

STRESZCZENIE

Wprowadzenie:

Choroby nowotworowe są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. W 2020 roku na nowotwory zmarło niemal 10 milionów ludzi i szacuje się, że liczba zgonów z powodu nowotworów będzie stale rosła.

Pomimo ogromnych nakładów finansowych na rozwój nowych leków przeciwnowotworowych, sukces rejestracyjny leków w onkologii jest jednym z najniższych w porównaniu do innych obszarów terapeutycznych.

Aby zoptymalizować proces badawczy i przyspieszyć wprowadzenie leku na rynek, powstały nowe modele prowadzenia badań klinicznych takie jak badania *basket* i *umbrella*, które umożliwiają testowanie kilku produktów leczniczych jednocześnie.

Rozwój nowych leków wiąże się ze specyficznymi zagadnieniami etycznymi. Jednym z istotnych wymogów etycznej dopuszczalności prowadzenia badań klinicznych jest sprzyjający stosunek korzyści do ryzyka, który jest spełniony, gdy: 1) ryzyko dla uczestników badań jest zminimalizowane, 2) spodziewane korzyści są zmaksymalizowane oraz 3) możliwe korzyści dla uczestników i społeczeństwa przewyższają lub są proporcjonalne do ryzyka związanego z udziałem w badaniu.

Jednym ze sposobów na maksymalizowanie korzyści i minimalizowanie ryzyka w onkologicznych badaniach klinicznych fazy I jest opóźnianie rekrutacji dzieci poprzez włączanie do początkowych etapów badań klinicznych wyłącznie dorosłych uczestników. Do tej pory nie pojawiły się jednak żadne analizy etyczne, które w systematyczny sposób oceniałyby ryzyko i potencjalne korzyści w badaniach klinicznych fazy I w onkologii dziecięcej. Ponadto, nie podjęto dyskusji na temat ryzyka i korzyści w nowych modelach badań typu *basket* i *umbrella*. Stąd, w obliczu dynamicznego rozwoju onkologicznych badań klinicznych, istnieje pilne zapotrzebowanie na analizy krytycznie oceniające ryzyko i korzyści w badaniach klinicznych prowadzonych w onkologii.

Cele:

Celami prac badawczych w ramach rozprawy doktorskiej były: 1) systematyczna ocena ryzyka i korzyści w wybranych badaniach klinicznych w onkologii dziecięcej oraz 2) analiza ryzyka i korzyści w badaniach *basket* i *umbrella* w oparciu o konkretne przykłady.

Metody:

Prace badawcze zostały podzielone na dwie części. Pierwszą część stanowiły meta-badania, które zostały oparte o metodologię przeglądu systematycznego. Druga część składała się z analiz teoretycznych.

Meta-badania obejmowały badania kliniczne, które spełniły kryteria włączenia. Ryzyko zostało zmierzone na podstawie występowania poważnych, zagrażających życiu lub

śmiertelnych zdarzeń niepożądanych wywołanych testowaną terapią. Korzyść dla uczestników badań klinicznych została zdefiniowana jako częściowa lub całkowita odpowiedź organizmu na testowane leczenie. Do analizy zebranych danych zastosowano różnorodne narzędzia analizy statystycznej, takie jak: statystyka I^2 , REML (*restricted maximum likelihood*), test Q, meta-regresja czy też meta-analiza.

W pracach teoretycznych opisano aktualne problemy etyczne oraz zaproponowano nowatorskie rozwiązania mające na celu zminimalizowanie ryzyka i zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania korzyści w badaniach klinicznych w onkologii.

Wyniki:

Łączna korzyść w badaniach klinicznych fazy I w onkologii dziecięcej (opublikowanych w latach 2004-2015) wyniosła 10.3%. Z kolei największe ryzyko (rozumiane jako śmierć z powodu działań niepożądanych, będących efektem testowanej terapii) wyniosło 2.1%. Nie zaobserwowano różnic w poziomie ryzyka i korzyści pomiędzy onkologicznymi badaniami fazy I z udziałem dzieci a podobnymi badaniami z udziałem dorosłych. Ponadto nie wykazano różnic w poziomie korzyści pomiędzy badaniami fazy I z dodatkową grupą uczestników w ramach *dose expansion cohort (DEC)* a analogicznymi badaniami bez *DEC*.

Zauważono, że większość badań klinicznych fazy I w onkologii dziecięcej raportowała dane na temat korzyści (167 na 170 badań, 98%), natomiast ponad połowa nie podała informacji na temat zgonów spowodowanych testowanym leczeniem (100 badań, 59%). Okazało się, że pomimo standardów dotyczących raportowania zdarzeń niepożądanych, część analizowanych badań klinicznych fazy I nie podała jasnych i pełnych informacji na temat toksyczności badanych leków.

Łączny odsetek odpowiedzi na leczenie w badaniach klinicznych fazy II w onkologii dziecięcej testujących terapie celowane (opublikowanych w latach 2015-2020) wyniósł 24.4%. Z kolei, całkowity odsetek zgonów z powodu działań niepożądanych związanych z toksycznością testowanych leków był równy 1.6%. Gdy te wyniki zostały zestawione z pierwszym meta-badaniem dotyczącym badań klinicznych fazy I, okazało się, że bezpośrednia korzyść dla terapii celowanych była większa w badaniach klinicznych fazy II (24.4%) niż w badaniach klinicznych fazy I (3.5%). Natomiast nie zaobserwowano różnicy w odsetkach zgonów z powodu testowanego leczenia pomiędzy badaniami fazy I (1.8%) a badaniami fazy II (1.6%).

Analiza ryzyka i korzyści w nowych modelach badań klinicznych wykazała, iż wyniki badań *basket* i *umbrella* mogą przyczynić się do znacznego zwiększenia wiedzy na temat natury i złożoności nowotworów. Niemniej, bezpośrednia korzyść zdrowotna dla uczestników tych badań jest ograniczona i opiera się głównie o zastępcze punkty końcowe. Ryzyko w tych badaniach wiąże się między innymi z heterogenicznością nowotworów. Pacjenci są przydzielani do jednego z wielu testowanych leków w oparciu o próbkę pobraną podczas biopsji, która może nie w pełni odzwierciedlać wszystkie zmiany genetyczne danego nowotworu. W konsekwencji pacjenci mogą być przydzieleni do niewłaściwej terapii.

Istotnymi problemami w badaniach *basket* i *umbrella* związanymi z wymogiem uzyskania od potencjalnego uczestnika świadomej zgody są: złudzenie terapeutyczne oraz przeszacowanie terapeutyczne. W erze medycyny precyzyjnej i terapii personalizowanych, uczestnicy badań klinicznych mogą wierzyć i oczekiwać, że wszystkie zabiegi są dostosowane nie tylko do ich choroby, ale także do ich własnych potrzeb i preferencji. W dodatku pacjenci mogą przeceniać możliwe korzyści udziału w badaniu i lekceważyć możliwość wystąpienia szkody.

Wnioski:

Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, iż opóźnianie rekrutacji dzieci do badań klinicznych fazy I w onkologii nie przekłada się na zwiększoną korzyść i zmniejszone ryzyko w porównaniu do badań klinicznych z udziałem dorosłych. Ponadto w badaniach klinicznych w onkologii dziecięcej testujących terapie celowane, nie ma różnicy w poziomie ryzyka wystąpienia zgonu z powodu toksyczności leku pomiędzy badaniami fazy I a badaniami fazy II. Niemniej, w badaniach fazy II wykazano istotnie wyższą korzyść niż w podobnych badaniach fazy I.

Należy podejmować działania w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia złudzenia terapeutycznego oraz przeszacowania terapeutycznego w badaniach *basket* oraz *umbrella*. Konieczne jest także prowadzenie dalszych dyskusji na temat wyzwań etycznych w tych modelach badań klinicznych.