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 poziome 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 poziome 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.

SUMMARY

Introduction:

Cancer is the leading cause of death worldwide. Nearly 10 million people died of cancer in 2020 and it is estimated that the number of cancer deaths will continue to increase.

Despite huge financial outlays for the development of new anticancer drugs the likelihood of approval for oncology drugs is one of the lowest compared to other therapeutic areas.

New models of clinical trials have been designed to optimize and accelerate the process of bringing a new pharmaceutical drug to the market. The examples of such models are basket and umbrella trials which enable testing simultaneously several medicinal products.

The development of new drugs relates to specific ethical aspects. One of the important ethical requirements of conducting clinical trials is a favorable risk-benefit ratio which is met when: 1) the risk for trial participants is minimized, 2) the expected benefits are maximized, and 3) the possible benefits to participants and society outweigh or are proportional to the risk of participating in the trial.

One of the methods to maximize benefits and minimize risk in Phase I oncology clinical trials is to delay the recruitment of children by including only adult participants in the initial stages of clinical trials. Yet, no ethical analyzes that systematically assess the risk and potential benefits in Phase I clinical trials in pediatric oncology have been performed. In addition, the risk and benefit in basket and umbrella research designs have not been discussed. In the light of the dynamic development of oncology clinical trials, analyzes that critically assess the risk and benefits in clinical trials in oncology are urgently needed.

Aims:

The aims of the research work as part of the doctoral dissertation were: 1) systematic risk and benefit assessment in selected clinical trials in pediatric oncology and 2) analysis of risk and benefit in basket and umbrella clinical trials based on real examples.

Methods:

The research work was divided in two parts. The first part was meta-research based on the systematic review methodology. The second part consisted of theoretical analyzes.

Clinical trials meeting the inclusion criteria were included in the meta-studies. Risk was measured using serious, life-threatening or fatal treatment-related adverse events. Benefit for clinical trial participants was defined as a partial or complete response to tested therapy. Various statistical tools were used to analyze collected data such as: I^2 statistics, REML (restricted maximum likelihood), Q test, meta-regression or meta-analysis.

Theoretical analyzes describe current ethical issues and propose innovative solutions aimed at minimizing the risk and increasing the probability of benefit in clinical trials in oncology.

Results:

The pooled benefit in Phase I clinical trials in pediatric oncology (published between 2004-2015) was 10.3%. The highest risk (defined as death due to drug-related adverse events) was 2.1%. No difference was observed in the level of risk and benefit between Phase I oncology clinical trials in children compared to similar studies in adults. Furthermore, there was no difference in the level of benefit in Phase I studies recruiting additional group of participants within dose expansion cohort (DEC) compared to similar studies without DEC.

It was noted that the majority of Phase I clinical trials in pediatric oncology reported benefit data (167 out of 170 studies, 98%) whereas more than half of the studies (100 trials, 59%) reported no information on drug-related deaths. Despite the standards of reporting adverse events, part of the analyzed Phase I studies did not provide clear and complete information on the toxicity of tested drugs.

The pooled response rate in Phase II clinical trials in pediatric oncology testing targeted therapies (published between 2015-2020) was 24.4%. The overall drug-related death rate due to adverse events was 1.6%. When these results were compared to the first meta-research of Phase I clinical trials, the direct benefit for targeted therapies appeared to be higher in Phase II clinical trials (24.2%) than in Phase I clinical trials (3.5%). However, there was no difference in the treatment-related deaths between Phase I trials (1.8%) and Phase II trials (1.6%).

The analysis of risk and benefits in novel clinical trial designs showed that the results of basket and umbrella studies can contribute to a significant increase in knowledge about the nature and complexity of cancer. Nevertheless, the direct health benefit for the participants in these studies is limited and is based mainly on surrogate endpoints. The risk in these studies is, among others, related to the heterogeneity of malignancies. Patients are assigned to one of the many drugs tested based on a biopsy sample which may not reflect all genetic changes in the entire tumor. Consequently, patients may be assigned to the wrong therapy.

Therapeutic misconception and therapeutic misestimation are important problems in basket and umbrella studies. They are related to the requirement of obtaining informed consent from the potential participant. In the era of precision medicine and personalized therapies, clinical trial participants can believe and expect that all treatments are tailored not only to their disease but also to their own needs and preferences. In addition, patients may overestimate the possible benefits of participating in the study and underestimate the risk.

Conclusions:

The results showed that delaying the recruitment of children in Phase I clinical trials in oncology dose not translate to increased benefit and reduced risk compared to clinical trials with adults. Moreover, in pediatric oncology clinical trials testing targeted therapies there is no

difference in the level of drug-related death rate between Phase I and Phase II trials. Nevertheless, Phase II studies demonstrated a significantly higher benefit than similar Phase I studies.

Efforts should be made to minimize the risk of therapeutic misconception and therapeutic misestimation in basket and umbrella trials. Ethical challenges in these clinical trial models should be further discussed.