



Cykl „Być lekarzem” koordynowany przez prof. dr. hab. med. Tomasza Pasierskiego,
Kierownika Zakładu Bioetyki i Humanistycznych Podstaw Medycyny WUM

Zasada równowagi klinicznej i dylematy etyczne dotyczące badań klinicznych z randomizacją

Franklin G. Miller, PhD¹

Steven Joffe, MD, MPH²

¹ Department of Bioethics, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

² Department of Pediatric Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA; Department of Medicine, Children's Hospital Boston, Boston, USA

Equipose and the Dilemma of Randomized Clinical Trials

N Engl J Med 2011;364:476-480

W 1980 r. eksperci w dziedzinie bioetyki uznali dylematy etyczne dotyczące badań naukowych prowadzonych z randomizacją za główny problem w zakresie etyki badań klinicznych.^{1,2} W jaki sposób lekarze mogą zapewnić pacjentom optymalną opiekę medyczną, gdy sposób leczenia jest wybierany przypadkowo w ramach randomizacji? Rozwiązanie, które zyskało powszechną akceptację i weszło do kanonu etyki badań naukowych, odwołuje się do zasady równowagi (*equipose*). Zgodnie z nią o sposobie leczenia pacjentów można zdecydować przez randomizację, pod warunkiem że nie wiadomo, która z porównywanych w badaniu metod jest korzystniejsza. Jeśli spełniony jest ten warunek, żaden z uczestników badania klinicznego prowadzonego z randomizacją nie jest świadomie gorzej traktowany.

Rozwiązując w ten sposób problem etyczny dotyczący badań klinicznych z randomizacją, zawęża się jednak jego zakres do relacji pacjent-lekarz, co jest główną słabością takiego podejścia. Zwolennicy zasady równowagi uznają badanie kliniczne z randomizacją wyłącznie za narzędzie pomagające lekarzom wybrać optymalną metodę leczenia. W szczególności twierdzą zaś, że przeprowadzanie badań z randomizacją nie jest sprzeczne z etycznymi obowiązkami lekarzy względem pacjentów wtedy i tylko wtedy, gdy spełniona jest zasada równowagi klinicznej.³ Takie podejście do badań klinicznych, które można określić jako orientację terapeutyczną, nie uwzględnia jednak szerszego interesu społecznego wynikającego z polityki zdrowotnej prowadzonej w oparciu o wiarygodne dane (*evidence-based*). Jej wyrazem są decyzje organów nadzorczych rejestrujących dane leki lub aprobujących metody leczenia czy decyzje krajowych systemów ochrony zdrowia lub innych płatników dotyczące pokrywania kosztów takich terapii.⁴ Tymczasem wiedza niezbędna do podjęcia decyzji dotyczącej postępowania w konkretnej sytuacji klinicznej nie jest wystarczająca, aby prowadzić politykę zdrowotną – zatwierdzać metody leczenia czy decydować o sposobie odpłatności.

Rolą lekarzy jest podejmowanie najlepszych dla pacjenta różnych decyzji terapeutycznych, pomimo mniejszej lub większej niepewności co do korzyści i ryzyka alternatywnych opcji.

Z kolei organy nadzorcze i inne instytucje zajmujące się polityką zdrowotną muszą przyjąć szerszą perspektywę, uwzględniając całą populację.

W Stanach Zjednoczonych na FDA (Food and Drug Administration) spoczywa obowiązek oceny skuteczności nowych leków i bezpieczeństwa ich stosowania u określonych grup pacjentów. Publiczni i prywatni ubezpieczyciele podejmują decyzje o ubezpieczeniu zdrowotnym na podstawie „medycznych potrzeb” formułowanych w oparciu o przekonujące dowody, z których wynika, że leczenie wiąże się z korzyścią netto dla zdrowia w określonej populacji pacjentów.

Dlaczego odwoływanie się do zasady równowagi jest błędne

Niezależnie od tego, czy tradycyjnie rozumiana zasada równowagi rozwiązuje problem etyczny związany z badaniami klinicznymi prowadzonymi z randomizacją,⁵ nie pozwala ona na sformułowanie etycznych wskazówek dotyczących zastosowania tej metody jako narzędzia dostarczającego wiedzy niezbędnej dla podjęcia decyzji o rejestracji leku czy refundacji leczenia. Pięć czynników, które przemawiają za tym, że zasada równowagi nie powinna rozstrzygać, czy zastosowanie badania z randomizacją do oceny nowej metody leczenia jest etycznie właściwe, nawet w przypadku stanów zagrożenia życia czy poważnych chorób, to: brak precyzji w jej zdefiniowaniu, zależność od specjalistycznych opinii, ograniczenia określenia skuteczności na podstawie wyników odnoszących się do zastępczych punktów końcowych, wysoki koszt nowych metod leczenia, tendencja do przedwczesnego kończenia badań klinicznych z randomizacją.

Dominująca wersja zasady równowagi znana jest jako zasada równowagi klinicznej (*clinical equipose*). Według klasycznego sformułowania Freedmana zasada równowagi klinicznej spełniona jest wówczas, gdy w środowisku ekspertów klinicznych nie ma porozumienia co do wyższości jednej z alternatywnych metod, które mają być oceniane w badaniu.³ Pomimo rozpowszechnionego poparcia dla tej zasady jako etycznie niezbędne-go warunku prowadzenia badań klinicznych z randomizacją jej

zwolennicy nie wyjaśnili, w jaki sposób określić, czy warunek ten został spełniony. Założmy, że można wyłonić odpowiednią społeczność ekspertów, jednak jaki ich odsetek musi uznać, że dla pacjentów z daną jednostką chorobową preferowaną metodą leczenia będzie metoda A zamiast B, aby przeprowadzenie badania z randomizacją porównującego obie metody leczenia było uzasadnione? Nie udzielono żadnych jednoznacznych odpowiedzi. Podział opinii ekspertów pół na pół jest mało prawdopodobny, chociaż najlepiej odzwierciedlałby leżący u podstaw zasady równowagi warunek neutralności. Natomiast jeżeli tylko 1% ekspertów klinicznych woli leczenie A, to trudno wytłumaczyć, w jaki sposób społeczność ekspertów spełnia zasadę równowagi. Gdzie pomiędzy tymi skrajnymi sytuacjami znajdują się więc granice zasady równowagi klinicznej? Ponadto, jeśli nawet można ustalić, czy zasada równowagi jest spełniona, to rzadko są dostępne czy uaktualniane systematyczne dane określające stopień konsensusu wśród ekspertów, mogące pomóc w podejmowaniu decyzji o rozpoczynających się lub zaprojektowanych badaniach klinicznych. Dlatego też pod względem użyteczności zasada równowagi klinicznej nie sprawdza się.

Jest paradoksem, że zasada równowagi pozwala na rozpoczęcie badań klinicznych z randomizacją, mających stanowić ściśle określoną podstawę dla dowodów klinicznych (*clinical evidence*), jedynie w oparciu o opinie ekspertów odnoszące się do względnej wartości opcji terapeutycznych. Zdecydowanie większe poparcie terapii A niż terapii B wśród ekspertów, oznaczające, że zasada równowagi klinicznej nie jest spełniona, może, ale nie musi, być oparte na dowodach wystarczających, żeby móc wpłynąć na decyzje polityki zdrowotnej lub na decyzje dotyczące leczenia poszczególnych pacjentów. Ogólnie znane są przypadki, gdy w oparciu o pozytywne opinie ekspertów, sformułowane bez wcześniejszego przeprowadzenia dobrze zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją, powszechnie stosowano pewne metody leczenia, które ostatecznie okazały się nieskuteczne lub szkodliwe. Wymienić można tu takie metody, jak:

Leki antyarytmiczne dopuszczone do stosowania na podstawie analizy zastępczych punktów końcowych oceny (*surrogate outcomes*) – u stosujących je pacjentów wykazano wzrost umieralności w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo.⁶

Wysokodawkowa chemioterapia w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego w przypadku przerzutowego raka piersi – cechowała się wysokim wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie w badaniach klinicznych 2. fazy, ale nie okazała się bardziej skuteczna, wykazano natomiast jej większą toksyczność w porównaniu ze standardową chemioterapią.⁷

Chirurgiczne leczenie metodą artroskopii w przypadku choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego – nie uznano tej metody za lepszą niż nieinwazyjne leczenie przeciwbólowe.⁸

Hormonalna terapia zastępcza – wykazano brak korzystnego wpływu na układ krążenia, a jej stosowanie wiązało się z wystąpieniem wielu poważnych działań niepożądanych.^{9,10}

Ponadto uznanie przez lekarzy, że włączanie pacjentów do badania jest sprzeczne z zasadą równowagi, prawdopodobnie opóź-

niło rekrutację pacjentów do niektórych z wyżej wymienionych i innych istotnych badań klinicznych z randomizacją.¹¹

W przypadku nowej terapii opinia ekspertów często opiera się na danych z badań wczesnych faz, w których zazwyczaj ocenia się wpływ leku na zastępcze punkty końcowe (*surrogate end points*). Trzeba jednak pamiętać o ograniczeniach wynikających z formułowania wniosków na podstawie zastępczych punktów końcowych.^{12,13} W przypadku leczenia raka wyniki oceny pojedynczej grupy chorych uczestniczących w 1. lub 2. fazie badań mogą przynieść istotne dowody pozytywnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z guzem. Nadal jednak bez oceny zasadniczych parametrów klinicznych, takich jak przeżycie czy jakość życia, nie jest możliwe ostateczne rozstrzygnięcie o wartości określonej metody leczenia.¹⁴⁻¹⁸ W sytuacji gdy zasada równowagi nie jest spełniona w odniesieniu do nowej, dobrze zapowiadającej się terapii (wyniki oparte na korzystnej odpowiedzi na leczenie), zwykle nie okazuje się to dostatecznym powodem, aby zrezygnować z przeprowadzenia szczegółowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją w celu określenia ostatecznych korzyści klinicznych.

Wysoki koszt nowych terapii ratujących życie i stosowanych w leczeniu poważnych chorób jest dodatkowym czynnikiem, który zwiększa znaczenie dokładnej oceny wartości terapeutycznej tych metod leczenia. Niezależnie od tego, czy analiza kosztów uznana jest za istotną w podejmowaniu decyzji odnośnie rejestracji danego leku, decyzje o refundacji leczenia powinny uwzględniać ocenę jego zasadności ekonomicznej. Niepodjęcie w sposób rzetelny wyzwania, jakim są sposoby leczenia o niewystarczającej wartości terapeutycznej nieusprawiedliwiającej ponoszonych na nie wydatków, jest zasadniczą przyczyną rosnących kosztów opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych. Ich wysokość znacznie przekracza wydatki w innych krajach, co nie znajduje odzwierciedlenia w zakresie poprawy wyników leczenia. Nawet jeśli decyzje dotyczące rejestracji danego leku lub schematu terapeutycznego oraz refundacji w ramach ubezpieczenia zdrowotnego są podejmowane bez rozważenia ich zasadności ekonomicznej, to jednak wysokie koszty terapii powinny być istotne dla procesu oceny. Gdy koszty leczenia okazują się bardzo wysokie, a wynikające z niego kliniczne korzyści są niepewne, to szczególnie istotne staje się ostateczne ustalenie ryzyka i korzyści takiej terapii. Problem etyczny dotyczący badań klinicznych z randomizacją i zasady równowagi nie odnosi się do zagadnienia kosztów leczenia, ponieważ koncentruje się na etycznych aspektach opieki nad pacjentem w świetle aktualnej wiedzy. Jeżeli weźmiemy pod uwagę perspektywę kosztów leczenia, badania kliniczne z randomizacją można uznać za etyczne, nawet jeśli nie uwzględniają zasady równowagi klinicznej, gdyż pozwalają uzyskać dokładną wiedzę niezbędną do podejmowania decyzji w ramach polityki zdrowotnej. Odstąpienie od nich spowoduje, że będzie się zwiększał dostęp do nowych sposobów leczenia, których stosunek ryzyka do korzyści może być niezadowalający w porównaniu z innymi metodami, bądź które oferują

Tabela 1. Kryteria przemawiające za rejestracją leków w schorzeniach zagrażających życiu na podstawie danych z badań bez randomizacji

Niepodważalne podstawy naukowe, zwykle oparte na mechanizmie działania leku, pozwalające sądzić, że nowy lek będzie skuteczniejszy
Dowody na istnienie wyraźnej zależności wyników od zastosowanego leczenia w oparciu o badania kliniczne wczesnej fazy
Spodziewany przewidywalny przebieg choroby, zwykle kończącej się niepomyślnie, podobny u wszystkich pacjentów przy zastosowaniu najlepszej znanej obecnie metody leczenia lub terapii wspomagającej
Istnienie co najmniej jednej obecnej lub historycznej grupy porównawczej, która może pod względem podobieństwa cech stanowić swego rodzaju grupę kontrolną dla pacjentów włączonych do badania bez randomizacji
Zastosowanie ważnych klinicznie lub innych uznanych zastępczych punktów oceny końcowej w badaniu prowadzonym bez grupy kontrolnej

wyłącznie niewielkie korzyści, nieuzasadniające ponoszonych kosztów.

Oprócz tego, że zasada równowagi klinicznej ma wady, które utrudniają rozstrzygnięcie problemu etycznej zasadności badań klinicznych z randomizacją, to dodatkowo promuje przedwczesne przerywanie badań w oparciu o pośrednie dane dotyczące korzyści z leczenia.^{19,20} Według doktryny równowagi klinicznej badania powinny bowiem zostać zakończone, gdy równowaga zostanie zakłócona.³ Komisje monitorujące dane (wyniki badania) mogą zdecydować, że zasada równowagi klinicznej została zakłócona na etapie niepełnych wyników badania, czyli zanim dane te będą wystarczające, aby można je było wykorzystać podczas podejmowania decyzji w ramach polityki zdrowotnej. W systematycznych przeglądach udokumentowano, że badania kliniczne coraz częściej kończone są wcześniej, niż planowano, co skutkuje przedwczesnym uznawaniem nowych metod terapii za korzystne.²¹⁻²³ Wcześniejsze przerwanie badania utrudnia także zgromadzenie dokładnych danych dotyczących niekorzystnych skutków leczenia. Podsumowując, kierowanie się zasadą równowagi powoduje, że dowody naukowe, na podstawie których szacuje się stosunek ryzyka do korzyści, nie są obiektywne.

Zastosowanie tej zasady w przypadku kontrowersyjnego badania klinicznego

Problem z zastosowaniem zasady równowagi w celu określenia, czy badanie kliniczne prowadzone z randomizacją jest etyczne, dobrze obrazują najnowsze kontrowersje wokół wprowadzenia nowego leku dla pacjentów z przerzutami czerniaka, rokującymi u wszystkich bardzo niepomyślnie. Odsetek pacjentów, którzy pozytywnie reagują na podanie dakarbazyny, obecnie standardowej metody leczenia, wynosi średnio 15%, przy czym większość odpowiedzi na leczenie polega jedynie na częściowej redukcji masy guza.²⁴ PLX4032 to eksperymentalny celowany związek, który poddano wczesnym badaniom klinicznym.²⁵ Na podstawie przekonujących wskaźników i czasu odpowiedzi na le-

czenie w pierwszej fazie badania wśród pacjentów z czerniakiem, u których stwierdzono pewną szczególną mutację genetyczną, firma farmaceutyczna, która opracowała eksperymentalny związek, podjęła decyzję o przeprowadzeniu badania klinicznego z randomizacją. Zostało ono zaprojektowane jako badanie otwarte, w którym porównano PLX4032 z dakarbazyną.²⁶ Ponieważ głównym punktem końcowym oceny było przeżycie całkowite, nie dopuszczono do zamiany dakarbazyny na PLX4032 w sytuacji progresji choroby.

Czy w tym badaniu klinicznym z randomizacją uwzględniono zasadę równowagi pomiędzy dwiema metodami leczenia? W dzienniku „New York Times” ukazał się ostatnio artykuł, w którym wyrażono opinię, że w przypadku tego badania zasada równowagi nie została zachowana.²⁷ W świetle aktualnej wiedzy, jeśli PLX4032 byłby także dostępny poza badaniem, uzasadnione jest przypuszczenie, że wszyscy lekarze i świadomi tego pacjenci wybraliby ten rodzaj terapii, a nie mało skuteczną i toksyczną standardową chemioterapię. To, że niektórzy lekarze-badacze popierają prowadzenie tego badania nie dowodzi, że wypełniona została zasada równowagi klinicznej. Mogą oni stanowić mniejszość i popierać prowadzenie badania z różnych powodów, mimo braku realizacji zasady równowagi. Zakładając, że zasada równowagi nie została spełniona, czy badanie, którego celem jest ocena skuteczności leku niezbędna do jego rejestracji, jest nieetyczne?

Mogą jednak pojawić się opinie, że istnieją lepsze pod względem etycznym projekty badań klinicznych z randomizacją, które mogą przynieść większe korzyści uczestnikom badania (lub ograniczyć szkodliwe skutki badania), odpowiadając jednocześnie na pytania naukowe, kliniczne i problemy polityki zdrowotnej. Jednym z wymogów etycznych, które muszą spełniać badania kliniczne, jest maksymalne zwiększanie korzyści dla uczestników badania, o ile nie stoi to w sprzeczności z wartością społeczną i naukową badania.^{28,29} Być może, gdyby zaprojektowano badanie w taki sposób, aby głównym punktem końcowym oce-

ny był brak progresji choroby a nie przeżycie całkowite, pozwoliłyby to na dopuszczenie do podawania eksperymentalnego związku pacjentom, u których podczas przyjmowania dakarbazyny wystąpiła progresja. Jeżeli zaś weźmiemy pod uwagę toksyczność i ograniczoną skuteczność dakarbazyny, właściwsze będzie przeprowadzenie badania w układzie równoległym z grupą kontrolną przyjmującą placebo. Z pewnością najlepszą możliwością oceny przeżycia daje zaplanowane w tym kierunku badanie, jednak także korzyści z alternatywnych projektów badań klinicznych z randomizacją pozostają warte rozważenia.

Żaden z proponowanych projektów nie spełnia jednak zasady równowagi klinicznej. Nawet jeśli badanie typu *crossover* jest opcją możliwą do zastosowania u pacjentów z progresją choroby,³⁰ to lekarze nie pozostaną obojętni wobec losowego przydziału pacjentów do grupy stosującej obiecujące, eksperymentalne leczenie i do grupy otrzymującej mało skuteczne standardowe leczenie, podobnie jak wobec losowego przydziału pacjentów do grupy otrzymującej placebo.

Mogą pojawić się opinie, że ze względu na imponujące dane pochodzące z badania 1. fazy, PLX4032 powinien być zarejestrowany bez poddania go ocenie w ramach badania klinicznego z randomizacją. Można by też przeprowadzić mniej rygorystyczną ocenę skuteczności polegającą na wciągnięciu danych wszystkich pacjentów otrzymujących nowy związek do rejestru i starannej ocenie wyników oraz porównaniu ich z danymi historycznymi, pochodzącymi z poprzednich badań. Jeśli przy podejmowaniu decyzji klinicznych i decyzji w zakresie polityki zdrowotnej przydatność danych pochodzących z badania klinicznego z randomizacją dotyczącego PLX4032 jest ograniczona i danych z badania z randomizacją brakuje w porównaniu z badaniami obserwacyjnymi, wówczas rejestracja leku przez FDA bez przeprowadzenia badania klinicznego z randomizacją byłaby uzasadniona. Wiąże się to z przyspieszeniem dostępu do leku i wynikających z tego potencjalnych korzyści dla pacjenta. PLX4032 jest rzeczywiście trudnym przypadkiem i eksperci mogą nie zgadzać się w kwestii, czy niezbędne jest badanie kliniczne z randomizacją w celu oceny, czy lek ten zwiększa długość życia. Dla lekarzy i etyków, którzy są zwolennikami orientacji terapeutycznej w badaniach klinicznych i opowiadają się za zasadą równowagi, odpowiedź jest jasna: badanie kliniczne z randomizacją porównujące PLX4032 zarówno ze standardowym leczeniem, jak i z placebo jest nieetyczne, ponieważ nie jest zgodne z zasadą równowagi. Z perspektywy polityki zdrowotnej odpowiedź zależy jednak od oceny wartości wiedzy uzyskanej z odpowiednio zaprojektowanego badania klinicznego z randomizacją, a w tym celu zasada równowagi klinicznej nie jest potrzebna.

Podsumowanie

Zasada równowagi, rozumiana jako kryterium określające, czy przeprowadzenie badania klinicznego z randomizacją w celu oceny nowej terapii ma uzasadnienie, jest całkowicie błędna, na-

wet w kontekście zagrożenia życia lub poważnej choroby i z uwzględnieniem opcji terapeutycznych o małej skuteczności. Aby uzyskać informacje niezbędne do podjęcia decyzji regulacyjnych i decyzji z zakresu ubezpieczeń zdrowotnych, przed wdrożeniem nowego sposobu leczenia do praktyki klinicznej konieczna jest jego ocena. Nie dotyczy to jednak sytuacji, gdy lekarze i uprzednio poinformowani pacjenci wybiorą nową metodę zamiast obecnego standardowego leczenia, bazując wyłącznie na początkowych danych dotyczących jej skuteczności. Przykłady zastosowania cisplatyny w przypadkach raka jądra i bortezomibu w szpiczaku mnogim pokazują, że badania kliniczne z randomizacją nie są zawsze wymagane przed rejestracją danego leku lub jej rozszerzeniem oraz przed objęciem refundacją w ramach ubezpieczenia zdrowotnego nowej metody leczenia.³¹⁻³³

Kilka naukowych i klinicznych kryteriów może pomóc w przeciwnym kierunku akceptację nowych metod leczenia bez przeprowadzenia badań klinicznych z randomizacją (tab. 1). Standardowo powinno się jednak stosować ocenę w oparciu o takie badania. Rejestracja i objęcie refundacją w ramach ubezpieczenia zdrowotnego nowych metod wyłącznie w oparciu o badania bez użycia grup kontrolnych wymaga szczególnie silnych dowodów. Wysoki koszt nowych metod leczenia (np. 4-8 tys. dolarów miesięcznie na ukierunkowane terapie, takie jak zastosowanie bevacyzumabu w przerzutowym raku piersi) zwiększa znaczenie dowodów na skuteczność terapii.^{34,35}

Stosowanie zasady równowagi klinicznej w celu oceny nowego sposobu leczenia opiera się na błędnym założeniu, że uczestnicy zostaną pokrzywdzeni przez odmowę dostępu do obiecującej, lecz tylko częściowo sprawdzonej metody. Nie są poszkodowani, ponieważ w ramach badania nie otrzymują intencjonalnie gorszego leczenia, niż otrzymaliby, nie uczestnicząc w badaniu, czyli uzyskując leczenie standardowe. Nie są poszkodowani, ponieważ ich prawo do wiarygodnej (*evidence-based*) opieki medycznej nie zostaje naruszone. Nie są jedynie upoważnieni do udziału w terapii eksperymentalnej, która nie została jeszcze sprawdzona w wystarczającym stopniu. Badania naukowe dotyczące metod leczenia chorób zagrażających życiu są wyzwaniem zarówno psychologicznym, jak i interpersonalnym. Nawet jeżeli naruszają zasadę równowagi klinicznej, wciąż można uznać je za etyczne. Umożliwiają one uzyskanie dowodów służących polityce zdrowotnej kreowanej w imieniu całych populacji pacjentów.

Oświadczenie

Opinie wyrażone przez autorów nie muszą odzwierciedlać stanowiska i polityki National Institutes of Health, Public Health Service i Department of Health and Human Services.

Wypełnione przez autorów formularze dotyczące potencjalnego konfliktu interesów są dostępne wraz z pełnym tekstem artykułu na stronie internetowej NEJM.org.

From The New England Journal of Medicine 2011;364:5:476-480. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2011 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo:

1. Marquis D. Leaving therapy to chance. *Hastings Cent Rep* 1983;13(4):40-7.
2. Gifford F. The conflict between randomized clinical trials and the therapeutic obligation. *J Med Philos* 1986;11:347-66.
3. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987;317:141-5.
4. Miller FG, Rosenstein DL. The therapeutic orientation to clinical trials. *N Engl J Med* 2003;348:1383-6.
5. Miller FG, Brody H. A critique of clinical equipoise: therapeutic misconception in the ethics of clinical trials. *Hastings Cent Rep* 2003;33(3):19-28.
6. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo – the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-8.
7. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342:1069-76.
8. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002;347:81-8.
9. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
10. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34.
11. Rettig RA, Jacobson PD, Farquhar CM, Aubry WM. *False hope: bone marrow transplantation for breast cancer*. Oxford, England: Oxford University Press, 2007.
12. Miller FG, Joffe S. Benefit in phase 1 oncology trials: therapeutic misconception or reasonable treatment option? *Clin Trials* 2008;5:617-23.
13. Pazdur R. Response rates, survival, and chemotherapy trials. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1552-3.
14. Buyse M, Thirion P, Carlson RW, et al. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2000;356:373-8.
15. Shanafelt TD, Loprinzi C, Marks R, et al. Are chemotherapy response rates related to treatment-induced survival prolongations in patients with advanced cancer? *J Clin Oncol* 2004;22:1966-74.
16. Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ, et al. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a metaanalysis. *Lancet Oncol* 2006;7:741-6.
17. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, et al. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4562-8.
18. Bruzzi P, Dei Mastro L, Sormani MP, et al. Objective response to chemotherapy as a potential surrogate end point of survival in metastatic breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23:5117-25.
19. Gifford F. Community-equipoise and the ethics of randomized clinical trials. *Bioethics* 1995;9:127-48.
20. Buchanan D, Miller FG. Principles of early stopping of randomized trials for efficacy: a critique of equipoise and an alternative nonexploitation ethical framework. *Kennedy Inst Ethics J* 2005;15:161-78.
21. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005;294:2203-9.
22. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010;303:1180-7.
23. Wilcox RA, Djulbegovic B, Moffitt HL, et al. Randomized trials in oncology stopped early for benefit. *J Clin Oncol* 2008;26:18-9.
24. Lui P, Cashin R, Machado M, et al. Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33:665-80.
25. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809-19.
26. Livingstone E, Zimmer L, Piel S, et al. PLX4032: does it keep its promise for metastatic melanoma treatment? *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:1439-49.
27. Harmon A. New drugs stir debate on rules of clinical trials. *New York Times*. September 18, 2010:A1.
28. Joffe S, Miller FG. Bench to bedside: mapping the moral terrain of clinical research. *Hastings Cent Rep* 2008;38(2):30-42.
29. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000;283:2701-11.
30. Mishra R. Placebos break taboo in cancer drug tests: study seeks hope for desperately ill. *Boston Globe*. July 4, 2004:A1.
31. Tsimberidou A-M, Braith F, Stewart DJ, et al. Ultimate fate of oncology drugs approved by the US Food and Drug Administration without a randomized trial. *J Clin Oncol* 2009;27:6243-50.
32. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609-17.
33. Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977;87:293-8.
34. Berenson A. A cancer drug shows promise, at a price that many can't pay. *New York Times*. February 15, 2006.
35. Dedes KJ, Matter-Walstra K, Schwenkglenks M, et al. Bevacizumab in combination with paclitaxel for HER-2 negative metastatic breast cancer: an economic evaluation. *Eur J Cancer* 2009;45:1397-406.

Komentarz:

dr Joanna Różyńska, Wydział Filozofii i Socjologii, Zakład Etyki, Uniwersytet Warszawski
dr Marcin Waligóra, Wydział Nauk o Zdrowiu, Zakład Filozofii i Bioetyki, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków

Kilka słów o zasadzie równowagi klinicznej

Artykuł Millera i Joffego dotyczy zasady równowagi klinicznej (*clinical equipoise*), która stanowi próbę udzielenia etycznie i praktycznie satysfakcjonującej odpowiedzi na pytanie, czy etycznie postępujący lekarz może zaprosić swojego pacjenta do udziału w badaniu klinicznym z randomizacją, a jeśli tak, to pod jakimi warunkami.¹ Problem ten ma dwa źródła. Pierwszym z nich jest dominujący we współczesnej etyce badań naukowych pogląd, że obowiązek działania w najlepszym interesie pacjenta (zwany również obowiązkiem terapeutycznym), który od tysięcy lat stanowi fundament etyki lekarskiej, ciąży na lekarzu także wtedy, gdy porzuca on ramy standar-

dowej praktyki medycznej i przyjmuje rolę badacza. Drugim jego źródłem jest konstatacja, że istotna część procedur stosowanych w badaniach klinicznych prowadzonych z randomizacją jest niezgodna z obowiązkiem terapeutycznym spoczywającym na lekarzu-badaczu względem pacjentów uczestniczących w badaniu.

Klasyk przykładem takiej procedury jest sama randomizacja. Istotą randomizacji jest losowe przyporządkowanie uczestników do grupy, w której zostanie im podany badany produkt leczniczy lub wyrób medyczny, oraz do grupy kontrolnej, która otrzyma sprawdzoną terapię albo też, jeśli wymagają tego względy naukowe, zostanie pozbawiona wszelkich interwencji terapeutycznych (*no treatment*) bądź otrzyma placebo. Zapraszając pacjenta do udziału w badaniu klinicznym z randomizacją, lekarz-badacz godzi się zatem na to, że pacjent może nie otrzymać optymalnej opieki medycznej. Przyzwolenie na taką ewentualność wydaje się zaś stać w jawnej sprzeczności z lekarską powinnością działania

w najlepszym interesie pacjenta. Czy jedynym rozwiązaniem tego etycznego dylematu jest zaprzestanie prowadzenia badań klinicznych z randomizacją?

Zdaniem Benjamina Friedmana, twórcy klasycznego sformułowania zasady równowagi klinicznej, nie jest to konieczne. Aby pogodzić obowiązek terapeutyczny lekarza-badacza z naukową i społeczną potrzebą prowadzenia badań nad nowymi metodami diagnostycznymi, terapeutycznymi i profilaktycznymi, należy przestrzegać zasady równowagi klinicznej. Mówi ona, że lekarz-badacz może zaprosić pacjenta do udziału w badaniu klinicznym z randomizacją wtedy, gdy istnieje rzeczywisty brak konsensusu w społeczności medycznej co do tego, która z porównywanych interwencji – eksperymentalna czy kontrolna – jest lepsza dla pacjenta (bardziej korzystna, mniej ryzykowna).²

Jest to szeroko akceptowana zasada współczesnej etyki badań biomedycznych z udziałem ludzi, nie oznacza to jednak, że jest normą. Wprawdzie międzynarodowe standardy jednoznacznie zobowiązują badaczy do stawiania dobra uczestnika nad dobrem społeczeństwa i nauki oraz do promowania i ochrony jego interesów, nie implementują jednak w pełni tej zasady i dopuszczają stosowanie placebo w grupie kontrolnej również wtedy, gdy dostępna jest sprawdzona metoda terapeutyczna.^{3,4} Także wśród filozofów, etyków i naukowców są krytycy próbujący podważyć teoretyczną spójność i praktyczną użyteczność zasady równowagi klinicznej.^{5,6} Do tej grupy należą właśnie autorzy komentowanego artykułu.

Miller, Joffe i inni krytycy uznają, że nawet jeśli zasada równowagi klinicznej chroni bezpieczeństwo uczestników badania oraz ich prawo do adekwatnej terapii, to ma także szereg wad, które przemawiają za jej odrzuceniem. Po pierwsze, powoływanie się na tę zasadę utrudnia przeprowadzanie wielu cennych badań z randomizacją. Zasada ta nie dopuszcza do rozpoczynania badań, których protokoły ze względów metodologicznych przewidują, że uczestnicy jednej z randomizowanych grup będą otrzymywać lek lub będą poddani procedurze o mniejszej skuteczności niż pozostali. Nie dopuszcza także podawania placebo pacjentom z grupy kontrolnej, gdy istnieje skuteczna metoda leczenia. Z zasady tej wynika również obowiązek przerwania badania jeszcze przed osiągnięciem statystycznie wiążących rezultatów, gdy jego wstępne wyniki pokazują, że jedna z grup jest zdecydowanie poszkodowana pod względem terapeutycznym. Przeciwnicy zasady podkreślają, że badania z randomizacją są najbardziej rzetelnym sposobem oceny wiarygodności i skuteczności nowych metod leczenia. Ich blokowanie ma negatywny wpływ na roz-

wój wiedzy i techniki medycznej, a co za tym idzie, jakoś świadczoną opieką. Jest ponadto kosztowne, a koszty te ponoszą przede wszystkim ubezpieczyciele (prywatni i publiczni) oraz pacjenci, płacąc za terapie, których skuteczność nie została sprawdzona w badaniach klinicznych z randomizacją.

Po drugie, krytycy równowagi klinicznej twierdzą, że zasada ta wyrasta z całkowicie błędnego przekonania, że praktyka medyczna i praktyka badawcza rządzą się tymi samymi normami etycznymi, a zwłaszcza, że zarówno na lekarzu, jak i na badaczu ciąży obowiązek terapeutyczny. Wbrew takiemu „upodobniającemu pogładowi” twierdzą, że powinności badacza są odmienne, albowiem odmienny jest cel działalności naukowej. Jest nim poszerzenie ogólnej wiedzy, a nie promowanie dobra indywidualnego pacjenta. Do podstawowych obowiązków etycznych badacza należą więc w szczególności: obowiązek chronienia uczestników badań przed nadużyciami,⁷ obowiązek zachowania staranności metodologicznej oraz dbałość o wysoką jakość i wiarygodność gromadzonych, analizowanych i publikowanych danych.⁶ Wprowadzając dodatkowo obowiązek terapeutyczny, zasada równowagi klinicznej spycha te prymarne powinności badawcze na dalszy plan. Często wymaga ponadto podporządkowania wartości naukowych i poznawczych dobru uczestników badania. Zdaniem Millera i Joffego tracą na tym nauka i społeczeństwo.

Debata na temat zasady równowagi klinicznej toczy się i trudno przewidzieć, jakie będą jej dalsze losy. O ile jednak można sobie wyobrazić, że pod wpływem krytyki zasada ewoluuje lub zostanie udoskonalona, to raczej niemożliwe jest, że krytyka doprowadzi do całkowitego odrzucenia obowiązku terapeutycznego w badaniach biomedycznych z udziałem ludzi. Obowiązek ten wypływa bowiem zarówno z tradycji hipokratejskiej, jak i z norm ugruntowanych w demokracji liberalnej, w której jednostka nie może zostać poświęcona dla dobra ogółu. Medycyna nie może się rozwijać kosztem życia i zdrowia pacjentów.

Piśmiennictwo:

1. Weijer C. The Ethical Analysis of Risk, *The Journal of Law, Medicine & Ethics* 2000;28(4):354.
2. Freedman B. Equipoise and the Ethics of Clinical Research, *The New England Journal of Medicine* 1987;317:141-145.
3. Deklaracja Helsińska Światowego Stowarzyszenia Lekarzy, 1964-2008, § 3, 6, 32.
4. Protokół Dodatkowy do Konwencji o Prawa Człowieka i Biomedycynie Rady Europy, 2005, art. 1, 3, 23.
5. Wasserman D, Helman DS, Wachbroit R. Physicians as Researchers: Difficulties with the 'Similarity Position', *American Journal of Bioethics*, 2006;6(4):57-59.
6. Joffe S, Miller FG. Bench to bedside: Mapping the Moral Terrain of Clinical Research, *The Hastings Center Report*, 2008;38:32-39.
7. Miller F, Brody H. A critique of clinical equipoise: Therapeutic misconception in the ethics of clinical trials", *Hastings Center Report* 2003;33:26-27.