

# **Autoreferat**

Dr n. med. Jan Jakub Borysowski  
Zakład Immunologii Klinicznej  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

1. Imię i nazwisko.

Jan Jakub Borysowski

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- 2017-03-08 – **doktor nauk medycznych** (z wyróżnieniem) - Warszawski Uniwersytet Medyczny, I Wydział Lekarski

Tytuł rozprawy: Wpływ bakteriofagów na funkcje monocytów i neutrofilii

Promotor: prof. dr hab. n. med. Andrzej Górski

Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Irena Frydecka

prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński

- 2003-2004 – **staż podyplomowy**, Instytut Transplantologii, Akademia Medyczna w Warszawie

- 2003-06-24 – **lekarz medycyny** – Akademia Medyczna w Warszawie, I Wydział Lekarski

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

- od 2018-04-01 – **Centrum Badań nad Rzetelnością w Nauce**, Instytut Nauk Prawnych Polskiej Akademii Nauk, kierownik Centrum

- od 2006-10-23 - **Zakład Immunologii Klinicznej**, Warszawski Uniwersytet Medyczny

- adiunkt (od marca 2017)

- specjalista naukowo-techniczny (sierpień 2013 – marzec 2017)

- asystent (październik 2006 – sierpień 2013)

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

Tytuł osiągnięcia naukowego: **Terapia z zastosowaniem niezarejestrowanych produktów leczniczych: identyfikacja i analiza kluczowych aspektów etycznych**

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl sześciu publikacji. Łączny IF prac cyklu – **32,644**; punktacja MEiN – **625** pkt. (po uwzględnieniu zmiany systemu klasyfikacji MEiN z 2017 roku – **780** pkt.).

## **1. Wprowadzenie**

Tematem mojego cyklu habilitacyjnego są aspekty etyczne terapii, która w piśmiennictwie anglojęzycznym jest najczęściej określana jako *expanded access* (termin używany m.in. przez Agencję Żywności i Leków – Food and Drug Administration; FDA)<sup>1</sup> lub *compassionate use* (termin stosowany m.in. przez Europejską Agencję Leków – European Medicines Agency; EMA)<sup>2</sup>. W polskim piśmiennictwie nie ma określenia, które dobrze oddaje znaczenie tych terminów; w niniejszym opracowaniu jako ich polskiego odpowiednika będę stosował termin ‘terapia z zastosowaniem leków niezarejestrowanych’ (TzZLN).

TzZLN polega na użyciu leków lub produktów biologicznych, które jeszcze nie zostały zarejestrowane i dopuszczone do obrotu. W zdecydowanej większości przypadków chodzi o produkty lecznicze, które przechodzą badania kliniczne, a które przy spełnieniu określonych warunków mogą być stosowane przez lekarzy poza oficjalnymi protokołami tych badań<sup>3</sup>. W niektórych przypadkach terapię taką stosuje się również w okresie między zakończeniem kluczowego badania fazy 3 a oficjalnym zarejestrowaniem danego produktu leczniczego.

TzZLN należy odróżnić od zastosowań pozarejestrowanych (‘off-label’) leków, które z definicji dotyczą leków już zarejestrowanych stosowanych w sposób niezgodny z ze wskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (obejmuje to zastosowanie w leczeniu innej choroby, grupy pacjentów, drogi podania, czy dawki)<sup>4</sup>.

Regulacje prawne umożliwiające zastosowanie terapeutyczne leków przechodzących badania kliniczne wprowadzono m.in. w Unii Europejskiej, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii, Japonii, i Brazylii. Chociaż szczegółowe regulacje różnią się między poszczególnymi krajami, TzZLN generalnie stosuje się u pacjentów z poważnymi, w tym zagrażającymi życiu chorobami, u których wszystkie zarejestrowane leki okazały się

nieskuteczne lub z różnych względów nie mogą być zastosowane. Ważnym warunkiem jest również to, że TzZLN może być zastosowana tylko u pacjentów, którzy nie mogą być włączeni do badań klinicznych<sup>5,6</sup>.

W ostatnich latach zainteresowanie TzZLN znacznie się zwiększyło, co wiąże się z dużą aktywnością organizacji pacjenckich i większą dostępnością w Internecie danych dotyczących nowych produktów leczniczych<sup>7,8</sup>. Zgodnie z danymi FDA, w Stanach Zjednoczonych liczba aplikacji dotyczących TzZLN zwiększyła się dwukrotnie w okresie 2005-2014; aplikacje te dotyczyły zastosowania niezarejestrowanych leków w szerokim zakresie różnych specjalności, w tym najczęściej w chorobach zakaźnych, gastroenterologii (wraz z wrodzonymi chorobami metabolicznymi), hematologii i onkologii<sup>9</sup>. Co więcej, w ostatnich latach dane pochodzące z programów TzZLN (zwłaszcza te dotyczące skuteczności działania nowych produktów leczniczych) coraz częściej włączane były do oficjalnej dokumentacji przesyłanej do FDA i EMA w celach rejestracji tych produktów<sup>10</sup>.

## **2. Założenia i cel badań**

Ogólnym założeniem moich badań było to, że z terapeutycznym użyciem leków niezarejestrowanych może wiązać się szereg ważnych problemów i dylematów natury etycznej. W moich wstępnych rozważaniach do podstawowych tego rodzaju problemów zaliczyłem: 1) Dostępność dla lekarzy i pacjentów informacji dotyczących możliwości stosowania TzZLN (nawiązuje to do szerszego problemu równych szans na dostęp do nowych produktów leczniczych); 2) Publikowanie wyników TzZLN; 3) Konflikty interesów związane z prowadzeniem TzZLN i źródła finansowania programów TzZLN, ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na sposób publikowania wyników terapii; 4) Zasady etyczne TzZLN (jakie warunki muszą być spełnione, aby zastosowanie niezarejestrowanego leku można było uznać za etyczne), w tym odpowiednie zalecenia zawarte w kodeksach etyki lekarskiej; 5) Opiniowanie przez komisje bioetyczne programów TzZLN. Głównym celem prac mojego cyklu było systematyczna analiza w/w problemów. W niektórych przypadkach w moich pracach zaproponowałem też dla nich konkretne praktyczne rozwiązania.

### 3. Omówienie prac należących do cyklu habilitacyjnego

W skład mojego cyklu habilitacyjnego wchodzi sześć prac:

1. ClinicalTrials.gov as a Source of Information About Expanded Access Programs: Cohort Study. **Borysowski J**, Górski A. Journal of Medical Internet Research. 2021;23(10):e26890. doi: 10.2196/26890 – praca oryginalna
2. Public availability of results of ClinicalTrials.gov-registered expanded access studies. **Borysowski J**, Górski A. British Journal of Clinical Pharmacology. 2021; 87(12):4701-4708. doi: 10.1111/bcp.14890 – praca oryginalna
3. Conflicts of interest in oncology expanded access studies. **Borysowski J**, Lewis ACF, Górski A. International Journal of Cancer. 2021;149(10):1809-1816. doi: 10.1002/ijc.33733 – praca oryginalna
4. Ethics framework for treatment use of investigational drugs. **Borysowski J**, Górski A. BMC Medical Ethics. 2020;21(1):116. doi: 10.1186/s12910-020-00560-9 – praca poglądowa
5. Ethics review in compassionate use. **Borysowski J**, Ehni HJ, Górski A. BMC Medicine. 2017;15(1):136. doi: 10.1186/s12916-017-0910-9 – praca poglądowa
6. Ethics codes and use of new and innovative drugs. **Borysowski J**, Ehni HJ, Górski A. British Journal of Clinical Pharmacology. 2019;85(3):501-507. doi: 10.1111/bcp.13833 – praca poglądowa

#### **Publikacja 1: ClinicalTrials.gov as a Source of Information About Expanded Access Programs: Cohort Study.**

**Borysowski J, Górski A. J Med Internet Res. 2021;23(10):e26890. doi: 10.2196/26890.**

**IF=5,428; MEiN=140**

Mój udział w tym badaniu polegał na opracowaniu jego koncepcji, zaplanowaniu i wykonaniu analiz programów TzZLN zarejestrowanych w ClinicalTrials.gov, zbadaniu, czy opublikowane programy były zarejestrowane, analizie i interpretacji wyników, napisaniu pierwszej wersji manuskryptu i jego krytycznej rewizji.

Jednym z głównych problemów, które mogą ograniczać możliwość zastosowania TzZLN jest niepełny dostęp do danych dotyczących nowych i jeszcze niezarejestrowanych

produktów leczniczych. Celem pierwszej pracy mojego cyklu habilitacyjnego była ocena ClinicalTrials.gov jako źródła informacji dotyczących programów TzZLN. ClinicalTrials.gov jest największym na świecie internetowym i publicznie dostępnym rejestrem różnych rodzajów badań biomedycznych (<https://clinicaltrials.gov/>). Pierwotnie ClinicalTrials.gov zawierał jedynie dane o badaniach klinicznych, jednak z czasem zaczęły w nim być rejestrowane również badania obserwacyjne i programy TzZLN. Na dzień 07.01.2021 rejestr ten zawierał dane dotyczące 799 takich programów.

W pierwszej części badania oceniłem kompletność danych w rekordach 228 programów TzZLN zarejestrowanych w ClinicalTrials.gov w latach 2017-2020. Informacjami, których brakowało najczęściej były szczegółowe opisy badań, dane dotyczące lokalizacji ośrodka i głównej osoby do kontaktu, jak również kryteria rekrutacji (odpowiednio 55,2%, 53,9%, 41,6%, i 17,5% programów). Analiza wykonana metodą regresji logistycznej wieloczynnikowej wykazała, że ryzyko braku niektórych w/w informacji jest istotnie wyższe w przypadku badań zarejestrowanych w 2017 roku ( $p < 0,001$ ); pozostałe oceniane parametry, w tym źródło finansowania (przemysł farmaceutyczny vs źródła nieprzemysłowe), lokalizacja ośrodka, typ programu, oraz to, czy program był wielośrodkowy i międzynarodowy, nie miały istotnego wpływu na ryzyko nieprezentowania informacji ( $p > 0,05$ ). Wynik ten został potwierdzony w analizie statystycznej wykonanej przy użyciu testu mediacji ( $p = 0,02$ ). Zastosowanie tego testu pozwoliło na wykazanie, że data rejestracji jest sama w sobie zmienną wpływającą na ryzyko braku dostępności w ClinicalTrials.gov niektórych danych, i że na wynik ten nie mają wpływu zależności między tą datą a innymi zmiennymi dotyczącymi analizowanych programów.

Stwierdzona zależność między datą zarejestrowania programu i brakiem niektórych informacji prawdopodobnie ma związek z nowymi regulacjami prawnymi zwiększającymi wymogi dotyczące rejestrowania i raportowania wyników badań klinicznych w ClinicalTrials.gov. Regulacje te zaczęły obowiązywać w Stanach Zjednoczonych 18 kwietnia 2017 roku, i prawdopodobnie wielu sponsorów i badaczy w tym czasie skupiło większość zasobów na spełnieniu tych wymogów (badania kliniczne są bez porównania ważniejsze dla zarejestrowania nowego produktu leczniczego w porównaniu do programów TzZLN).

Ponadto wykazałem, że 14% analizowanych programów TzZLN było zarejestrowanych w ClinicalTrials.gov w sposób retrospektywny. Przeprowadziłem również odrębną analizę w celu zbadania, jaki odsetek programów, dla których w bazie Medline są

dostępne publikacje, był zarejestrowany w ClinicalTrials.gov. Analiza ta pokazała, że jedynie 33 spośród 77 (42,9%) programów, w których przynajmniej jeden ośrodek był zlokalizowany w Stanach Zjednoczonych i opublikowanych w okresie 2014-2019 było zarejestrowanych w ClinicalTrials.gov.

Głównym wnioskiem płynącym z tej pracy jest to, że ClinicalTrials.gov jest bardzo fragmentarycznym źródłem informacji dotyczących programów TzZLN. Ponad połowa programów TzZLN przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych w ogóle nie została zarejestrowana w ClinicalTrials.gov, a te, które zostały zarejestrowane, często prezentują niekompletne dane i w niektórych przypadkach nie są rejestrowane w sposób prospektywny. Jest to wniosek bardzo ważny, ponieważ obecnie ClinicalTrials.gov jest jedynym istotnym pierwotnym źródłem danych na temat programów TzZLN. Wszystkie pozostałe źródła są bardzo fragmentaryczne i w niektórych przypadkach wtórne wobec ClinicalTrials.gov. Strony internetowe sponsorów poszczególnych programów zawierają z reguły ogólne informacje dotyczące TzZLN<sup>11</sup>. Strony internetowe organizacji pacjenckich prezentują głównie dane na temat możliwości dostępu do nowych leków w badaniach klinicznych, w o wiele mniejszym stopniu informacje o możliwościach zastosowanie TzZLN<sup>12</sup>. W Stanach Zjednoczonych jest również dostępny internetowy nawigator opracowany przez Fundację Reagan-Udall we współpracy z FDA (<https://navigator.reaganudall.org/expanded-access-navigator>). Zawiera on jednak jedynie informacje o niektórych rodzajach TzZLN, a ponadto jest oparty na danych importowanych z ClinicalTrials.gov. W związku z tym, niekompletność danych o programach TzZLN zarejestrowanych w ClinicalTrials.gov sprawia, że również nawigator ten prezentuje bardzo fragmentaryczne informacje. Należy też podkreślić, że jak dotąd przemysł farmaceutyczny nie wypracował szeroko przyjętych standardów udostępniania pacjentom nowych produktów leczniczych w programach TzZLN<sup>7</sup>. W związku z tym możliwe są duże różnice w zasadach rekrutacji między programami sponsorowanymi przez różne firmy farmaceutyczne.

W świetle powyższych danych głównym problemem etycznym, który wyłania się z mojej pracy, jest nierówny dostęp pacjentów i lekarzy do informacji na temat TzZLN, a w wyniku tego pośrednio również nierówne szanse na zastosowanie takiej terapii. Są one zdecydowanie większe w przypadku programów, które zostały zarejestrowane w sposób prospektywny i zawierają kompletne dane. W celu zniesienia tych różnic w moim artykule zawarłem postulat obligatoryjnego rejestrowania programów TzZLN podobnie do badań klinicznych. Regulacje prawne dotyczące rejestrowania badań klinicznych zostały

wprowadzone m.in. w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej<sup>13</sup>. Ponadto w Stanach Zjednoczonych istnieje obowiązek rejestrowania w ClinicalTrials.gov programów TzZLN powiązanych z badaniami klinicznymi spełniającymi określone kryteria (tzw. 'applicable clinical trials'). Z obowiązku tego wyłączone są jednak pozostałe programy TzZLN. W Unii Europejskiej nie ma obecnie żadnych regulacji prawnych obligujących sponsorów do rejestrowania programów TzZLN. Spełnienie mojego postulatu wyrównałoby zatem dostęp lekarzy i pacjentów do informacji dotyczących nowych terapii: 1) Między badaniami klinicznymi a programami TzZLN (obecnie szanse te są zdecydowanie większe w przypadku badań klinicznych); 2) W obrębie samej TzZLN – między różnymi programami i krajami.

**Publikacja 2: Public availability of results of ClinicalTrials.gov-registered expanded access studies.**

**Borysowski J, Górski A. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(12):4701-4708. doi: 10.1111/bcp.14890.**

**IF=4,340; MEiN=100**

Mój udział w tym badaniu polegał na opracowaniu jego koncepcji, zaplanowaniu i wykonaniu analiz dotyczących publikowania wyników programów TzZLN zarejestrowanych w ClinicalTrials.gov (bazy Medline i Embase), analizie i interpretacji wyników, napisaniu pierwszej wersji manuskryptu i jego krytycznej rewizji.

Celem drugiej pracy mojego cyklu habilitacyjnego była ocena publikowania wyników programów TzZLN zarejestrowanych w ClinicalTrials.gov. Analiza objęła 152 programy zarejestrowane w w/w rejestrze w latach 2010 - 2020. 120 programów (78,9%) było częściowo lub w całości sponsorowanych przez przemysł farmaceutyczny. Większość programów dotyczyła onkologii (81; 53,2%), neurologii (14; 9,2%), i kardiologii (10; 6,5%). Publikacje zawierające wyniki tych programów wyszukiwałem w bazach Medline (przez Pubmed) i Embase. Wykazałem, że wyniki jedynie 53 programów (34,8%) zostały opublikowane (mediana czasu między zakończeniem badania a okresem wyszukiwania publikacji wynosiła 49,5 miesiąca; zakres międzykwartyłowy 36,7-64,7 miesiąca). Analiza wykonana metodą Kaplana-Meiera pokazała, że odsetek programów, których wyniki były



opublikowane po 12, 24, 36, i 48 miesiącach od zakończenia wynosił odpowiednio 13,2%, 21,1%, 33,1%, i 35,7%.

W pracy tej wykazałem też, że wyniki 21 badań (13,8%) były dostępne w źródłach innych niż recenzowane publikacje, w tym ClinicalTrials.gov, strony internetowe sponsorów, i abstrakty konferencji opublikowane przez recenzowane czasopisma. Dostępność publiczna (tj. dostępność z dowolnego źródła) wyników programów po 12, 24, 36, i 48 miesiącach od zakończenia wynosiła odpowiednio 19,1%, 29,6%, 43,2%, i 47,5%. Ponadto metodą regresji logistycznej zbadałem wpływ wybranych zmiennych dotyczących programów na ryzyko niepublikowania ich wyników. Ryzyko to było istotnie niższe w przypadku programów międzynarodowych ( $p=0,003$ ), wielośrodkowych ( $p=0,0002$ ), i tych o dłuższym okresie trwania ( $p=0,0001$ ). Na ryzyko niepublikowania wyników nie miał natomiast żadnego wpływu typ finansowania (przemysł farmaceutyczny vs źródła nieprzemysłowe).

Praca ta znacząco poszerza wiedzę na temat problemu niepublikowania wyników badań biomedycznych. Jak dotąd problem ten był analizowany głównie w odniesieniu do badań klinicznych. Jest wiele prac, które pokazują, że wyniki dużej części badań klinicznych są niepublikowane, co sprawia, że wiedza na temat działania nowych leków jest fragmentaryczna; wg szacunków opublikowanych przez Lancet, nawet do 50% badań klinicznych może być niepublikowane<sup>14</sup>. Niedawno ukazała się też pierwsza praca pokazująca skalę niepublikowania wyników badań obserwacyjnych<sup>15</sup>. W mojej pracy jako pierwszy w piśmiennictwie oceniłem publikowanie wyników programów TzZLN.

Znaczenie etyczne uzyskanych w tej pracy wyników wiąże się z pewną bardzo istotną różnicą między programami TzZLN a badaniami klinicznymi. Badania kliniczne, zwłaszcza randomizowane, są głównym źródłem wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności nowych leków; rekrutacja do nich odbywa się jednak na podstawie bardzo rygorystycznych kryteriów włączania i wyłączenia, co sprawia, że ich wyniki bardzo często nie są w pełni uogólnialne<sup>16,17</sup>. Kryteria rekrutacji w programach TzZLN są generalnie mniej restrykcyjne i umożliwiają np. włączenie pacjentów starszych czy takich, których udział w badaniach klinicznych jest niemożliwy ze względu na choroby towarzyszące<sup>18,19</sup>. W związku z tym wyniki programów TzZLN uzupełniają badania kliniczne i umożliwiają (jeszcze na etapie prowadzenia badań klinicznych) zebranie danych na temat działania leków w grupach pacjentów tradycyjnie wykluczanych z tych badań. Warunkiem pełnego wykorzystania tej wiedzy jest jednak publikowanie wyników programów TzZLN. Niepublikowanie wyników

TzZLN należy uznać za nieetyczne, ponieważ dane takie mogą mieć duże znaczenie dla lekarzy i przyszłych pacjentów. Dlatego publikowanie tych wyników uznałem za jeden z podstawowych warunków, które muszą być spełnione, aby TzZLN można było prowadzić w sposób etyczny (problem ten jest rozwinięty w Publikacji nr 4).

### **Publikacja 3: Conflicts of interest in oncology expanded access studies.**

**Borysowski J, Lewis ACF, Górski A. Int J Cancer. 2021;149(10):1809-1816. doi: 10.1002/ijc.33733.**

**IF=7,396; MEiN=140**

Moja rola polegała na opracowaniu koncepcji badania, zaplanowaniu i wykonaniu analiz konfliktów interesów autorów publikacji zawierających wyniki programów TzZLN z zakresu onkologii oraz źródeł finansowania tych programów, analizie i interpretacji wyników, napisaniu pierwszej wersji manuskryptu i jego krytycznej rewizji.

W pracy tej przedstawiłem analizę konfliktów interesów i źródeł finansowania programów TzZLN, ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na sposób prezentowania wyników. Moja analiza objęła 158 programów, w których użyte były leki lub produkty biologiczne stosowane w onkologii, i których wyniki zostały opublikowane w latach 2013-2020 (Medline). Konflikty interesów podzieliłem na dwie główne kategorie: indywidualne (tzn. dotyczące poszczególnych autorów – zarówno finansowe jak i niefinansowe) oraz instytucjonalne. Najczęstszym rodzajem konfliktów były indywidualne konflikty finansowe (IKF), dlatego szczegółowe analizy poświęciłem tej właśnie grupie.

Wykazałem, że w zdecydowanej większości prac (118; 74,6%) przynajmniej jeden z autorów ma IKF; wśród nich, w 99 pracach (62,6%) IKF był raportowany przez jednego z kluczowych autorów (pierwszy, ostatni lub korespondujący). Najczęstszymi typami konfliktów indywidualnych były członkostwo w Komitecie Doradczym/konsultacje (1471 konfliktów; 41,7%), honoraria (570 konfliktów; 16,1%) i finansowanie badań (441 konfliktów; 12,5%). W analizie wykonanej metodą regresji logistycznej wieloczynnikowej nie stwierdziłem istotnej zależności między ryzykiem wystąpienia IKF a liczbą autorów publikacji, liczbą pacjentów leczonych w danym programie, rodzajem produktu terapeutycznego (lek vs produkt biologiczny), źródłem finansowania (przemysł

farmaceutyczny vs źródła nieprzemysłowe), liczbą ośrodków, i lokalizacją przynajmniej jednego ośrodka w Stanach Zjednoczonych.

W porównaniu do IKF liczba indywidualnych konfliktów niefinansowych była o wiele mniejsza; konflikty takie były raportowane przez autorów jedynie 9 artykułów (5,7%). Niska była też liczba prac, których autorzy deklarowali konflikty instytucjonalne (18; 11,4%).

W pracy tej oceniłem również polityki dotyczące ujawniania konfliktów interesów przyjęte przez czasopisma onkologiczne. Analizę tą przeprowadziłem dla wszystkich czasopism, w których opublikowano wyniki programów TzZLN z użyciem leków i produktów biologicznych stosowanych w onkologii. Wśród ocenionych 85 czasopism, tylko jedno (1,1%) nie miało swojej polityki w przedmiotowym zakresie. Wykazałem jednak również, że niewiele czasopism wymaga od autorów deklarowania konfliktów niefinansowych oraz instytucjonalnych (odpowiednio 31 i 16). W związku z tym jest możliwe, że niska liczba deklarowanych indywidualnych konfliktów niefinansowych oraz instytucjonalnych nie jest odzwierciedleniem ich rzeczywistej niskiej częstości, a braku odpowiednich zaleceń w politykach przyjętych przez czasopisma onkologiczne.

Ponadto w badaniu tym uzyskałem istotne wyniki dotyczące prezentowania wyników przez autorów publikacji dotyczących programów TzZLN. Wykazałem, że zdecydowana większość artykułów (122; 77,2%) zawiera pozytywne wnioski dotyczące stosowanych leków i produktów biologicznych. Tylko jeden artykuł (0,6%) zawierał wniosek jednoznacznie negatywny, natomiast w 35 pracach (22,1%) wnioski były neutralne (ani jednoznacznie pozytywne, ani jednoznacznie dyskwalifikujące daną terapię). W analizie przeprowadzonej metodą regresji logistycznej wieloczynnikowej wykazałem, że prawdopodobieństwo publikowania pozytywnych wniosków było istotnie niższe w programach finansowanych ze źródeł nieprzemysłowych ( $p=0,01$ ). Zatem finansowanie przez przemysł farmaceutyczny wiąże się z większym prawdopodobieństwem publikowania pozytywnych wniosków dotyczących leków i produktów biologicznych stosowanych w programach TzZLN w onkologii. Co istotne, nie stwierdziłem istotnej statystycznie zależności między deklarowaniem IKF a prawdopodobieństwem publikowania pozytywnych wniosków ( $p>0,05$ ).

Występowanie konfliktów interesów u autorów publikacji dotyczących TzZLN, jak również częste finansowanie programów TzZLN przez przemysł farmaceutyczny mają bardzo istotne implikacje etyczne. Wynika to głównie z tego, że konflikty takie i finansowanie przez

przemysł mogą negatywnie wpływać na bezstronność i obiektywność autorów w prezentowaniu wyników. We wcześniejszych badaniach wykazano np., że finansowe konflikty interesów sprzyjają formułowaniu pozytywnych rekomendacji dotyczących leków i urządzeń medycznych w wytycznych klinicznych i pracach poglądowych<sup>20</sup>. Inne badanie pokazało, że w przypadku analiz farmakoeconomicznych dotyczących leków przeciwnowotworowych prawdopodobieństwo publikowania wyników negatywnych było niższe dla badań sponsorowanych przez przemysł farmaceutyczny<sup>21</sup>. W mojej pracy finansowanie przez przemysł farmaceutyczny, ale nie konflikty interesów, istotnie zwiększało prawdopodobieństwo formułowania pozytywnych wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowych produktów leczniczych stosowanych w programach TzZLN. Należy też podkreślić, że moja praca jako pierwsza w piśmiennictwie porusza problem konfliktów interesów w programach TzZLN. Zważywszy na duże znaczenie etyczne tych konfliktów w medycynie wykazane we wcześniejszych badaniach, w przyszłości uzasadnione wydaje się przeprowadzenie badań dotyczących ich występowania i znaczenia w innych programach TzZLN.

#### **Publikacja 4: Ethics framework for treatment use of investigational drugs.**

**Borysowski J, Górski A. BMC Med Ethics. 2020;21(1):116. doi: 10.1186/s12910-020-00560-9.**

**IF=2,652; MEiN=100**

Mój udział w tym badaniu polegał na opracowaniu jego koncepcji, analizie regulacji prawnych dotyczących TzZLN, sformułowaniu i analizie zasad etycznych TzZLN, napisaniu pierwszej wersji manuskryptu i jego krytycznej rewizji.

Głównym celem tej pracy było wyznaczenie oraz uzasadnienie warunków, które muszą być spełnione, aby TzZLN mogła być przeprowadzona w sposób etyczny. Przy ich opracowywaniu wziąłem pod uwagę obecne regulacje prawne TzZLN w Stanach Zjednoczonych, Unii Europejskiej, Kanadzie i Australii<sup>6</sup>, ustawy Right-to-Try<sup>22</sup>, Deklarację Helsińską Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (World Medical Association; WMA - <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for->

medical-research-involving-human-subjects/), oraz recenzowane piśmiennictwo dotyczące takiej terapii.

W wyniku przeprowadzonych analiz sformułowałem siedem warunków, które muszą być spełnione, aby TzZLN można było uznać za etyczną: 1) Uzasadniona potrzeba zastosowania niesprawdzonego leku; 2) Brak zagrożenia dla badań klinicznych nad lekiem; 3) Dane naukowe sugerujące, że terapia może być bezpieczna i skuteczna; 4) Bezpośrednia korzyść terapeutyczna dla pacjenta jako główny cel zastosowania TzZLN; 5) Świadoma zgoda pacjenta na przeprowadzenie terapii; 6) Równe szanse na dostęp pacjentów do terapii; 7) Niezależna ocena projektu terapii; 8) Upowszechnianie wyników leczenia. Wszystkie powyższe warunki muszą być spełnione, aby TzZLN można było uznać za etyczną.

Zbiór zasad, który opracowałem jest generalnie zgodny z obecnymi regulacjami prawnymi, jednak ma o wiele szerszy zakres przedmiotowy, ponieważ obejmuje pewne problemy, które jak dotąd nie zostały uregulowane prawnie, np. równe szanse pacjentów na dostęp do TzZLN czy upowszechnianie jej wyników. Główną praktyczną korzyścią tych zasad jest to, że minimalizują one ryzyka oraz zwiększają prawdopodobieństwo korzyści związanych z prowadzeniem takiej terapii dla każdej z zaangażowanych w nią stron, w tym przede wszystkim dla pacjentów, lecz również lekarzy, producentów leków, oraz całego społeczeństwa.

Zgodnie z rozumowaniem przedstawionym w moim artykule, za uzasadnioną potrzebę rozpoczęcia TzZLN można uznać sytuację, w której pacjent ma poważną (w tym zagrażającą życiu) chorobę, a wszystkie standardowe/zarejestrowane leki z różnych względów (np. w wyniku rozwoju oporności) okazały się nieskuteczne lub nie mogą być zastosowane. W chorobach o łagodnym przebiegu zastosowanie TzZLN nie wydaje się być uzasadnione, ponieważ ryzyko nieodłącznie z nią związane nie jest dostatecznie zrównoważone przez potencjalne korzyści terapeutyczne. W przypadku możliwości zastosowania standardowej terapii powinna ona być użyta w pierwszej kolejności, ponieważ w jej przypadku dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności są w pełni wiarygodne, podczas gdy TzZLN jest z definicji leczeniem przebadanym w mniejszym stopniu.

Głównym sposobem uzyskania przez pacjentów dostępu do nowych produktów leczniczych powinien być udział w badaniach klinicznych. Jednym z głównych problemów, jakie mogą wiązać się z prowadzeniem TzZLN na szerszą skalę jest zagrożenie dla tych badań. Dostęp do nowego leku w ramach programu TzZLN jest dla chorego bardziej

korzystny z różnych względów, m.in. dlatego, że w badaniu klinicznym może on być włączony do grupy kontrolnej, a nie badanej. W piśmiennictwie opisano konkretne przykłady badań klinicznych, w których rekrutacja była utrudniona ze względu na to, że duża liczba pacjentów otrzymała badany lek w ramach programu TzZLN. Dlatego, aby zapobiec możliwym problemom związanym z rekrutacją odpowiedniej liczby pacjentów do badań klinicznych, TzZLN powinna być stosowana tylko w wyjątkowych przypadkach, w szczególności u pacjentów, którzy z różnych względów nie mogą być włączeni do tych badań. Badania kliniczne są niezbędne dla wprowadzania nowych leków do terapii, a przez to ważne dla całego społeczeństwa. Nie można dopuścić do sytuacji, w których przebieg badania jest zagrożony ze względu na udział pacjentów w programie TzZLN.

Kolejnym warunkiem przeprowadzenia TzZLN w sposób etyczny jest oparcie jej na danych naukowych sugerujących dostateczne bezpieczeństwo i skuteczność. Dwa kluczowe aspekty tego problemu to prawdopodobieństwo uzyskania korzystnego efektu terapeutycznego i to, czy stan i rokowanie pacjenta uzasadniają podjęcie ryzyka związanego z niesprawdzoną terapią. Wskaźnik ryzyko/korzyść powinien być w każdym przypadku oceniany indywidualnie. Generalnie, dopuszczalny jest niższy poziom pewności dotyczący bezpieczeństwa i skuteczności TzZLN stosowanej w leczeniu pojedynczych pacjentów w porównaniu do dużych programów, w których niezarejestrowane leki są stosowane u setek lub nawet tysięcy osób (programy takie są często rozpoczynane w trakcie lub po zakończeniu fazy 3 badania klinicznego).

Kolejnym ze sformułowanych przeze mnie warunków jest bezpośrednia korzyść terapeutyczna dla pacjenta jako główny cel zastosowania TzZLN. Jeżeli w programach TzZLN zbierane są dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leków, protokoły powinny być opracowane w taki sposób, by zwiększyć szansę na uzyskanie pozytywnego efektu terapeutycznego (odróżnia to TzZLN od badania klinicznego, którego głównym celem jest zebranie danych o działaniu leku). Brak poszanowania tej zasady może prowadzić do poważnych nadużyć (stosowanie ryzykownych terapii niezgodne z interesem pacjenta; w piśmiennictwie opisano konkretne przykłady takich terapii).

Jak uzasadniłem w swojej pracy, niezwykle ważnym warunkiem prowadzenia TzZLN jest uzyskanie świadomej zgody pacjenta. Ma to szczególne znaczenie w tym kontekście, ponieważ terapia taka jest najczęściej stosowana u pacjentów z poważnymi schorzeniami, u których wszystkie zarejestrowane leki okazały się nieskuteczne lub z różnych względów nie

mogą być zastosowane. Pacjenci tacy, będący w bardzo trudnej sytuacji, mogą mieć tendencję do przeceniania możliwych korzyści terapeutycznych i jednocześnie niedoceniać ryzyka związanego z terapią. Dlatego należy dołożyć wszelkich starań, aby pacjent miał świadomość wszystkich ważnych faktów dotyczących terapii i podjął racjonalną decyzję o jej ewentualnym rozpoczęciu. W swojej pracy zaproponowałem również zastosowanie modelu wspólnego podejmowania decyzji (ang. *shared decision making*) dla rozważenia celowości zastosowania TzZLN u danego pacjenta. Model ten jest w ostatnich latach szeroko promowany w różnych kontekstach klinicznych, jednak zgodnie z moją wiedzą jak dotąd nie ma prac omawiających jego zastosowanie w TzZLN.

Niezbędnym warunkiem etycznym prowadzenia TzZLN są też równe szanse pacjentów na dostęp do niej. W mojej pracy zidentyfikowałem i omówiłem trzy główne aspekty tego problemu – kryteria wyboru pacjentów, koszty terapii, i dostępność informacji na jej temat (ostatni aspekt został szczegółowo przeanalizowany w Publikacji nr 1). Kryteria wyboru pacjentów są różne w zależności od programu, jednak co do zasady powinny być natury medycznej i uwzględniać dwie główne zasady etyki medycznej – dobroczynienia (ang. *beneficence*) i nie szkodenia (ang. *non-maleficence*). W pracy wykazałem też, że zbyt wysokie koszty nakładane przez producenta leku i ograniczony dostęp do informacji o nowych terapiach mogą ograniczać równość szans. Obecnie (jak wspomniałem wyżej – Publikacja nr 1) nie ma żadnego dostatecznie obszernego źródła informacji na temat programów TzZLN (w przypadku badań klinicznych takim źródłem są ich rejestry internetowe, np. [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov)).

W moim artykule wyraziłem również opinię, że każdy program TzZLN powinien być pozytywnie zaopiniowany przez niezależną stronę (w różnych krajach w zależności od regulacji prawnych są to agencje regulacyjne i/lub komisje bioetyczne). Najważniejszymi problemami, które powinny zostać ocenione są dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku, kwalifikacje lekarza, oraz to, czy dany program nie stwarza istotnego zagrożenia dla prawidłowego przebiegu badań klinicznych (dodatkowe problemy istotne dla opiniowania przez komisje bioetyczne przedstawiłem w Publikacji nr 5).

Ostatnim ze sformułowanych przeze mnie warunków etycznych TzZLN jest upowszechnianie jej wyników. Do programów TzZLN generalnie włączani są pacjenci, których charakterystyka w o wiele większym stopniu w porównaniu do badań klinicznych odpowiada populacji ogólnej. Dlatego programy te umożliwiają na dość wczesnym etapie

zbieranie danych na temat działania leków, których nie można uzyskać w badaniach klinicznych. Warunkiem pełnego wykorzystania takiej wiedzy jest jej dostępność dla innych badaczy i lekarzy. Zgodnie z moją argumentacją, możliwość uzyskania nowych danych dotyczących działania leku jest obok bezpośrednich korzyści terapeutycznych dla pacjentów głównym czynnikiem uzasadniającym podjęcie ryzyka związanego z TzZLN.

Zbiór warunków etycznych TzZLN, który opracowałem, może być pomocny dla osób zajmujących się planowaniem, opiniowaniem, oraz prowadzeniem takiej terapii.

### **Publikacja 5: Ethics review in compassionate use.**

**Borysowski J, Ehni HJ, Górski A. BMC Med. 2017;15(1):136. doi: 10.1186/s12916-017-0910-9.**

**IF=9,088; MEiN=45 (obecnie 200)**

Mój udział w tym badaniu polegał na opracowaniu jego koncepcji, sformułowaniu i analizie argumentów za i przeciw opiniowaniu programów TzZLN przez komisje bioetyczne, napisaniu pierwszej wersji manuskryptu i jego krytycznej rewizji.

Jak wskazałem wyżej (Publikacja nr 4), jednym z warunków etycznego prowadzenia TzZLN jest jej ocena przez niezależną stronę. Zagadnienie to rozwinąłem w piątej pracy cyklu, w której przedstawiłem swoją opinię, zgodnie z którą programy TzZLN powinny być oceniane przez komisje bioetyczne. Opinia ta odbiega od stanu wyznaczonego przez regulacje prawne w większości krajów; obecnie zgoda komisji bioetycznej na rozpoczęcie programu TzZLN jest wymagana jedynie w Stanach Zjednoczonych, Włoszech i Australii (w tym ostatnim przypadku tylko dla niektórych programów), podczas gdy w pozostałych krajach (np. Kanada, większość krajów europejskich) nie ma takiego wymogu. W moim artykule sformułowałem i przeanalizowałem główne argumenty za i przeciw opiniowaniu programów TzZLN przez komisje bioetyczne.

Głównym argumentem przeciwko konieczności opiniowania przez komisje bioetyczne programów TzZLN jest to, że ich głównym celem (w przeciwieństwie do badań klinicznych) jest leczenie pacjentów, a nie badanie skuteczności i bezpieczeństwa leków. Ważniejsze jednak wydają się argumenty uzasadniające zaangażowanie komisji bioetycznych. Przede



wszystkim, chociaż co do zasady główny cel takich programów ma charakter terapeutyczny, to w praktyce bardzo często w trakcie ich prowadzenia w sposób systematyczny zbierane są dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych leków (programy te są zatem często unikalnym połączeniem aspektów leczniczych i badawczych). Na zbieranie w czasie programów TzZLN danych dotyczących działania leków pozwalają oficjalnie niektóre z najważniejszych agencji regulacyjnych, w tym EMA i FDA. Jak podkreśliłem w mojej pracy, jest to szczególnie istotne zwłaszcza w przypadku dużych programów, które mogą obejmować setki lub nawet tysiące pacjentów. Istotne aspekty badawcze są ważnym argumentem za udziałem komisji bioetycznych w opiniowaniu takich programów (jak dotąd główną rolą komisji bioetycznych jest opiniowanie badań klinicznych).

Innym argumentem uzasadniającym w tym kontekście rolę komisji bioetycznych jest konieczność oceny formularzy świadomej zgody. Jest to ważne, ponieważ w pełni świadoma zgoda na poddanie się niesprawdzonej terapii jest jednym z głównych środków zabezpieczających przed popełnieniem nadużyć i wykorzystaniem często w takich przypadkach trudnej sytuacji pacjenta (poważna choroba w połączeniu z brakiem możliwości zastosowania zarejestrowanych produktów leczniczych). W pracy wyraziłem również opinię, zgodnie z którą komisje bioetyczne mogłyby przyczynić się do dostatecznie wysokich standardów w programach TzZLN poprzez ocenę kwalifikacji lekarza, który ma taką terapię prowadzić. Uważam również, że komisje bioetyczne mogłyby oceniać kryteria włączenia i wyłączenia stosowane w rekrutacji do programów TzZLN tak, aby zwiększyć szanse na równy (tj. uzależniony tylko od względów medycznych) dostęp pacjentów. Ponadto ważnym aspektem takiej oceny powinno być to, czy dane o bezpieczeństwie i skuteczności nowego leku są dostateczne, by uzasadnić jego użycie u większej grupy pacjentów poza badaniem klinicznym.

#### **Publikacja 6: Ethics codes and use of new and innovative drugs.**

**Borysowski J, Ehni HJ, Górski A. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(3):501-507. doi: 10.1111/bcp.13833.**

**IF=3,740; MEiN=100**

Mój udział w tym badaniu polegał na opracowaniu jego koncepcji, wykonaniu analiz narodowych i międzynarodowych kodeksów etyki lekarskiej pod kątem zapisów dotyczących TzZLN, napisaniu pierwszej wersji manuskryptu i jego krytycznej rewizji.

W ostatniej pracy mojego cyklu habilitacyjnego zbadałem, czy kodeksy etyki lekarskiej zawierają zalecenia, które można odnieść do TzZLN. W tym celu przeanalizowałem Międzynarodowy Kodeks Etyki Medycznej (International Code of Medical Ethics) WMA, oraz kodeksy wybranych krajów, w tym Stanów Zjednoczonych, Kanady, Australii, Nowej Zelandii, Wielkiej Brytanii, Irlandii, Francji i Niemiec. Ponadto oceniłem trzy główne dokumenty o zasięgu międzynarodowym zawierające wytyczne dotyczące etyki badań biomedycznych prowadzonych z udziałem ludzi – Deklarację Helsińską, Międzynarodowe Wytyczne Etyczne Rady Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (ang. Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS; <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>), oraz Protokół Dodatkowy do Konwencji o Prawach Człowieka i Biomedycynie dotyczący Badań Biomedycznych (Rada Europy – Council of Europe; <https://rm.coe.int/168008371a>).

Głównym dokumentem o zasięgu międzynarodowym, w którym znajdują się wytyczne dotyczące stosowania niesprawdzonych terapii jest Deklaracja Helsińska. Zgodnie z artykułem 37 Deklaracji, lekarz ma prawo do zastosowania niesprawdzonej interwencji terapeutycznej w sytuacji, kiedy sprawdzone interwencje nie istnieją lub okazały się nieskuteczne. Przed użyciem niesprawdzonej interwencji lekarz powinien zasięgnąć porady eksperta i uzyskać świadomą zgodę pacjenta. Niesprawdzona interwencja może być zastosowana, jeśli stwarza nadzieję na uratowanie życia pacjenta, przywrócenie mu zdrowia lub uśmierzenia dolegliwości. Deklaracja podkreśla też, że każde użycie niesprawdzonej interwencji powinno stać się przedmiotem badań oceniających jej skuteczność i bezpieczeństwo. W przeciwieństwie do Deklaracji Helsińskiej, Wytyczne CIOMSu i Protokół Dodatkowy nie zawierają żadnych zaleceń dotyczących stosowania niesprawdzonych terapii. Nie ma ich również w Międzynarodowym Kodeksie Etyki Medycznej.

Z przeanalizowanych 10 narodowych kodeksów etyki lekarskiej, tylko dwa wprost zezwalają na zastosowanie nowych (w tym innowacyjnych) leków. Pierwszym z nich jest kodeks Amerykańskiego Towarzystwa Medycznego (American Medical Association - AMA; <https://www.ama-assn.org/delivering-care/ethics/code-medical-ethics-overview>). Główne warunki zastosowania takich leków to odpowiednia podstawa naukowa, minimalizacja ryzyka i maksymalizacja prawdopodobieństwa korzyści dla pacjentów. Terapia z użyciem

nowych/innovacyjnych leków powinna być prowadzona jedynie na podstawie realnych potrzeb zdrowotnych pacjenta. Kodeks zaleca również publikowanie wyników terapii, niezależnie od tego, czy są one pozytywne, czy negatywne, jak również podkreśla znaczenie kwalifikacji lekarza stosującego taką terapię.

Drugim kodeksem zawierającym wytyczne dotyczące stosowania niesprawdzonych terapii jest kodeks Towarzystwa Medycznego Nowej Zelandii (New Zealand Medical Association – NZMA; <https://www.nzma.org.nz/publications-and-resources/code-of-ethics/>). Zgodnie z tym kodeksem, lekarze mają prawo do zastosowania nowych leków, jeżeli w ich opinii leki takie stwarzają szansę na uzyskanie korzyści terapeutycznych. Kodeks podkreśla, że nie ma ostrej granicy między terapią innowacyjną a badaniami biomedycznymi, i w związku z tym w każdym przypadku należy rozważyć, czy zastosowanie innowacyjnego leku nie powinno odbywać się w ramach formalnego protokołu badawczego. Warunkiem przeprowadzenia takiej terapii jest uzyskanie świadomej zgody pacjenta.

Jak widać, nieliczne kodeksy, które poruszają badany problem, używają dość szerokich i nieprecyzyjnych terminów ('niesprawdzone interwencje', 'nowe leki'). W praktyce jednak najważniejszym i zgodnym z obecnymi regulacjami prawnymi rodzajem takiej terapii jest TzZLN – leki, które nadal przechodzą badania kliniczne i jeszcze nie weszły do praktyki klinicznej to z definicji leki 'nowe' o nie w pełni jeszcze poznanym działaniu (czyli 'niesprawdzone' zgodnie z terminologią stosowaną w Deklaracji Helsińskiej).

W pozostałych przeanalizowanych kodeksach nie ma żadnych artykułów bezpośrednio dotyczących stosowania nowych/niesprawdzonych produktów leczniczych. Dlatego w mojej pracy postulowałem również, że ze względu na duże obecnie znaczenie TzZLN, każdy kodeks powinien zawierać zapisy dotyczące podstawowych aspektów takiej terapii. Do najważniejszych z nich zaliczyłem: 1) Jej naturę (zwłaszcza to, czy wchodzi w zakres praktyki klinicznej, czy badań biomedycznych); 2) Sytuacje, które uzasadniają jej zastosowanie (np. czy można jej użyć tylko w ciężkich chorobach, w których z różnych względów nie można zastosować sprawdzonego leku); 3) Środki bezpieczeństwa (w tym świadoma zgoda pacjenta); 4) Dodatkowe obowiązki lekarza (w tym zbieranie i publikowanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa takiej terapii).

#### 4. Podsumowanie

Badania, których wyniki przedstawiają prace mojego cyklu habilitacyjnego wskazują na istnienie wielu ważnych problemów etycznych związanych z prowadzeniem TzZLN. Dostępne informacje na temat programów TzZLN są bardzo fragmentaryczne, co sprawia, że szanse na zastosowanie takiej terapii są nierówne. Wyniki wielu programów – ważne i komplementarne wobec badań klinicznych źródło wiedzy o działaniach leków – są niepublikowane. Autorzy większości publikacji zawierających wyniki programów TzZLN mają finansowe konflikty interesów dotyczące producentów leków stosowanych w tych programach. Finansowanie przez przemysł farmaceutyczny wiąże się z częstszym publikowaniem pozytywnych wniosków na temat skuteczności i bezpieczeństwa niezarejestrowanych produktów leczniczych. Chociaż etyczne prowadzenie TzZLN wymaga spełnienia kilku głównych warunków, większość kodeksów etyki lekarskiej nie zawiera żadnych zaleceń na ten temat. W większości krajów programy TzZLN nie muszą być oceniane przez komisje bioetyczne, chociaż argumenty za taką oceną są niezwykle ważne.

Co istotne, przy omawianiu niektórych zagadnień w artykułach należących do cyklu zaproponowałem też konkretne praktyczne rozwiązania (np. postulaty dotyczące konieczności opiniowania programów TzZLN przez komisje bioetyczne, obligatoryjnego rejestrowania tych programów w rejestrze ClinicalTrials.gov, oraz włączenia do kodeksów etyki lekarskiej zapisów dotyczących stosowania nowych i niesprawdzonych produktów leczniczych).

Główny wkład mojego cyklu do dyscypliny polega na tym, że prace te są pierwszą w piśmiennictwie próbą identyfikacji i systematycznej analizy kluczowych problemów etycznych związanych z prowadzeniem TzZLN. Chciałbym podkreślić również to, że wszystkie prace oryginalne należące do cyklu mają charakter nowatorski – po raz pierwszy w piśmiennictwie zbadane są w nich problemy dostępności w ClinicalTrials.gov danych dotyczących programów TzZLN, publikowania ich wyników, oraz konfliktów interesów i źródeł finansowania w programach TzZLN. Na podkreślenie zasługuje również to, że prace te są oparte na systematycznej analizie ilościowej danych dotyczących TzZLN, podczas gdy zdecydowana większość wcześniejszych prac była oparta na rozważaniach teoretycznych.<sup>3, 23, 24,25</sup>

Prace pogładowe mojego cyklu również są w dużej mierze nowatorskie – jako pierwszy przedstawiłem ocenę argumentów za i przeciw opiniowaniu TzZLN przez komisje bioetyczne i analizę kodeksów etyki lekarskiej pod kątem zapisów odnoszących się do takiej

terapii. Warto zaznaczyć, że moja praca dotycząca komisji bioetycznych zainicjowała w piśmiennictwie dyskusję dotyczącą różnych aspektów roli tych instytucji w ocenie TzZLN<sup>26-29</sup>. Jeśli chodzi o wyznaczenie zbioru warunków, które muszą być spełnione, aby TzZLN była etyczna, to w piśmiennictwie jest dostępna jedna praca na ten temat<sup>23</sup>, jednak przedstawia ona to zagadnienie w zupełnie inny sposób.

Zgodnie z moją intencją, publikacje mojego cyklu powinny zwiększyć wśród lekarzy, badaczy, i sponsorów programów TzZLN świadomość istnienia ważnych aspektów etycznych takiej terapii, co może przyczynić się do poprawy standardów jej prowadzenia.

Mój wkład w wykonanie przedstawionych badań i napisanie artykułów podkreśla to, że w każdej z publikacji cyklu jestem autorem zarówno pierwszym, jak i korespondującym.

## 5. Piśmiennictwo

1. Food and Drug Administration. Expanded Access. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access>
2. European Medicines Agency. Compassionate Use. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>
3. Caplan AL, Bateman-House A. Should patients in need be given access to experimental drugs? *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Jun;16(9):1275-9. doi: 10.1517/14656566.2015.1046837.
4. Saiyed MM, Ong PS, Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017 Jun;42(3):251-258. doi: 10.1111/jcpt.12507.
5. Fountzilias E, Said R, Tsimberidou AM. Expanded access to investigational drugs: balancing patient safety with potential therapeutic benefits. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018 Feb;27(2):155-162. doi: 10.1080/13543784.2018.1430137.
6. Borysowski J, Górski A. Compassionate use of unauthorized drugs: Legal regulations and ethical challenges. *Eur J Intern Med*. 2019 Jul;65:12-16. doi: 10.1016/j.ejim.2019.04.008.
7. Caplan AL, Teagarden JR, Kearns L, Bateman-House AS, Mitchell E, Arawi T, Upshur R, Singh I, Rozynska J, Cwik V, Gardner SL. Fair, just and compassionate: A pilot for making allocation decisions for patients requesting experimental drugs

- outside of clinical trials. *J Med Ethics*. 2018 Nov;44(11):761-767. doi: 10.1136/medethics-2016-103917.
8. Mackey TK, Schoenfeld VJ. Going "social" to access experimental and potentially life-saving treatment: an assessment of the policy and online patient advocacy environment for expanded access. *BMC Med*. 2016 Feb 2;14:17. doi: 10.1186/s12916-016-0568-8.
  9. Jarow JP, Lemery S, Bugin K, Khozin S, Moscicki R. Expanded Access of Investigational Drugs: The Experience of the Center of Drug Evaluation and Research Over a 10-Year Period. *Ther Innov Regul Sci*. 2016 Nov;50(6):705-709. doi: 10.1177/2168479016656030.
  10. Polak TB, van Rosmalen J, Uyl-de Groot CA. Expanded Access as a source of real-world data: An overview of FDA and EMA approvals. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Sep;86(9):1819-1826. doi: 10.1111/bcp.14284.
  11. Jung E, Zettler PJ, Kesselheim AS. Prevalence of Publicly Available Expanded Access Policies. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Nov;104(5):1016-1021. doi: 10.1002/cpt.996.
  12. Folkers KM, Leone S, Caplan A. Patient advocacy organizations' information for patients on pre-approval access to investigational treatments. *BMC Res Notes*. 2019 Oct 28;12(1):706. doi: 10.1186/s13104-019-4745-7.
  13. Borysowski J, Wnukiewicz-Kozłowska A, Górski A. Legal regulations, ethical guidelines and recent policies to increase transparency of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Apr;86(4):679-686. doi: 10.1111/bcp.14223.
  14. Chan AW, Song F, Vickers A, Jefferson T, Dickersin K, Gøtzsche PC, Krumholz HM, Ghersi D, van der Worp HB. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet*. 2014 Jan 18;383(9913):257-66. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62296-5.
  15. Baudart M, Ravaud P, Baron G, Dechartres A, Haneef R, Boutron I. Public availability of results of observational studies evaluating an intervention registered at ClinicalTrials.gov. *BMC Med*. 2016 Jan 28;14:7. doi: 10.1186/s12916-016-0551-4.
  16. He Z, Tang X, Yang X, Guo Y, George TJ, Charness N, Quan Hem KB, Hogan W, Bian J. Clinical Trial Generalizability Assessment in the Big Data Era: A Review. *Clin Transl Sci*. 2020 Jul;13(4):675-684. doi: 10.1111/cts.12764.
  17. Kim ES, Bruinooge SS, Roberts S, Ison G, Lin NU, Gore L, Uldrick TS, Lichtman SM, Roach N, Beaver JA, Sridhara R, Hesketh PJ, Denicoff AM, Garrett-Mayer E,

Rubin E, Multani P, Prowell TM, Schenkel C, Kozak M, Allen J, Sigal E, Schilsky RL. Broadening Eligibility Criteria to Make Clinical Trials More Representative: American Society of Clinical Oncology and Friends of Cancer Research Joint Research Statement. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 20;35(33):3737-3744. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7916.

18. Panzuto F, Rinzivillo M, Fazio N, de Braud F, Luppi G, Zatelli MC, Lugli F, Tomassetti P, Riccardi F, Nuzzo C, Brizzi MP, Faggiano A, Zaniboni A, Nobili E, Pastorelli D, Cascinu S, Merlano M, Chiara S, Antonuzzo L, Funaioli C, Spada F, Pusceddu S, Fontana A, Ambrosio MR, Cassano A, Campana D, Carteni G, Appetecchia M, Berruti A, Colao A, Falconi M, Delle Fave G. Real-world study of everolimus in advanced progressive neuroendocrine tumors. *Oncologist*. 2014 Sep;19(9):966-74. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0037.
19. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, Burtin P, Tougeron D, Wallet J, Dourthe LM, Etienne PL, Mineur L, Clisant S, Phelip JM, Kramar A, Andre T. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer*. 2016 Jul 7;16:412. doi: 10.1186/s12885-016-2440-9.
20. Nejtgaard CH, Bero L, Hróbjartsson A, Jørgensen AW, Jørgensen KJ, Le M, Lundh A. Association between conflicts of interest and favourable recommendations in clinical guidelines, advisory committee reports, opinion pieces, and narrative reviews: systematic review. *BMJ*. 2020 Dec 9;371:m4234. doi: 10.1136/bmj.m4234.
21. Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA*. 1999 Oct 20;282(15):1453-7. doi: 10.1001/jama.282.15.1453.
22. Agarwal R, Saltz LB. Understanding the Right to Try Act. *Clin Cancer Res*. 2020 Jan 15;26(2):340-343. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2015.
23. Caplan AL, Teagarden JR, Kearns L, Bateman-House AS, Mitchell E, Arawi T, Upshur R, Singh I, Rozynska J, Cwik V, Gardner SL. Fair, just and compassionate: A pilot for making allocation decisions for patients requesting experimental drugs outside of clinical trials. *J Med Ethics*. 2018 Nov;44(11):761-767. doi: 10.1136/medethics-2016-103917.

24. Schüklenk U, Lowry C. Terminal illness and access to Phase 1 experimental agents, surgeries and devices: reviewing the ethical arguments. *Br Med Bull.* 2009;89:7-22. doi: 10.1093/bmb/ldn048.
25. Walker MJ, Rogers WA, Entwistle V. Ethical justifications for access to unapproved medical interventions: an argument for (limited) patient obligations. *Am J Bioeth.* 2014;14(11):3-15. doi: 10.1080/15265161.2014.957416.
26. Chapman CR, Eckman J, Bateman-House AS. Oversight of Right-to-Try and Expanded Access Requests for Off-Trial Access to Investigational Drugs. *Ethics Hum Res.* 2020 Jan;42(1):2-13. doi: 10.1002/eahr.500038.
27. Chapman CR, Shearston JA, Folkers KM, Redman BK, Caplan A, Bateman-House A. Single-Patient Expanded Access Requests: IRB Professionals' Experiences and Perspectives. *AJOB Empir Bioeth.* 2019 Apr-Jun;10(2):88-99. doi: 10.1080/23294515.2019.1577192.
28. Klein R, Speers MA. Value of IRB in Expanded Access. *Ther Innov Regul Sci.* 2018 Nov;52(6):689. doi: 10.1177/2168479018797969.
29. Folkers KM, Bateman-House A. Improving Expanded Access in the United States: The Role of the Institutional Review Board. *Ther Innov Regul Sci.* 2018 May;52(3):285-293. doi: 10.1177/2168479018759661.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

5.1. Od 2017 roku prowadzę wspólne badania z prof. Hansem-Jörgiem Ehnim z Instytutu Etyki i Historii Medycyny Uniwersytetu w Tybindze. Badania te dotyczą głównie etycznych aspektów terapii przy użyciu leków niezarejestrowanych oraz różnych modeli podejmowania decyzji w medycynie. Jestem autorem koncepcji tych badań, biorę udział w analizie danych z piśmiennictwa i pisaniu manuskryptów. Wynikiem tej współpracy są trzy wspólne publikacje (w każdej z nich jestem autorem pierwszym i korespondującym):

1. Ethics codes and medical decision making. **Borysowski J**, Ehni HJ, Górski A. *Patient Educ Couns.* 2021;104(6):1312-1316.
2. Ethics codes and use of new and innovative drugs. **Borysowski J**, Ehni HJ, Górski A. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(3):501-507 (publikacja z cyklu)



3. Ethics review in compassionate use. **Borysowski J**, Ehni HJ, Górski A. BMC Med. 2017 ;15(1):136 (publikacja z cyklu)

5.2. W okresie 01.10.2019-31.01.2020 przebywałem na stypendium Fundacji Kościuszkowskiej w Centrum Bioetyki Harvard Medical School (Boston, USA). W czasie stypendium z zespołem tego centrum prowadziłem badania nad etyką terapii przy użyciu leków niezarejestrowanych. Mój udział w tych badaniach polegał na opracowaniu ich koncepcji, wykonaniu analiz programów terapii przy użyciu leków niezarejestrowanych, analizie i interpretacji ich wyników, napisaniu manuskryptu, i jego krytycznej rewizji. W wyniku tej współpracy powstała jedna z publikacji mojego cyklu ‘Conflicts of interest in oncology expanded access studies’, **Borysowski J**, Lewis ACF, Górski A. Int J Cancer. 2021;149(10):1809-1816.

5.3. W 2017 roku byłem członkiem Komitetu Organizacyjnego i przewodniczącym sesji na konferencji Medical, ethical, and legal aspects of experimental therapy (Warszawa, 19.05.2017). W wyniku dyskusji prowadzonych w czasie tej konferencji powstała praca, której byłem inicjatorem, autorem pierwszej wersji manuskryptu i jego krytycznej rewizji. W pracy tej brali udział autorzy z New York University, WHO, Europejskiej Agencji Leków (EMA), Uniwersytetu Warszawskiego, i Uniwersytetu Wrocławskiego: ‘Expanded access: growing importance to public health’. **Borysowski J**, Saxena A, Bateman-House A, Papaluca M, Różyńska J, Wnukiewicz-Kozłowska A, Górski A. J Epidemiol Community Health. 2018 Jul;72(7):557-558.

5.4. Od wielu lat biorę udział we współpracy zespołów Zakładu Immunologii Klinicznej WUM i Laboratorium Bakteriofagowego Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu. W ramach tej współpracy biorę udział w planowaniu i wykonywaniu doświadczeń oceniających działanie immunomodulacyjne bakteriofagów, analizie i interpretacji ich wyników, i pisaniu manuskryptów. Wynikiem tej współpracy są liczne publikacje wymienione w załączniku ‘Wykaz osiągnięć naukowych lub artystycznych’, w tym m.in.: ‘Anti-phage serum antibody responses and the outcome of phage therapy’, Łusiak-Szelachowska M, Międzybrodzki R, Fortuna W, **Borysowski J**, Górski A. Folia Microbiol (Praha). 2021;66(1):127-131 czy ‘A3R Phage and Staphylococcus aureus Lysate Do Not Induce Neutrophil Degranulation’, **Borysowski J**, Międzybrodzki R, Wierzbicki P, Kłósowska D, Korczak-Kowalska G, Weber-Dąbrowska B, Górski A. Viruses. 2017;9(2):36.

5.5. W zakresie etyki medycznej i prawa medycznego prowadzę również badania z dr hab. Agatą Wnukiewicz-Kozłowską z Interdyscyplinarnej Pracowni Prawa Medycznego i Bioetyki Wydziału Prawa, Administracji i Ekonomii Uniwersytetu Medycznego. W ramach tej współpracy biorę udział w analizach dotyczących aspektów etycznych i prawnych różnych problemów, w tym rejestrowania i publikowania wyników badań klinicznych oraz terapii eksperymentalnej. Wynikiem tej współpracy są wspólne publikacje:

1. **Borysowski J.**, Górski A, Wnukiewicz-Kozłowska A. 'Terapia eksperymentalna'. W: System Prawa Medycznego, vol. II – Szczególne świadczenia zdrowotne, str. 85-126, red. Bosek L., Wnukiewicz-Kozłowska A., C.H. Beck, Warszawa, 2018
2. **Borysowski J.**, Wnukiewicz-Kozłowska A, Górski A. Legal regulations, ethical guidelines and recent policies to increase transparency of clinical trials. Br J Clin Pharmacol. 2020;86(4):679-686.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

6.1. Osiągnięcia organizacyjne:

- Od 2021 – członek Rady Dyscypliny Nauk Medycznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny (bez prawa głosu)
- Od 2018 – kierownik, Centrum Badań nad Rzetelnością w Nauce, Instytut Nauk Prawnych PAN
- 2009 – 2020 - członek Rady Naukowej Instytutu Transplantologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 2017 – 2021 - członek Narodowego Komitetu do spraw Współpracy z Europejską Siecią Komisji ds Rzetelności w Nauce (ENRIO), Polska Akademia Nauk
- 2017 - członek Komitetu Organizacyjnego i przewodniczący sesji na konferencji Medical, ethical, and legal aspects of experimental therapy (Warszawa, 19.05.2017)
- 2016-09-31 – 2016-12-31 – p.o. kierownika Zakładu Immunologii Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

## 6.2. Osiągnięcia dydaktyczne

- Zespołowa Nagroda Dydaktyczna Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (I stopnia) – 2015
- promotor 3 prac magisterskich – 2021 rok (Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny)
- prowadzenie zajęć dydaktycznych: 1) Rzetelność badań naukowych (I Wydział Lekarski, Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, od 2015); 2) Immunologia kliniczna (I i II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, studenci polscy oraz English Division, od 2010).

6. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Jestem laureatem kilku nagród naukowych:

- Zespołowa Nagroda Naukowa Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego I stopnia (2018)
- Supertalenty w medycynie – 2015 – laureat nagrody przyznawanej przez Puls Medycyny
- Indywidualna Nagroda Naukowa Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego III stopnia (2008 i 2012)

Jan Borysowski  
(podpis wnioskodawcy)