicznych (w których nie dokonuje się adaptacji na podstawie częściowych wyników) częściowe dane są znane członkom niezależnego zespołu monitorującego dane (*Data Monitoring Committee*, DMC). Zadaniem takiego zespołu jest przerwanie badań w momencie pojawienia się wyników uprzednio zdefiniowanych w protokole badawczym jako punkty końcowe (czyli z góry określona zmiana w stanie zdrowia skorelowana z testowaną terapią). Saxman zauważa jednak, że działanie niezależnego zespołu monitorującego jest pasywne i zerojedynkowe: zespół decyduje jedynie, czy badanie należy przerwać czy też kontynuować. W przypadku adaptacyjnych badań klinicznych taka decyzja może być aktywnie modyfikowana. Dodatkowo protokół adaptacyjnego badania klinicznego zakłada, że w trakcie badania będziemy wciąż przypisywać pacjentów do grupy, która ma gorsze wyniki od grupy referencyjnej. Mając z czasem coraz więcej wyników wskazujących na terapeutyczne uprzywilejowanie jednej z grup, decydujemy się, zgodnie z protokołem badawczym badań adaptacyjnych, na kontynuację alokacji uczestników w grupie, która „traci”. Saxman uważa, że to powinno wzbudzać silne wątpliwości co do etyczności adaptacyjnych badań klinicznych.

Badania adaptacyjne faworyzują pewne grupy pacjentów także w inny sposób. Uczestnicy, którzy zostaną włączeni do badania w późniejszym terminie będą uprzywilejowani w stosunku do tych, którzy zostali włączeni do badania we wcześniejszym terminie. Dzieje się tak, ponieważ badanie podlega modyfikacji, w której, w oparciu o częściowe wyniki, zwiększa się ilość uczestników grupy, która generuje więcej korzyści klinicznych. Im więcej częściowych danych, im więcej informacji na temat stosunku ryzyka i korzyści w randomizowanych grupach, tym większe prawdopodobieństwo odniesienia indywidualnej korzyści dla uczestnika. „Innymi słowy – pisze Saxman – pacjenci, którzy zostaną włączeni do badania wcześniej, ponoszą większe ryzyko i poddani są większemu obciążeniu w stosunku do pacjentów, którzy zostaną włączeni do badania później. To oznacza zgodę na nierówne traktowanie ze względu na brak jednolitej dystrybucji ryzyka i korzyści pomiędzy pacjentami, którzy pod każdym innym względem są równi”⁶¹.

Rozbudowana dyskusja dotycząca etycznych aspektów klinicznych badań adaptacyjnych odbyła się w jednym z numerów czasopisma *Clinical Trials*. Zapoczątkował ją artykuł Spencera Heya i Jonathana Kimmelmmana *Are outcome-adaptive trials ethical?* Autorzy wyrażają swój sceptycyzm wobec badań adaptacyjnych dowodząc, że badania takie zawodzą na co najmniej trzech poziomach: nie minimalizują obciążeń dla uczestników, są problematyczne w kontekście uzyskania świadomej zgody uczestnika, a ich wyniki są mniej wiarygodne od konwencjonalnej randomizacji⁶². Dotychczasowe mocno teoretyczne rozważania nad

⁶⁰ Saxman S.B. (2015).

⁶¹ Tamże.

⁶² Hey S.P., Kimmelman J. (2015).

etycznością adaptacyjnych badań klinicznych zostają uzupełnione przez Heya i Kimmelmanna o wiele szczegółów: faktów i statystycznych danych, które mogą wpłynąć na przyjmowaną linię argumentacyjną. obrońcy badań adaptacyjnych przywołują niejednokrotnie zasadę, zgodnie z którą badania te pozwalają na bardziej sprawiedliwe traktowanie uczestników alokowanych w randomizowanych grupach. Dzieje się tak dzięki mechanizmowi pozwalającemu na zmniejszanie liczebności lub minimalizację obciążeń dla uczestników grupy, która generuje mniej korzystne wyniki badania. Jeżeli jednak przeanalizujemy realny sposób rozwoju i wprowadzania leku, argument zwolenników badań adaptacyjnych zostaje mocno osłabiony.

Prawdopodobieństwo aby badania adaptacyjne przyniosły dodatkową korzyść uczestnikom wczesnych faz badań klinicznych jest bardzo niskie. W badaniach wczesnej fazy (faza 1 lub dużo rzadziej prowadzona faza 0) głównym celem jest ocena bezpieczeństwa substancji po raz pierwszy wprowadzanej do organizmu ludzkiego. W większości przypadków biorą w niej udział zdrowi uczestnicy. Ocenia się długość utrzymywania się substancji w organizmie ludzkim, czas wchłaniania, metabolizm itp. W badaniach nowotworowych, w których ze względu na dużą toksyczność wczesne fazy prowadzi się przeważnie z udziałem chorych uczestników, głównym celem jest ustalenie tzw. MTD, maksymalnej tolerowanej dawki. Bardzo rzadko zdarza się tak, że jest to jednocześnie dawka, która z czasem zostaje określona mianem dawki terapeutycznej. We wczesnych fazach badań klinicznych przyjmuje się także zastępcze punkty końcowe, tzw. surogaty (np. zmniejszenie guza nowotworowego). Zastępcze punkty końcowe nie zawsze pokrywają się z rzeczywistą kliniczną skutecznością, a więc z realną korzyścią dla pacjentów (np. zwiększeniem długości życia).

Jak natomiast wygląda prawdopodobieństwo odniesienia korzyści w badaniach klinicznych potwierdzających skuteczność testowanego leku (*confirmatory trials*), np. w fazie 3 badań klinicznych? „Średnie prawdopodobieństwo – piszą Hey i Kimmelman – tego, że interwencja, która znajduje się w 3 fazie badań klinicznych uzyska licencję – co jest dobrym wskaźnikiem klinicznej użyteczności – wynosi około 50%. To prawdopodobieństwo jest znacznie mniejsze w przypadku takich dziedzin jak neurologia i onkologia, w których często stosuje się kliniczne badania adaptacyjne. Leki, które są bardzo obiecujące we wczesnych fazach badań, nierzadko okazują się stawiać pacjentów w gorszej sytuacji w porównaniu z komparatorami (lekami standardowymi, których skuteczność porównywana jest do leków testowanych w badaniach randomizowanych – M.W.) z faz późniejszych. Oznacza to, że w najlepszym przypadku, w którym jeden lek przeważa nad drugim w klinicznym badaniu adaptacyjnym, pacjenci otrzymujący lepiej rokujący lek wciąż mają tylko 50% szans otrzymania leku, który jest konkurencyjny lub lepszy niż standardowa terapia”⁶³. Co więcej, nowe terapie przeważnie oferują niewielkie zwiększenie skuteczności w stosunku do terapii standardowych, tymczasem kliniczne badania adaptacyjne okazują się korzystne wyłącznie, kiedy różnica między obiema grupami testowanych leków jest duża⁶⁴. Biorąc pod uwagę dodatkowe wady, takie jak zarzut, że kliniczne badania adaptacyjne wymagają większych prób badawczych niż standardowe badania kliniczne, że trwają dłużej i są bardziej kosztowne, Hey i Kimmelman wyrażają dużą wątpliwość co do korzyści etycznych płynących z ich realizacji.

Stanowisko Heya i Kimmelmanna popierają Edward L Korn i Boris Freidlin⁶⁵. Podają przykłady klinicznych badań adaptacyjnych i symulacji wyników badania przyjmującego takie

⁶³ Tamże.

⁶⁴ Lee J.J., Chen N., Yin G. (2012).

⁶⁵ Korn E.L., Freidlin B. (2015).

same punkty końcowe i taką samą liczbę uczestników. Jednym z przywoływanych przykładów jest badanie z zakresu terapii personalizowanej BATTLE (The biomarker-integrated approaches of targeted therapy for lung cancer elimination trial). Było to badanie antynowotworowej terapii celowanej z udziałem 255 pacjentów z nowotworem płuc⁶⁶, w którym dokonywano adaptacji m.in. w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych biopłatów (tkanek pobranych w trakcie biopsji) pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym. 97 zakwalifikowanych pacjentów poddano klasycznej randomizacji, 158 poddano randomizacji adaptacyjnej. W obu przypadkach przypisywano pacjentów do czterech grup podając im Erlotinib, Vandetanib, Erlotinib+Bexarotene lub Sorafenib. Głównym punktem końcowym badania było uzyskanie ośmiotygodniowego wskaźnika kontroli choroby (DCR) zdefiniowanego jako odsetek pacjentów z ośmiotygodniową całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie lub stabilizacją choroby. Tak zdefiniowany wskaźnik kontroli choroby wyniósł 46% (u 224 pacjentów). Tymczasem Korn i Freidlin przedstawili symulację, która ukazuje, że w przypadku zastosowania klasycznej randomizacji zakładającej dwie fazy i doraźny monitoring odpowiedź byłaby bardzo podobna: 43% (60 pacjentów z odpowiedzią na leczenie i 80 pacjentów bez odpowiedzi na leczenie). Symulacja kontynuacji badania przy kilku dodatkowych założeniach dała wynik wskaźnika kontroli choroby na poziomie 48% (113 pacjentów z odpowiedzią na chorobę i 122 bez odpowiedzi na chorobę). „Dlatego – piszą Korn i Freidlin – pomimo, że badania kliniczne BATTLE było innowacyjne ze względu na użycie biomarkerów, użycie metodologii badania adaptacyjnego było bezcelowe [...] Nie znaleźliśmy żadnych dowodów na to, że kliniczne badania adaptacyjne są przydatne w kontekście zwiększenia efektywności rozwoju nowych terapii dla przyszłych pacjentów lub w kontekście tego, w jaki sposób traktowani są obecni pacjenci biorący udział w badaniu. Kiedy weźmiemy pod uwagę doraźny monitoring, wszelkie różnice pomiędzy klinicznymi badaniami adaptacyjnymi a z góry ustaloną randomizacją wydają się bardzo niewielkie ⁶⁷”.

Biorący udział w tej dyskusji Steven Joffe i Susan E. Ellenberg przywołują argument za prowadzeniem klinicznych badań adaptacyjnych, jakim jest zwiększenie korzystnego bilansu ryzyka i korzyści w stosunku do uczestników badań. „Z konsekwencjonalistycznego punktu widzenia – piszą Joffe i Ellenberg – średni wynik pośród wszystkich uczestników będzie prawdopodobnie lepszy w przypadku użycia randomizacji adaptacyjnej, niż w przypadku użycia z góry ustalonej randomizacji. [...] Jeżeli celem jest zmniejszenie ilości uczestników randomizowanej grupy, która ma gorsze wyniki, w szczególności, kiedy różnice wyników są znaczące, optymalnym wyborem może być użycie z góry ustalonej randomizacji połączonej z podziałem badania na sekwencje”⁶⁸. W pewnych ściśle określonych sytuacjach kliniczne badania adaptacyjne mogą okazać się bardziej korzystne dla uczestników i przyczynić się do bardziej sprawiedliwego podziału ryzyka i korzyści między pacjentów poddanych randomizacji. W gestii sponsorów badania i badaczy pozostaje jednak określenie, czy potencjalne zwiększenie korzyści dla uczestników przeważa nad stratami w efektywności prowadzenia takiego badania.

J. Jack Lee zwraca uwagę, że zaledwie około 50% skuteczność badań klinicznych fazy 3 nie tyle ma cokolwiek wspólnego z tym, czy zastosowana zostaje randomizacja adaptacyjna czy z góry ustalona randomizacja, co raczej z niewłaściwie dobranymi surogatami (zastępczymi

⁶⁶ Kim E.S. et al. (2011).

⁶⁷ Korn E.L., Freidlin B. (2015).

⁶⁸ Tamże.

punktami końcowymi zastosowanymi we wcześniejszych fazach badań) ⁶⁹. Lee podaje także przykłady randomizacji adaptacyjnej, która miała „nadzwyczajnie duży efekt terapeutyczny”. Są to badania oparte na właściwie dobranych wartościach biomarkerów (biologicznych wskaźników np. toksyczności stosowanej substancji). Przede wszystkim chodzi tutaj o nowoczesne leki nowotworowej terapii celowanej: imatinib, erlotinib, vemurafenib, crizotinib stosowane w przypadku pacjentów z translokacją BCR-ACL (Chromosom Philadelphia), mutacją receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), mutacje BRAF i mutacji genu EML4-ALK (niedrobnokomórkowy rak płuc). W tych przypadkach kliniczne badania adaptacyjne wypadają bardzo korzystnie.

Bioetyczna dyskusja nad sprawiedliwym podziałem ryzyka i korzyści w adaptacyjnych badaniach klinicznych trwa. Argumenty etyczne spotykają się tutaj z argumentami dotyczącymi metodologii i efektywności prowadzenia badań. Tylko połączenie tych aspektów może zapewnić satysfakcjonujące rozwiązanie. Na dalszy przebieg tej dyskusji będą miały wpływ zarówno propozycje bioetyków, jak i rozwój metodologii adaptacyjnych badań randomizowanych. Jak dotąd dalecy jesteśmy od jednoznacznej odpowiedzi.

9. PODSUMOWANIE

Wyśrubowane wymogi wiarygodności badań wyznaczone przez Evidence Based Medicine sprawiły, że metody prowadzenia badań klinicznych praktycznie całkowicie wyznaczają proces rekrutacji i przebiegu badania klinicznego. Zasady te w dużej mierze określają także pozycję etyki biomedycznych badań naukowych. Współcześnie realistyczne postulaty etyczne dotyczące prowadzenia badań klinicznych muszą być opracowywane w oparciu o zawansowaną znajomość metod projektowania i rozwoju leku. Coraz częściej wyróżnia się przy tym szczegółowo zarówno dziedziny medyczne, w których prowadzi się badania, jak i poszczególne fazy badania klinicznego. Pojawiają się postulaty, wedle których zarówno dziedziny medyczne, jak i poszczególne fazy badania leku lub innej interwencji medycznej powinny stosować dedykowane im narzędzie etyczne. Postulaty te wydają się zupełnie zasadne, ponieważ uwzględniają odmienny potencjalny rozkład ryzyka i korzyści uczestników badania i bardzo różne metody prowadzenia poszczególnych faz badań klinicznych. Relacja ryzyka i korzyści w fazie 1 badania nad leczeniem wirusa Ebola jest zupełnie inna od relacji ryzyka i korzyści np. w fazie 3 badania nad powstrzymaniem stwardnienia rozsianego i wymaga odmiennych narzędzi postępowania.

Te tendencje dotyczą także zagadnienia sprawiedliwości rozumianej jako sprawiedliwy podział ryzyka i korzyści pomiędzy uczestników badań biomedycznych. Sprawiedliwość, rozumiana jako właściwy podział ryzyka i korzyści, dotyczy tutaj przede wszystkim różnorodnie traktowanych grup uczestników (np. po dokonaniu randomizacji), ale w dyskusjach pojawiają się także zagadnienia zobowiązań wobec innych grup, między innymi wobec przyszłych pacjentów. Zagadnienie sprawiedliwości w badaniach biomedycznych z udziałem ludzi, a w szczególności w badaniach klinicznych, staje się nie tyle zagadnieniem czysto etycznym, co etyczno-naukowym. Opracowane narzędzia etyczne muszą bowiem uwzględniać wymogi

⁶⁹ Lee J.J. (2015).

metodologiczne prowadzenia tych badań. Ta kwestia skupia w sobie jak soczewka główny problem etyki badań biomedycznych z udziałem ludzi w ogóle: próbę pogodzenia efektywności prowadzonych badań z maksymalną ochroną ich uczestników. Zarówno zasada równowagi, jak i adaptacyjne badania kliniczne próbują połączyć te dwa, często sprzeczne ze sobą, dążenia.

Bibliografia

- Balshem H. et al. (2011), *GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence*, "Journal of Clinical Epidemiology" 64(4), 401-6.
- Bartlett R.H. et al. (1977), *Extracorporeal circulation (ECMO) in neonatal respiratory failure*, "The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery" 74(6), 826-33.
- Bartlett R.H. et al. (1985), *Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: a prospective randomized study*, "Pediatrics" 76(4), 479-87.
- Bennett C.C. et al. (2011), *UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 4 years*, "Lancet" 357(9262), 1094-6.
- Brassington I. (2011), *Defending the duty to research?*, "Bioethics" 25(1), 21-6.
- Brassington I., Harris J. (2007), *Argument for a duty to research*, "Bioethics" 21(3), 160
- Chan S., Harris J. (2009), *Free riders and pious sons – why science research remains obligatory*, "Bioethics" 23(3), 161-71.
- Chiong W. (2011), *Właściwy, słaby punkt teorii równowagi* [w:] W. Galewicz (red.), *Antologia Bioetyki, t3, Badania z udziałem ludzi*, Universitas, Krakow.
- Deklaracja Helsińska (1964), *Declaration of Helsinki*, The World Medical Association.
- Deklaracja Helsińska (2013), *Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Research Involving Human Subjects*, The World Medical Association.
- Djulgovic B. (2001), *Acknowledgment of uncertainty: a fundamental means to ensure scientific and ethical validity in clinical research*, "Curr Oncol Rep" 3(5), 389-95.
- Djulgovic B. (2007), *Articulating and responding to uncertainties in clinical research*, "The Journal of Medicine and Philosophy" 32(2), 79-98.
- Doll R. (1998), *Controlled trials: the 1948 watershed*, "BMJ" (Clinical research ed) 317(7167), 1217-20.
- Emanuel E.J., Wendler D., Grady C. (2000), *What makes clinical research ethical?*, "JAMA" 283(20), 2701-11.
- Feldman W.H., Hinshaw H.C. (1947), *Effects of streptomycin on experimental tuberculosis in guinea pigs: a preliminary report*, "Am Rev Tuberc" 52, 269-98.
- Freedman C.B. (1987), *Equipose and the Ethics of Clinical Research*, "The New England Journal of Medicine" 317(3).
- Gifford F. (2007), *So-called "clinical equipose" and the argument from design*, "The Journal of Medicine and Philosophy" 32(2), 135-50.
- Grankvist H., Kimmelman J. (2016), *How do researchers decide early clinical trials?*, "Medicine, Health Care and Philosophy" 19(2), 191-8.
- Grzybowski A. et al. (2003), *Pozaustrojowe utlenowanie krwi (ECMO)* [w:] J.H. Skalski, Z. Religa (red.), *Kardiochirurgia dziecięca*, Katowice.
- Guyatt G. et al. (2011), *GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence-study limitations (risk of bias)*, "Journal of Clinical Epidemiology" 64(4), 407-15.
- Guyatt G. et al. (2008), *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*, "BMJ" (Clinical research ed) 336(7650), 924-6.

- Harris J. (2005), *Scientific research is a moral duty*, "J Med Ethics" 31(4), 242-8.
- Harris J., Holm S. (2003), *Should we presume moral turpitude in our children? - Small children and consent to medical research*, "Theor Med Bioeth" 24(2), 121-9.
- Hey S.P., Kimmelman J. (2015), *Are outcome-adaptive allocation trials ethical?*, "Clinical Trials" 12(2), 102-6.
- Hill B. (1939), *Principles of medical statistics*, The Lancet Ltd., London.
- Hill B. (1963), *Medical ethics and controlled trials*, "British Medical Journal" 2.
- Jansen L.A. (2005), *A closer look at the bad deal trial: beyond clinical equipoise*, "The Hastings Center Report" 35(5), 29-36.
- Karlawish J.H., Lantos J. (1997), *Community equipoise and the architecture of clinical research*, "Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics" 6(4), 385-96.
- Kim E.S. et al. (2011), *The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer*, "Cancer Discovery" 1(1), 44-53.
- Korn E.L., Freidlin B. (2015), *Commentary on Hey and Kimmelman*, "Clinical Trials" 12(2), 122-4.
- Kumar A. et al. (2005), *Are experimental treatments for cancer in children superior to established treatments? Observational study of randomised controlled trials by the Children's Oncology Group*, "BMJ" (Clinical research ed) 331(7528), 1295.
- Lantos J.D., Frader J. (1990), *Extracorporeal membrane oxygenation and the ethics of clinical research in pediatrics*, "NEJM" 323(6), 409-13.
- Lee J.J. (2015), *Commentary on Hey and Kimmelman*, "Clinical Trials" 12(2), 110-2.
- Lee J.J., Chen N., Yin G. (2012), *Worth adapting? Revisiting the usefulness of outcome-adaptive randomization*, "Clinical Cancer Research" 18(17), 4498-4507.
- Levine R.J. (1999), *The need to revise the Declaration of Helsinki*, "The New England Journal of Medicine" 341(7), 531-4.
- Macklin R. (2004), *Double standards in medical research in developing countries*, Cambridge University Press.
- Meldrum M.L. (2000), *A brief history of the randomized controlled trial. From oranges and lemons to the gold standard*, "Hematology/oncology clinics of North America" 14(4), 745-60.
- Mike V., Krauss A.N., Ross G.S. (1993), *Neonatal extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): clinical trials and the ethics of evidence*, "J Med Ethics" 19(4), 212-8.
- Miller F.G. (2006), *Equipoise and the ethics of clinical research revisited*, "The American Journal of Bioethics" 6(4), 59-61.
- Miller F.G. (2011), *Dispensing with equipoise*, "The American Journal of the Medical Sciences" 342(4), 276-81.
- Miller F.G., Brody H. (2003), *A critique of clinical equipoise. Therapeutic misconception in the ethics of clinical trials*, "The Hastings Center Report" 33(3), 19-28.
- Miller F.G. Brody H. (2007), *Clinical equipoise and the incoherence of research ethics*, "The Journal of Medicine and Philosophy" 32(2), 151-65.
- Miller F.G., Buchanan D. (2005), *Principles of early stopping of randomized trials for efficacy: a critique of equipoise and an alternative nonexploitation ethical framework*, "Kennedy Institute of Ethics Journal" 15(2), 161-78.
- Miller F.G., Joffe S. (2011), *Equipoise and the dilemma of randomized clinical trials*, "The New England Journal of Medicine" 364(5), 476-80.
- O'Rourke P.P. et al. (1989), *Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a prospective randomized study*, "Pediatrics" 84(6), 957-63.

- Peirce C., Jastrow J. (1885), *On Small Differences in Sensation*, "Memoirs of the National Academy of Sciences" 3, 73-83.
- Piasecki J. (2012), *Sprawiedliwość w międzynarodowych badaniach biomedycznych* [w:] J. Różyńska, M. Waligóra (red.), *Badania naukowe z udziałem ludzi w biomedycynie. Standardy międzynarodowe*, Wolters Kluwer Polska, Warszawa.
- Narodowa Komisja Ochrony Osób Uczestniczących w Badaniach Biomedycznych i Behawioralnych (USA) (2011), *Raport Belmontki: Etyczne zasady i wytyczne dotyczące badań z udziałem ludzi* [w:] W. Galewicz (red.), *Antologia bioetyki*, t 3, *Badania z udziałem ludzi*, Kraków, Universitas.
- Rosenberger W. (1999), *Randomized play-the-winner clinical trials: review and recommendations*, "Controlled Clinical Trials" 20(4), 328-42.
- Sackett D.L. et al. (1996), *Evidence based medicine: what it is and what it isn't*, "BMJ" (Clinical research ed) 312(7023), 71-2.
- Saxman S.B. (2015), *Ethical considerations for outcome-adaptive trial designs: a clinical researcher's perspective*, "Bioethics" 29(2), 59-65.
- Schünemann H., Guyatt G., Oxman A. (red.) (2009), *GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach*, GRADE.
- Shapshay S.K., Pimple D. (2007). *Participation in biomedical research is an imperfect moral duty: a response to John Harris*, "J Med Ethics" 33(7), 414-7.
- Stjernschantz Forsberg J., Hansson M.G., Eriksson S. (2014), *Why participating in (certain) scientific research is a moral duty*, "J Med Ethics" 40(5), 325-8.
- Truog R.D. (1992), *Randomized controlled trials: lessons from ECMO*, "Clinical research" 40(3) 519-27.
- Veatch R. (2002), *Indifference of subjects: an alternative to equipoise in randomized clinical trials*, "Soc Philos Policy" 19(2), 295-323.
- Veatch R. (2007), *The irrelevance of equipoise*, "The Journal of Medicine and Philosophy" 32(2), 167-83.
- Waligóra M. (2012), *Etyka lekarza a etyka badacza* [w:] J. Różyńska, M. Waligóra (red.) *Badania naukowe z udziałem ludzi w biomedycynie Standardy międzynarodowe*, Wolters Kluwer Polska, Warszawa.
- Yoshioka A. (1998), *Use of randomisation in the Medical Research Council's clinical trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis in the 1940s*, "BMJ" (Clinical research ed) 317(7167), 1220-3.
- Zapol W.M. et al. (1979), *Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure, A randomized prospective study*, "JAMA" 242(20), 2193-6.
- Zelen M. (1969), *Play the Winner Rule and the Controlled Clinical Trial*, "Journal of the American Statistical Association" 64(325), 131-46.
- Zelen M. (1979), *A new design for randomized clinical trials*, "NEJM" 300(22), 1242-5.