

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Nauk o Zdrowiu

Karolina Strzebońska

**Etyczna ocena ryzyka i korzyści w badaniach klinicznych
w onkologii**

Praca doktorska

Promotor: dr hab. Marcin Waligóra, prof. UJ

Pracę wykonano w Zakładzie Filozofii i Bioetyki

Kierownik jednostki: prof. dr hab. Jan Hartman

Kraków, 2021

PODZIĘKOWANIA

Serdecznie podziękowania kieruję do wszystkich osób, które przyczyniły się do powstania niniejszej pracy doktorskiej.

Panu dr. hab. Marcinowi Waligórze, prof. UJ – promotorowi mojej pracy dziękuję za nieocenione wsparcie, poświęcony czas, cenne rady, życzliwość oraz nieustanną pomoc, bez której wykonanie przewidzianych zadań badawczych nie byłoby możliwe. Współpraca z Panem Profesorem była dla mnie ogromnym zaszczytem.

Współautorom publikacji pragnę podziękować za: poświęcony czas, zaangażowanie w prace badawcze, cenne komentarze oraz pomoc w zbieraniu, analizie danych oraz w przygotowaniu artykułów do publikacji.

Zespołowi Research Ethics in Medicine Study Group dziękuję za owocną współpracę wśród niesamowitych i ambitnych osób, za liczne dyskusje oraz pomoc.

Fundacji na rzecz Nauki Polskiej za wsparcie w ramach programu START – programu stypendialnego dla wybitnych młodych naukowców.

Szczególne podziękowania kieruję do męża oraz rodziny za wyrozumiałość, bezustanną pomoc, motywację oraz wsparcie.

Pracę dedykuję mojej trzyletniej córce.

Karolina Strzebońska

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE.....	vii
SUMMARY	xi
WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PRACĘ DOKTORSKĄ	xv
SPIS POZOSTAŁYCH PUBLIKACJI AUTORKI	xvii
SPIS STOSOWANYCH SKRÓTÓW.....	xix
WSTĘP	- 1 -
1. ETYKA W BADANIACH NAUKOWYCH Z UDZIAŁEM LUDZI	- 1 -
1.1. Czym jest etyka?	- 1 -
1.2. Badania naukowe a etyka	- 1 -
1.3. Badania naukowe z udziałem ludzi – cel ich prowadzenia, zarys historyczny, regulacje prawne oraz zasady etyczne	- 3 -
1.3.1. Cel badań naukowych prowadzonych w medycynie.....	- 3 -
1.3.2. Podział medycznych badań naukowych z udziałem ludzi.....	- 4 -
1.3.3. Zarys historyczny badań medycznych z udziałem ludzi oraz przykłady nieetycznych eksperymentów z przeszłości	- 5 -
1.3.4. Wybrane regulacje i standardy etyczne w zakresie ochrony uczestników eksperymentów medycznych.....	- 7 -
2. BADANIA KLINICZNE PRODUKTÓW LECZNICZYCH	- 10 -
2.1. Definicja oraz cel badania klinicznego	- 10 -
2.2. Etapy badań nad nowym lekiem	- 11 -
2.3. Ile leków przechodzi przez kolejne fazy badań i jest rejestrowanych? ...	- 12 -
2.4. Choroby nowotworowe – podział, przyczyny powstawania, wybrane metody leczenia i wskaźniki epidemiologiczne	- 15 -
2.5. Badania kliniczne w onkologii	- 17 -
2.5.1. Ogólna charakterystyka onkologicznych badań klinicznych faz I – III	- 17 -
2.5.2. Punkty końcowe w onkologicznych badaniach klinicznych	- 18 -
2.5.3. Wybrane modele prowadzenia badań klinicznych w onkologii	- 19 -
3. RYZYKO I KORZYŚĆ W BADANIACH KLINICZNYCH	- 22 -
3.1. Ryzyko – definicja, rodzaje, przykłady	- 22 -
3.2. Korzyść – definicja, rodzaje, przykłady	- 24 -
3.3. Standard minimalnego ryzyka	- 25 -
3.4. Zasada proporcjonalności ryzyka i korzyści.....	- 26 -
CEL PRACY	- 29 -
MATERIAŁ I METODY BADAWCZE	- 31 -
1. CZĘŚĆ I: META-BADANIA.....	- 31 -
2. CZĘŚĆ II: ANALIZY TEORETYCZNE	- 33 -

WYNIKI	- 35 -
1. PUBLIKACJA I: Risk and surrogate benefit for pediatric phase I trials in oncology: a systematic review with meta-analysis.....	- 35 -
2. PUBLIKACJA II: Underestimation of harms in phase I trials	- 53 -
3. PUBLIKACJA III: Risk and benefit for targeted therapy agents in pediatric phase II trials in oncology: a systematic review with a meta-analysis.....	- 57 -
4. PUBLIKACJA IV: Umbrella and basket trials in oncology: ethical challenges	- 69 -
PODSUMOWANIE.....	- 81 -
WNIOSKI.....	- 83 -
BIBLIOGRAFIA	- 85 -
OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW	- 91 -

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.

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.

WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PRACĘ DOKTORSKĄ

1. Waligora M, Bala MM, Koperny M, Wasylewski MT, **Strzebonska K**, Jaeschke RR, Wozniak A, Piasecki J, Sliwka A, Mitus JW, Polak M, Nowis D, Fergusson D, Kimmelman J. Risk and surrogate benefit for pediatric phase I trials in oncology: a systematic review with meta-analysis. *PLoS Medicine*; 2018, 15(2):e1002505; doi: 10.1371/journal.pmed.1002505. Wskaźnik Impact Factor: 11.675. Punktacja MNiSW: 50.
2. **Strzebonska K**, Waligora M. Underestimation of harms in phase I trials. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*; 2019, 47(2): 334-335; doi:10.1177/1073110519857290. Wskaźnik Impact Factor: 1.085. Punktacja MNiSW: 100.
3. **Strzebonska K**, Wasylewski MT, Zaborowska L, Polak M, Slugocka E, Stras J, Blukacz M, Gyawali B, Waligora M. Risk and benefit for targeted therapy agents in pediatric phase II trials in oncology: a systematic review with a meta-analysis. *Targeted Oncology*; 2021, 16(4):415-424; doi: 10.1007/s11523-021-00822-5. Wskaźnik Impact Factor: 4.493. Punktacja MNiSW: 100.
4. **Strzebonska K**, Waligora M. Umbrella and basket trials in oncology: ethical challenges. *BMC Medical Ethics*; 2019, 20(1):58; doi: 10.1186/s12910-019-0395-5. Wskaźnik Impact Factor: 2.451. Punktacja MNiSW: 100.

Oryginały wymienionych prac wraz z oświadczeniami współautorów o wkładzie autorskim zostały załączone do niniejszej pracy doktorskiej.

Wyniki tych prac zostały przeze mnie przedstawione podczas krajowych i międzynarodowych konferencji oraz podczas stażu badawczego w Berlinie w QUEST Center for Responsible Research należącym do Berlin Institute of Health (BIH), Charité Hospital. Między innymi były to następujące wystąpienia:

- Strzebonska K. Do dose expansion cohorts impact surrogate benefit in pediatric Phase I trials in oncology? Konferencja *Evidence Live* na Oxford University, Wielka Brytania, 18-20 czerwca 2018.
- Strzebonska K. Risk and benefit for targeted therapy agents in pediatric Phase II trials in oncology. Konferencja *Juvenes Pro Medicina*, konferencja online, 14-16 maja 2021.

- Strzebonska K. Ethical evaluation of risk and benefit in clinical trials in oncology. BIH QUEST Center for Responsible Research, seminarium badawcze w dniu 30 września 2021.
- Strzebonska K. Risk and benefit for targeted therapy agents in pediatric Phase II trials in oncology: a systematic review with meta-analysis. 53rd Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Virtual Congress, 21-24 października 2021

SPIS POZOSTAŁYCH PUBLIKACJI AUTORKI

Pozostałe publikacje doktorantki, które nie są podstawą niniejszej pracy doktorskiej, lecz zostały opublikowane lub przyjęte do druku w trakcie studiów doktoranckich:

1. Waligora M, **Strzebonska K**, Wasylewski MT. Neither the harm principle nor the best interest standard should be applied to pediatric research. *American Journal of Bioethics*; 2018, 18(8):72-74; doi: 10.1080/15265161.2018.1485762. Wskaźnik Impact Factor: 5.786. Punktacja MNiSW: 50.
2. **Strzebonska K**, Wasylewski MT, Zaborowska L, Riedel N, Wieschowski S, Strech D, Waligora M. Results dissemination of registered clinical trials across Polish academic institutions: a cross-sectional analysis. *BMJ Open*; 2020, 10(1):e034666. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034666. Wskaźnik Impact Factor: 2.692. Punktacja MNiSW: 100.
3. Wasylewski MT, **Strzebonska K**, Koperny M, Polak M, Kimmelman J, Waligora M. Clinical development success rates and social value of pediatric phase 1 trials in oncology. *PLoS One*; 2020, 15(6):e0234911. doi: 10.1371/journal.pone.0234911. Wskaźnik Impact Factor: 3.240. Punktacja MNiSW: 100.
4. Zhang Y, Morgan RL, Alonso-Coello P, Wiercioch W, Bała MM, Jaeschke RR, Styczeń K, Pardo-Hernandez H, Selva A, Ara Begum H, Morgano GP, Waligóra M, Agarwal A, Ventresca M, **Strzebonska K**, Wasylewski MT, Blanco-Silvente L, Kerth JL, Wang M, Zhang Y, Narsingam S, Fei Y, Guyatt G, Schunemann HJ. A systematic review of how patients value COPD outcomes. *European Respiratory Journal*; 2018, 52(1):1800222. doi: 10.1183/13993003.00222-2018. Wskaźnik Impact Factor: 11.807. Punktacja MNiSW: 45.
5. **Strzebonska K**. Hasło encyklopedyczne „Umbrella Trials Design” przyjęte do druku w publikacji *The SAGE Encyclopedia of Research Design*, 2nd edition.

SPIS STOSOWANYCH SKRÓTÓW

<i>CIOMS</i>	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
<i>DEC</i>	<i>Dose expansion cohort</i>
<i>ORR</i>	<i>Objective response rate</i>
<i>OS</i>	<i>Overall survival</i>
<i>PFS</i>	<i>Progression-free survival</i>
<i>WHO</i>	<i>World Health Organization</i>

WSTĘP

1. ETYKA W BADANIACH NAUKOWYCH Z UDZIAŁEM LUDZI

Moją pracę rozpocznę od wyjaśnienia kluczowych zagadnień, które będą podstawą dalszych rozważań na temat etycznej oceny ryzyka i korzyści w badaniach klinicznych w onkologii. Na wstępie podam wybrane definicje etyki oraz wyjaśnię jaką rolę pełni etyka w badaniach naukowych oraz w medycznych badaniach naukowych z udziałem ludzi. Następnie przedstawię tło historyczne badań naukowych prowadzonych w medycynie oraz wymienię wybrane regulacje i podstawowe wymogi etyczne w zakresie prowadzenia badań naukowych w biomedycynie z udziałem ludzi.

1.1. Czym jest etyka?

Zgodnie z definicją zawartą w Powszechnej Encyklopedii Filozofii, **etyka** (gr. *ethiká*, od gr. *ethos* – stałe miejsce zamieszkania, obyczaj) to „dyscyplina filozoficzna obejmująca zespół zagadnień związanych z określeniem istoty powinności moralnej (dobra lub zła moralnego), z determinacją jej szczegółowej treści (słuszności), ostatecznym wyjaśnieniem faktu powinności moralnej działania oraz genezą zła moralnego i sposobami jego przewyciężenia” [1]. Etyka dzieli się na trzy główne działy: **etykę normatywną**, **etykę opisową** (zwanej rzadziej etologią) oraz **metaetykę** [1]. Etyka normatywna skupia się na formułowaniu norm postępowania, czyli ustalaniem określonych wytycznych i zaleceń dotyczących tego, jak ludzie powinni postępować [2]. Z kolei etyka opisowa koncentruje się na opisie oraz na analizie rzeczywistego zachowania ludzi oraz na wyjaśnianiu obserwowanych zjawisk moralnych [2]. Ostatnia z wymienionych – metaetyka, stanowi niezależną naukę o etyce oraz języku etyki, a jej wyodrębnienie datuje się na początek XX wieku, po wydaniu przełomowego dzieła pt. „*Principia Ethica*” autorstwa brytyjskiego filozofa George’a Edward’a Moore’a [2,3]. W dalszej części niniejszej pracy szczególne znaczenie będzie przypisywane dwóm pierwszym działom etyki: etyce normatywnej oraz etyce opisowej.

1.2. Badania naukowe a etyka

Badania naukowe są nieodzownym elementem rozwoju cywilizacji i nauki, poszerzają dotychczasową wiedzę i często stanowią próbę zrozumienia otaczającego nas świata. Prowadzenie badań naukowych dotyczy wszystkich dziedzin i dyscyplin naukowych i przyczynia się do przesuwania granic ludzkiego poznania.

Badanie naukowe „to poznawanie świata we wszystkich jego aspektach” a „w szerokim ujęciu to proces twórczych czynności przebiegający od ustalenia i powzięcia problemu badawczego, aż do jego pisemnego opracowania. Badania w wąskim ujęciu sprowadzają się do konkretnych czynności badawczych i mają na celu poznanie nie znanych lub mało znanych właściwości (cech, parametrów) obiektów, przedmiotów, zdarzeń, procesów, faktów, ...” [4]. Sam proces badawczy składa się z wielu etapów. Jest on regulowany konkretnymi zasadami i procedurami badawczymi, których przestrzeganie ma zapewnić wysoką jakość, obiektywność, rzetelność oraz reprezentatywność otrzymanych wyników [4,5]. Niekiedy jednak dochodzi do naruszeń dobrych praktyk w nauce, a jako najskrajniejsze formy nierzetelności badawczej wymienić można plagiowanie, fałszowanie czy też fabrykowanie wyników badań [5-8]. Wśród czynników skłaniających naukowców do oszukiwania lub przywłaszczania efektów pracy innych uczonych wyróżnić można:

a) **czynniki indywidualne**, czyli partykularne interesy badacza kolidujące z ich powinnościami zawodowymi i etycznymi. Przykłady:

- chęć sławy, rozgłosu, spektakularnych wyników badań,
- dążenie do uzyskania awansu zawodowego lub utrzymania pozycji na danym stanowisku,
- strach przed utratą reputacji w świecie nauki,
- zamiar sprostania oczekiwaniom przełożonych lub sponsorów badań;
- dążenie do uzyskania nagród, środków finansowych na dalsze badania lub innych korzyści finansowych;

b) **czynniki instytucjonalne**, takie jak:

- wysokie wymagania stawiane badaczom, presja czasowa i środowiskowa, nacisk na nowatorskie rozwiązania, pozyskiwanie grantów i publikowanie w prestiżowych czasopismach naukowych,
- silna rywalizacja wśród badaczy o granty, zasługi, pozycję w rankingach czy też o pomysły na nowatorskie badania,
- proces kształcenia młodych naukowców bazujący na umiejętnościach praktycznych, brak wiedzy lub niedostateczna wiedza badaczy na temat etycznych standardów i dobrych praktyk w nauce, np. w zakresie kryteriów autorstwa publikacji; brak wiedzy na temat zagrożeń, jakie mogą się pojawić w trakcie pracy badawczej, np. problem mogą stanowić tzw. „drapieżne czasopisma” (*predatory journals*) czy też tzw. „drapieżne konferencje” (*predatory conferences*).
- częsty brak kontroli nad badaczami i prowadzonymi przez nich badaniami, brak weryfikacji otrzymanych wyników [5-11].

Niektóre z powyższych czynników takich jak finansowe interesy badacza, przyczyniają się również do powstania tzw. konfliktu interesów. **Konflikt interesów** to sytuacja, w której drugorzędny interes badacza wpływa na rzetelne prowadzenie procesu badawczego bądź na prezentację wyników badania [9].

Przedmiotem **etyki badań naukowych** (*research ethics*), która należy do działu etyki normatywnej, jest ustalenie reguł postępowania w zakresie prowadzenia i rozpowszechniania wyników badań naukowych [7]. Rekomendacje etyczne oraz standardy zawarte w kodeksach i wytycznych dostarczają badaczom wskazówek dotyczących rzetelności, uczciwości i odpowiedzialności w prowadzeniu badań a także podnoszenia jakości i wiarygodności otrzymanych wyników; podają również przykłady naruszeń dobrych praktyk oraz reguły postępowania w przypadku podejrzenia o naruszenie rzetelności badawczej [5,6].

1.3. Badania naukowe z udziałem ludzi – cel ich prowadzenia, zarys historyczny, regulacje prawne oraz zasady etyczne

Badania naukowe prowadzone w obszarze nauk biomedycznych mają szczególny charakter, ponieważ często do ich przeprowadzenia wymagany jest ludzki materiał biologiczny, a na etapie badań klinicznych zdrowi lub chorzy ochotnicy. Badania na materiale biologicznym pochodzenia ludzkiego oraz badania z bezpośrednim udziałem ludzi podlegają rygorystycznym wymogom prawnym i muszą spełniać określone zasady etyczne. W tej oraz w dalszej części pracy skoncentruję się na zagadnieniach etycznych związanych z badaniami naukowymi z udziałem ludzi, gdyż to właśnie te badania będą przedmiotem moich późniejszych rozważań. Rozpocznę od przybliżenia celu oraz podziału badań medycznych z udziałem ludzi.

1.3.1. Cel badań naukowych prowadzonych w medycynie

Badania naukowe z udziałem ludzi mają na celu „zrozumienie przyczyn, rozwoju i skutków chorób oraz doskonalenie interwencji profilaktycznych, diagnostycznych i leczniczych (metod, procedur i leczenia)” [12]. Co ważne, badania naukowe w medycynie nie są tożsame z codzienną praktyką lekarską [13].

Podział na medyczne badania naukowe i praktykę medyczną przez długi czas nie był jasno sprecyzowany. Dopiero w 1979 r. wydano Raport z Belmont (*Belmont Report*), przygotowany przez amerykańską Narodową Komisję do Spraw Ochrony Uczestników Badań Biomedycznych i Behawioralnych (*National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*). Raport z Belmont zawiera podstawowe wytyczne etyczne i zasady ochrony człowieka jako podmiotu badań biomedycznych i behawioralnych, które stały się wyznacznikiem współczesnych zasad prowadzenia badań biomedycznych [13,14]. Autorzy raportu wyjaśniają, że w medycynie pojęcie „**praktyka**” odnosi się do wszelkich interwencji, które są ukierunkowane wyłącznie na poprawę zdrowia lub samopoczucia pacjenta oraz istnieje uzasadnione przekonanie, że dana interwencja okaże się skuteczna. Ponadto, celem praktyki lekarskiej jest postawienie

diagnozy, profilaktyka lub zapewnienie odpowiedniego leczenia. Natomiast termin „**badanie naukowe**” oznacza zaprojektowane działanie mające na celu testowanie hipotez badawczych, postępowanie według ściśle określonych procedur opisanych w protokole, które przyczynia się do rozwoju wiedzy medycznej [15].

1.3.2. Podział medycznych badań naukowych z udziałem ludzi

W epidemiologii podstawowym rozróżnieniem w obszarze badań naukowych z udziałem ludzi jest podział na **badania obserwacyjne** oraz na **badania interwencyjne**. Do badań obserwacyjnych rekrutowani są najczęściej ochotnicy narażeni na działanie pewnego czynnika np. osoby zarażone wirusem zapalenia wątroby typu B. Osoby te są przez określony czas obserwowane, aby sprawdzić czy dany czynnik jest przyczyną choroby np. raka wątroby. Z kolei w badaniach interwencyjnych, nazywanych również badaniami eksperymentalnymi, wprowadza się różne procedury badawcze i ocenia skutki ich oddziaływania na uczestnikach badania np. testowanie nowych potencjalnych leków przeciwnowotworowych [16]. Do interwencyjnych badań z udziałem ludzi zaliczane są **badania kliniczne**, które zostaną szerzej omówione w dalszej części wprowadzenia.

Kolejny podział badań naukowych z udziałem ludzi w medycynie opiera się na przewidywanych skutkach dla zdrowia uczestników. W myśl art. 21 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty eksperyment medyczny może być **eksperymentem leczniczym** lub **eksperymentem badawczym**, przy czym eksperyment leczniczy należy rozumieć jako „wprowadzenie nowych albo tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby chorej. Może on być przeprowadzony, jeżeli dotychczas stosowane metody nie są skuteczne albo jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca” [17]. Ustawodawca dalej stanowi, iż eksperyment badawczy „ma na celu przede wszystkim rozszerzenie wiedzy medycznej. Może być on przeprowadzany zarówno na osobie chorej, jak i zdrowej. Przeprowadzenie eksperymentu badawczego jest dopuszczalne, gdy uczestnictwo w nim nie jest związane z ryzykiem albo też ryzyko jest minimalne i nie pozostaje w dysproporcji do możliwych pozytywnych rezultatów takiego eksperymentu” [17].

Przytoczone rozróżnienie eksperymentów medycznych na eksperymenty lecznicze i badawcze było wielokrotnie krytykowane za wprowadzanie w błąd w odniesieniu do rzeczywistego celu prowadzenia badań naukowych. Podział ten został zniesiony w międzynarodowych dokumentach regulacyjnych, lecz nadal funkcjonuje w prawie polskim [18]. Zanim przejdę do szerszego omówienia regulacji i etycznych standardów prowadzenia badań z udziałem ludzi, przedstawię wybrane wydarzenia z historii prowadzenia tych badań, które będą pomocne w zrozumieniu etyczno-prawnego kontekstu obecnych przepisów oraz uwydatnią rolę etyki w badaniach naukowych z udziałem ludzi.

1.3.3. Zarys historyczny badań medycznych z udziałem ludzi oraz przykłady nieetycznych eksperymentów z przeszłości

Największy rozwój medycyny eksperymentalnej nastąpił w czasie rewolucji naukowej w XVI i XVII wieku [19,20]. **Francis Bacon** opracował nowożytną teorię empiryzmu. Według Bacona „przyrodę należy badać nie przez rozmyślanie i kontemplację, lecz przez czynne zabiegi, przez eksperyment” oraz „niezbędne są badania eksperymentalne na ustrojach żywych” [19]. W tym samym czasie **William Harvey** przeprowadził szereg eksperymentów na zwierzętach, a później z udziałem ludzi, na podstawie których dowiódł, że krew w organizmie krąży w zamkniętym obiegu [19-21].

James Lind uważany za pioniera badań klinicznych prowadzonych współcześnie, 20 maja 1747 roku przeprowadził pierwszy eksperyment kliniczny z grupą kontrolną. W swoim eksperymencie Lind podzielił dwunastu marynarzy chorych na szkorbut na sześć par i każdej parze podawał dodatkowe produkty do podstawowej diety. Najskuteczniejszym lekarstwem w walce ze szkorbutem okazały się pomarańcze i cytryny [21,22], jednak przez długi czas nie były one powszechnie stosowane jako podstawowe składniki żywienia marynarzy ze względu na ich wysoką cenę [22].

Kolejnym przełomowym momentem w dziejach prowadzenia badań w medycynie był 14 maja 1796 roku, kiedy **Edward Jenner** zaszczepił ośmioletniego chłopca materiałem zakaźnym ospy krowiej, która w odróżnieniu od ospy ludzkiej ma łagodniejszy przebieg. Sześć tygodni później zaszczepił chłopca ponownie, tym razem materiałem zakaźnym ospy prawdziwej (ludzkiej), po czym nie zauważył u chłopca objawów choroby. Eksperyment ten Jenner powtórzył na swoich dzieciach, które również nie zachorowały na ospę prawdziwą [20,21].

Od wieku XVIII aż po wiek XX eksperymenty z udziałem ludzi były coraz częściej prowadzone i wiązały się z coraz większym ryzykiem dla ich uczestników [20]. Do badań wybierano najczęściej ludzi pochodzących z najmniej uprzywilejowanych grup społecznych, osoby z niepełnosprawnościami, starych, umierających, niezamożnych oraz bezbronnych, którym z rozmysłem podawano niebezpieczne substancje, najczęściej bez ich wiedzy i zgody [21].

Poniżej krótko przedstawię wybrane przykłady nieetycznych eksperymentów z przeszłości:

- W 1874 **Robert Bartholomew** zauważył, że jego pacjentka z zaburzeniami psychicznymi ma otwór w czaszce, którego przyczyną był narastający nowotwór. Postanowił wprowadzić przez otwór elektrody i stymulować jej mózg elektrycznością. Bartholomew zaobserwował, że niewielkie ilości prądu elektrycznego powodowały różne ruchy ciała pacjentki, a większe ilości wywoływały ból. Pacjentka zmarła po kilku dniach od przeprowadzonego eksperymentu [20].
- W 1897 **Giuseppe Sanarelli** w celu sprawdzenia, czy udało mu się wyizolować bakterię wywołującą żółtą gorączkę, wstrzyknął bakterie pięciu pacjentom bez ich

zgody. U wszystkich pacjentów wystąpiły objawy żółtej gorączki, a trzech z nich zmarło [20].

- W 1966 roku **Henry K. Beecher** w swoim artykule „*Ethics and Clinical Research*” opisał 22 przykłady badań z udziałem ludzi, które uznał za nieetyczne. Między innymi badania te dotyczyły: 1) wstrzykiwania pod skórę żywych komórek nowotworowych dwudziestu dwóm przewlekle chorym pacjentom z lekkim upośledzeniem umysłowym w celu zbadania odporności na nowotwory (**The Jewish Chronic Disease Hospital Study**); 2) bezpośredniego zarażania dzieci z niepełnosprawnością intelektualną łagodną postacią wirusowego zapalenia wątroby, aby rozwinąć u nich naturalną odporność i opracować szczepionkę dla innych dzieci (**Willowbrook State School Study**); 3) monitorowania przez 40 lat stanu zdrowia 600 czarnoskórych mężczyzn w celu obserwacji rozwoju kiły w warunkach naturalnych. Uczestnicy nie byli poinformowani, że biorą udział w badaniu naukowym, a chorym na kiłę nie zaproponowano leczenia penicyliną, która była skutecznym lekiem produkowanym na masową skalę już w 1944 roku. Kiedy badania zostały przerwane jesienią 1972 roku okazało się, że spośród 399 badanych mężczyzn z rozpoznaną kiłą, żyło jeszcze 74 uczestników, przy czym 128 zmarło z powodu kiły lub związanych z nią powikłań (**The Tuskegee Syphilis Study**) [20,21,23].
- W latach 1940-1971 uczestnikom badań podawano radioaktywne substancje lub stosowano napromieniowanie całego ciała w celu zbadania wpływu promieniowania na organizm ludzki, na rozwój płodu u kobiet w ciąży, czy też na absorpcję pierwiastków radioaktywnych przez ludzkie tkanki [20].
- Badania prowadzone w obozach koncentracyjnych w czasie II wojny światowej przez nazistowskich lekarzy. W trakcie tych badań więźniowie byli okaleczani, poddawani torturom czy zakażani różnymi chorobami. W wyniku tych okrutnych eksperymentów zginęło około 1750 ludzi, przy czym dokładna ich liczba nie jest znana [20,21].

W historii XXI wieku również można znaleźć badania, które wzbudzają wątpliwości organizacyjne i etyczne. Przykładem może być badanie kliniczne pierwszej fazy nowego przeciwciała monoklonalnego TGN1412. Do udziału w tym badaniu przystąpiło ośmiu zdrowych ochotników i w dniu 13 marca 2006 roku sześciu z nich otrzymało TGN1412, natomiast pozostałym dwóm uczestnikom podano placebo. W ciągu szesnastu godzin od wprowadzenia substancji do organizmu w grupie TGN1412, u wszystkich sześciu ochotników wystąpiły ciężkie i zagrażające życiu zdarzenia niepożądane. Konieczna była hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii, gdzie uczestnicy zostali przewiezieni w stanie krytycznym. Dzięki szybkiej interwencji lekarzy, wszyscy ochotnicy przeżyli [24]. Badanie to zostało później nazwane w mediach „*Elephant Man Drug Trial*” ze względu na pojawienie się u badanych obrzęku twarzy i ciała [25].

1.3.4. Wybrane regulacje i standardy etyczne w zakresie ochrony uczestników eksperymentów medycznych

Elementy etyki lekarskiej zawarte są w Przysiędze Hipokratesa, której jedna z naczelnych zasad brzmi „*Primum non nocere*”, „po pierwsze nie szkodzić”. Część wprowadzonych przez tę przysięgę reguł stanowi trzon wielu kodeksów, np. zasada dobroczynności i nieszkodzenia nakłada obowiązek niesienia pomocy, przynoszenia korzyści pacjentom i zapobiegania krzywdzie [26,27].

Do XX wieku medyczne badania naukowe z udziałem ludzi prowadzone były wyłącznie w oparciu o zasady etyki lekarskiej, a przestrzeganie tych zasad uzależnione było od moralności badaczy przeprowadzających eksperymenty. Dopiero zbrodnicze eksperymenty przeciwko ludzkości prowadzone w czasie II wojny światowej pokazały, że aby chronić prawa i interesy uczestników badań, konieczne jest wprowadzenie regulacji o charakterze uniwersalnym i zasięgu międzynarodowym [14].

Pierwszą próbą ustanowienia zasad etycznych w zakresie prowadzenia badań medycznych z udziałem ludzi, był **Kodeks Norymberski** sformułowany na przełomie lat 1946/47 w Norymberdze w procesie przeciwko nazistowskim lekarzom. Trybunał Norymberski sformułował wówczas dziesięć podstawowych zasad prowadzenia badań eksperymentalnych z udziałem ludzi, które stały się punktem wyjścia dla współczesnych regulacji [14]. Pierwszym wymogiem etycznego prowadzenia eksperymentów medycznych z udziałem ludzi, który został najszerzej opisany w Kodeksie, była dobrowolna zgoda potencjalnego uczestnika na udział w badaniu [28]. Nakaz ten nie był jednak prawnie wiążący i przez długi czas nie był powszechnie stosowany w praktyce badawczej. Reguły przyjęte w Kodeksie Norymberskim z czasem zostały poszerzone i uzupełnione o dodatkowe wymogi w kolejnych dokumentach regulujących zasady prowadzenia eksperymentów medycznych z udziałem ludzi [14].

W czerwcu 1964 roku w Helsinkach Zgromadzenie Ogólne Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (*World Medical Association*) przyjęło jeden z najważniejszych dokumentów międzynarodowych określających etyczne zasady prowadzenia badań medycznych z udziałem ludzi – **Deklarację Helsińską**. Dokument ten był do tej pory zmieniany i uzupełniany dziewięć razy, aby zapewnić jego aktualność i adekwatność [14]. Ostatnia rewizja została przeprowadzona w październiku 2013 roku w Fortalezie [12].

Innym znaczącym dla współczesnej etyki badań w medycynie dokumentem był wymieniony wcześniej **Raport z Belmont** przygotowany przez Narodową Komisję do Spraw Ochrony Uczestników Badań Biomedycznych i Behawioralnych, opublikowany w 1979 r. Raport ten oprócz wymogu świadomej zgody, zawierał także trzy uniwersalne zasady: 1) zasadę szacunku dla osób (*respect for persons*), 2) zasadę dobroczynienia (*beneficence*) oraz 3) zasadę sprawiedliwości (*justice*) [15].

W 1982 roku opublikowano pierwszą wersję **Międzynarodowych wytycznych etycznych dotyczących badań biomedycznych z udziałem ludzi**, które z czasem zostały uaktualnione (ostatnia rewizja nastąpiła w 2016 roku) [29]. Wytyczne te zostały

przygotowane przez Radę Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (*Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS*) we współpracy z Międzynarodową Organizacją Zdrowia (*World Health Organization, WHO*). Wytyczne CIOMS nie mają mocy wiążącej prawnie, jednak wywierają wpływ na praktykę prowadzenia badań biomedycznych z udziałem człowieka; zostały bowiem zaaprobowane przez Komitet Doradczy do spraw Badań Klinicznych WHO [14].

Pierwszym prawnie wiążącym dokumentem z zakresu prawa biomedycznego oraz bioetyki była przyjęta w 1996 roku przez Komitet Ministrów Rady Europy **Konwencja o ochronie praw człowieka i godności istoty ludzkiej wobec zastosowań biologii i medycyny: Konwencja o prawach człowieka i biomedycynie** [30], nazywana także Europejską Konwencją Bioetyczną, Konwencją Biomedyczną lub Konwencją z Oviedo [14]. Konwencja Bioetyczna wraz z dołączonymi do niej protokołami, a zwłaszcza z **Protokołem Dodatkowym do Konwencji o Prawach Człowieka i Biomedycynie dotyczącym Badań Biomedycznych** z 2005 roku [31] stanowią formę umowy międzynarodowej i nakładają obowiązek przestrzegania zawartych w nich postanowień (przy czym dotyczy to wyłącznie państw, które do tej konwencji dobrowolnie przystąpiły) [14].

W Polsce prowadzenie eksperymentów medycznych reguluje rozdział czwarty **Ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty** z dnia 5 grudnia 1996 roku [17], natomiast prowadzenie badań klinicznych produktów leczniczych reguluje ustawa **Prawo farmaceutyczne** z dnia 6 września 2001 roku [32]. Odrębną regulację, która dotyczy badań klinicznych wyrobów medycznych stanowi **Ustawa o wyrobach medycznych** z dnia 20 maja 2010 roku [33]. Innym dokumentem określającym sposób planowania, prowadzenia badania klinicznego, a także wyznaczającym zasady monitorowania i nadzoru nad badaniem klinicznym jest **Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej** [34]. Dodatkowo, lekarze prowadzący badania w medycynie mają obowiązek postępować zgodnie z zasadami zawartymi w Kodeksie Etyki Lekarskiej [35].

Fundamentalne zasady etycznego prowadzenia badań z udziałem ludzi, które można znaleźć w wyżej wymienionych regulacjach, standardach dotyczących rzetelności badawczej czy też w wytycznych etycznych, a które zostały sumarycznie przedstawione w artykule „*What Makes Clinical Research Ethical?*” opublikowanym w 2000 roku na łamach czasopisma JAMA [36], są następujące:

1. **Wartość społeczna lub naukowa** (*social or scientific value*) – każdy eksperyment medyczny powinien przyczynić się do rozwoju wiedzy lub do poprawy zdrowia społeczeństwa.
2. **Rzetelność naukowa** (*scientific validity*) – medyczne badania z udziałem ludzi muszą być zaprojektowane w sposób zapewniający wiarygodne dane, tj.: mieć jasne, uzasadnione cele, odpowiednią wielkość próby, rzetelnie przeprowadzone pomiary oraz analizę statystyczną.

3. **Sprawiedliwy dobór uczestników** (*fair subject selection*) – dobór uczestników powinien być adekwatny do celów prowadzonego badania, a czynniki takie jak status społeczny nie powinny mieć wpływu na dobór grupy badanej. Ponadto, włączenie do badania osób szczególnie narażonych na wykorzystanie (*vulnerable*) powinno mieć uzasadnienie naukowe.
4. **Sprzyjający stosunek korzyści do ryzyka** (*favorable risk-benefit ratio*) – wymóg ten jest spełniony, gdy: a) ryzyko dla uczestników badań jest zminimalizowane; b) spodziewane korzyści są zmaksymalizowane oraz c) możliwe korzyści dla uczestników i społeczeństwa przewyższają lub są proporcjonalne do ryzyka związanego z udziałem w badaniu.
5. **Niezależna ocena** (*independent review*) – wymóg zatwierdzenia projektu badania przez niezależną komisję bioetyczną.
6. **Świadoma zgoda** (*informed consent*) – w każdym eksperymencie medycznym wymagana jest niewymuszona i świadoma zgoda potencjalnego uczestnika.
7. **Szacunek dla uczestników** (*respect for potential and enrolled subjects*) – warunek ten odnosi się między innymi do a) traktowania uczestników badania z szacunkiem, b) zapewnienia uczestnikom prywatności oraz poufności, c) opracowywania strategii informowania uczestników np. o nowych rodzajach ryzyka lub potencjalnych korzyściach związanych z udziałem w badaniu, d) możliwości wycofania się z udziału w eksperymencie w każdym momencie bez poniesienia żadnych konsekwencji [36,37].

Po ogólnym wprowadzeniu do etyki badań naukowych prowadzonych z udziałem ludzi, przejdę do omówienia zagadnień związanych z badaniami klinicznymi, kładąc szczególny nacisk na badania kliniczne produktów leczniczych w onkologii.

2. BADANIA KLINICZNE PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W drugiej części wprowadzenia omówię tematykę związaną z prowadzeniem badań klinicznych: podam definicję oraz cel badania klinicznego, przedstawię podział badań klinicznych na fazy, opiszę najważniejsze zagadnienia związane z chorobami nowotworowymi, omówię specyfikę badań klinicznych prowadzonych w onkologii oraz krótko scharakteryzuję wybrane modele prowadzenia badań klinicznych.

2.1. Definicja oraz cel badania klinicznego

Według definicji zaproponowanej przez WHO, **badanie kliniczne** (*clinical trial*) to rodzaj badania naukowego, w którym testuje się nowe procedury lecznicze i ocenia ich efekty na stan zdrowia ludzi. Do badań klinicznych rekrutowani są ochotnicy, a celem tych badań jest ocena interwencji medycznych, w tym: „leków, komórek i innych produktów biologicznych, procedur chirurgicznych, procedur radiologicznych, wyrobów medycznych, leczenia behawioralnego i opieki zapobiegawczej” [38]. Natomiast słownik amerykańskiego Narodowego Instytutu Nowotworów (*National Cancer Institute*) podaje, że **badanie kliniczne** (*clinical trial* lub *clinical study*) to „rodzaj badania naukowego, w którym sprawdza się, jak nowe metody w medycynie działają u ludzi. W badaniach tych testowane są nowe metody badań przesiewowych, zapobiegania, diagnozowania lub leczenia choroby” [39].

W polskim prawie można wyróżnić definicję badania klinicznego wyrobu medycznego oraz definicję badania klinicznego produktu leczniczego. Zgodnie z treścią art. 2 pkt 4 ustawy o wyrobach medycznych, **badanie kliniczne wyrobu medycznego** to „zaprojektowane i zaplanowane systematyczne badanie prowadzone na ludziach, podjęte w celu weryfikacji bezpieczeństwa lub działania określonego wyrobu medycznego, wyposażenia wyrobu medycznego albo aktywnego wyrobu medycznego do implantacji” [33]. Z kolei, art. 2 pkt 2 ustawy Prawo farmaceutyczne stanowi, iż **badaniem klinicznym produktu leczniczego** jest „każde badanie prowadzone z udziałem ludzi w celu odkrycia lub potwierdzenia klinicznych, farmakologicznych, w tym farmakodynamicznych skutków działania jednego lub wielu badanych produktów leczniczych, lub w celu zidentyfikowania działań niepożądanych jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych, lub śledzenia wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych, mając na względzie ich bezpieczeństwo i skuteczność” [32].

Aby dokładnie określić, jakim rodzajem badań są badania kliniczne produktów leczniczych, posłużę się pojęciami, które zostały wyjaśnione w poprzedniej części wprowadzenia. Badanie kliniczne produktu leczniczego to:

- medyczne badanie naukowe prowadzone z udziałem ludzi;
- badanie interwencyjne (nazywane również badaniem eksperymentalnym);

- eksperyment medyczny (może to być eksperyment badawczy lub eksperyment leczniczy).

Warto jednak podkreślić, że każde badanie kliniczne jest eksperymentem medycznym, lecz nie każdy eksperyment medyczny z udziałem ludzi jest badaniem klinicznym. Na przykład w Polsce większość realizowanych eksperymentów medycznych (nie będących badaniami klinicznymi) stanowią eksperymenty medyczne prowadzone przez lekarzy pracujących w medycznych centrach naukowych lub w szpitalach [40].

2.2. Etapy badań nad nowym lekiem

Badania nad rozwojem nowych leków można podzielić na kilka etapów, zaczynając od badań laboratoryjnych *in vitro*, poprzez badania przedkliniczne na zwierzętach, aż do kilku faz badań klinicznych z udziałem ludzi. Łącznie wszystkie etapy badań trwają około 10 – 13 lat [41], a średni nakład finansowy na rozwój jednego leku (bazując na przykładzie Stanów Zjednoczonych), wynosi od 1,3 do 1,7 miliarda dolarów [42].

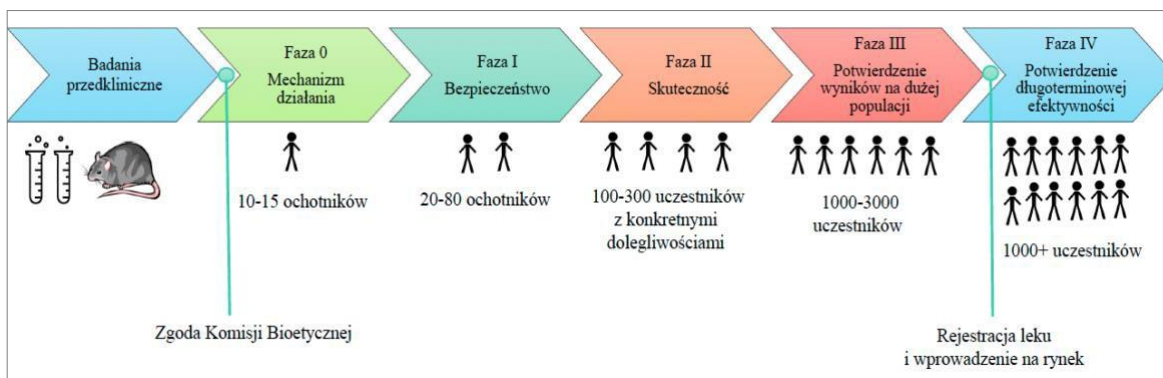
Badania kliniczne dzielimy na kilka faz:

- **Badania kliniczne fazy 0** to wstępne badania prowadzone na małej grupie ochotników, które mają na celu pozyskanie danych farmakokinetycznych (absorpcji, dystrybucji, metabolizmu i wydalania badanej substancji) oraz farmakodynamicznych (oddziaływania leku na organizm). W fazie tej testowane są mikrodawki produktów leczniczych (mniej niż 1/100 dawki terapeutycznej). Na podstawie wyników tej fazy podejmowana jest decyzja, czy warto inwestować w kolejne fazy badań. Faza 0 nie jest obowiązkowym etapem prowadzenia badań klinicznych i często jest pomijana [43].
- W **badaniach klinicznych fazy I** testuje się różne dawki substancji i wstępnie ocenia ich tolerancję, bezpieczeństwo, toksyczność, farmakokinetykę i farmakodynamikę. Zwykle uczestnikami badań fazy I są zdrowi ochotnicy. W wyjątkowych sytuacjach, gdy badana substancja wykazuje dużą toksyczność, taką jak np. leki przeciwnowotworowe, uczestnikami badania są osoby chore. W tej fazie badań uczestniczy zwykle kilkudziesięciu ochotników [40,44].
- **Badanie kliniczne fazy II** jest ważnym etapem rozwoju produktu leczniczego, gdyż po raz pierwszy sprawdzana jest skuteczność oraz bezpieczeństwo danej substancji u osób chorych. Liczba pacjentów uczestniczących w tej fazie badań może sięgać nawet kilkuset osób [44].
- **Badanie kliniczne fazy III** to najdłuższy i najbardziej kosztowny etap, w którym uczestniczy kilkutysięczna grupa pacjentów. Zwykle na tym etapie badań sprawdzana jest skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego w odniesieniu do leku porównawczego (komparatora) o zbliżonym działaniu terapeutycznym. Pacjenci są losowo przydzielani do danej grupy (eksperymentalnej i komparatora) z zastosowaniem podwójnego zaślepienia (ani pacjent, ani zespół prowadzący

badanie nie wiedzą do której grupy należy pacjent) [40]. Pomyślne zakończenie tej fazy badań pozwala na przygotowanie wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego [44].

- **Badanie kliniczne fazy IV** może być prowadzone po rejestracji produktu leczniczego w celu potwierdzenia jego długoterminowej skuteczności, skutków stosowania oraz możliwych interakcji z innymi lekami [40,44].

Typowe etapy badań nad nowym lekiem przedstawia rysunek 1.



Rysunek 1. Etapy badań nad rozwojem nowego leku (opracowanie własne).

Wprowadzenie na rynek farmaceutyczny nowego leku to wieloetapowy proces, który rozpoczyna się od badań laboratoryjnych (*in vitro*, a następnie *in vivo*). W przypadku, gdy rezultaty prac przedklinicznych okażą się obiecujące, możliwe jest przejście do etapu badań klinicznych. Przed rozpoczęciem badania klinicznego każdej z faz (0 – IV) niezbędna jest zgoda Komisji Bioetycznej¹. Dany produkt leczniczy przechodzi przez kolejne etapy badań klinicznych: fazę 0 – w której testuje się głównie mechanizm działania przyszłego leku na niewielkiej grupie ochotników, fazę I – w której oceniane jest bezpieczeństwo leku na większej grupie badanych, fazę II – w której oceniana jest skuteczność danego leku z udziałem chorych uczestników oraz fazę III – w której potwierdza się skuteczność leku na dużej grupie badanych. Po wprowadzeniu leku na rynek farmaceutyczny, możliwa jest kontynuacja badań w fazie IV, aby potwierdzić jego długoterminową efektywność i bezpieczeństwo.

2.3. Ile leków przechodzi przez kolejne fazy badań i jest rejestrowanych?

Z tysięcy nowych obiecujących cząsteczek zidentyfikowanych w laboratorium, wybierane są jedynie te o potencjalnym działaniu terapeutycznym. Z nich, mniej niż 10 jest dalej testowana z udziałem ludzi i średnio tylko jeden zostaje wprowadzony na rynek [41].

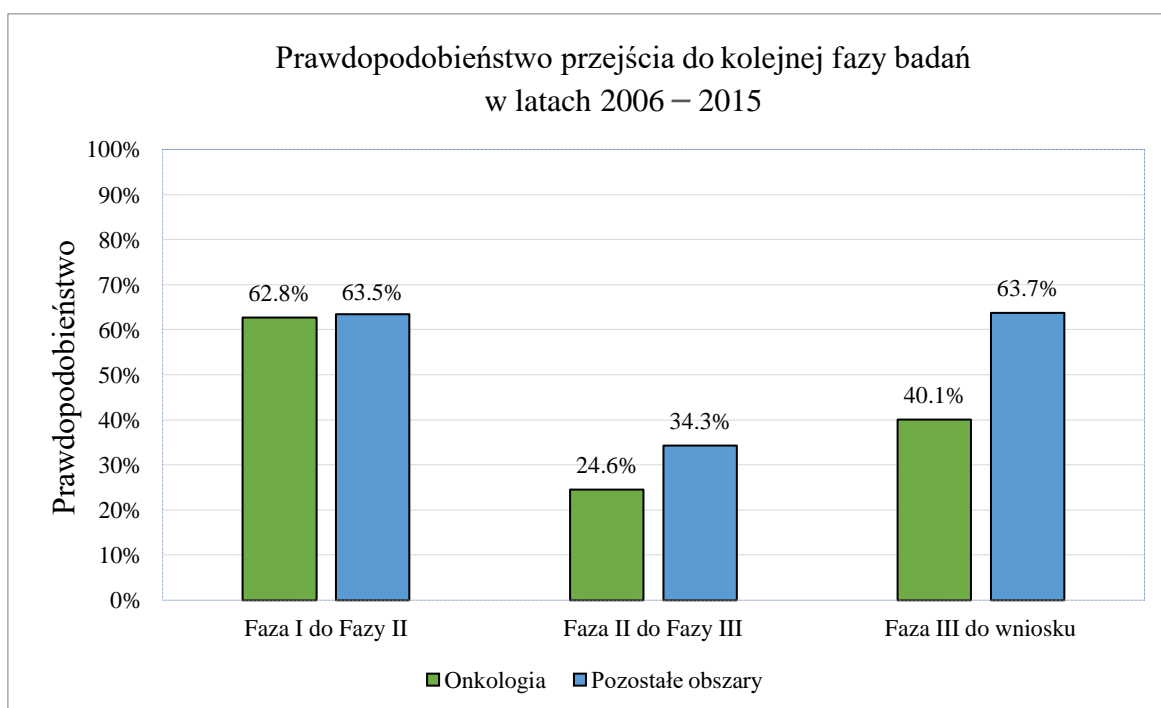
Z raportu o badaniach klinicznych, zestawiającego dane z lat 2006 – 2015 wynika, iż największy odsetek badań przechodzi z fazy I do fazy II (63.2%). Z kolei najmniej badań przechodzi z fazy II do fazy III (30.7%). Zaobserwowano również, że ponad połowa badań klinicznych fazy III (58.1%) kończy się wnioskiem o rejestrację produktu leczniczego [45].

¹ Dla uproszczenia schematu i zachowania jego przejrzystości, wymóg akceptacji projektu badania klinicznego przez Komisję Bioetyczną został zaznaczony na rysunku wyłącznie przed fazą 0.

Analiza danych zebranych w ostatnim dziesięcioleciu (2011 – 2020) wykazała nieco niższe odsetki przejścia do kolejnych faz: 52.0% z fazy I do fazy II, 28.9% z fazy II do fazy III, 57.8% z fazy III do wniosku o dopuszczenie do obrotu [46].

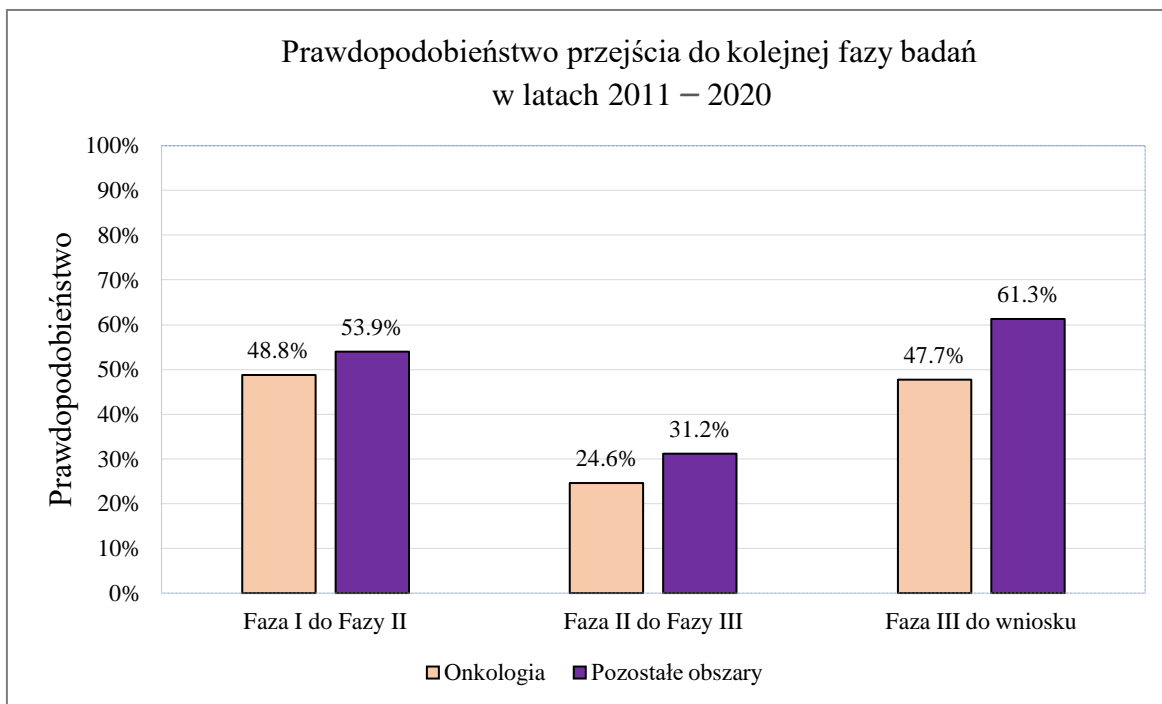
Głównym powodem niskiego wskaźnika sukcesu badań klinicznych fazy II może być fakt, iż w fazie I głównie testowane jest bezpieczeństwo produktu leczniczego, natomiast w fazie II wstępnie sprawdzana jest jego skuteczność w danej jednostce chorobowej. Ponadto, na podstawie wyników fazy II podejmowana jest decyzja, czy warto inwestować w kosztowne badania fazy III [45,46].

Analizy danych z lat 2006 – 2015 oraz 2011 – 2020 pokazały, że przejście produktu leczniczego z jednej fazy do kolejnej, zależy w dużej mierze od obszaru terapeutycznego [45,46]. Na rysunku 2 oraz 3 zostały przedstawione odsetki badań, które przeszły do kolejnych faz w podziale na badania prowadzone w onkologii oraz na badania prowadzone w pozostałych obszarach terapeutycznych z wyłączeniem onkologii.



Rysunek 2. Prawdopodobieństwo przejścia do kolejnej fazy badania klinicznego na podstawie danych zebranych w latach 2006 – 2015 w podziale na badania prowadzone w onkologii oraz na badania prowadzone w pozostałych obszarach terapeutycznych z wyłączeniem onkologii.

Prawdopodobieństwo przejścia do kolejnej fazy w przypadku badań onkologicznych wynosiło kolejno: z fazy I do fazy II – 62.8%, z fazy II do fazy III – 24.6%, z fazy III do złożenia wniosku o rejestrację produktu leczniczego – 40.1%. Prawdopodobieństwo przejścia do kolejnej fazy w przypadku badań prowadzonych w pozostałych obszarach terapeutycznych poza onkologią wynosiło: z fazy I do fazy II – 63.5%, z fazy II do fazy III – 34.3%, z fazy III do złożenia wniosku o rejestrację produktu leczniczego – 63.7% [45].



Rysunek 3. Prawdopodobieństwo przejścia do kolejnej fazy badania klinicznego na podstawie danych zebranych w latach 2011 – 2020 w podziale na badania prowadzone w onkologii oraz na badania prowadzone w pozostałych obszarach terapeutycznych z wyłączeniem onkologii.

Prawdopodobieństwo przejścia do kolejnej fazy w przypadku badań onkologicznych wynosiło kolejno: z fazy I do fazy II – 48.8%, z fazy II do fazy III – 24.6%, z fazy III do złożenia wniosku o rejestrację produktu leczniczego – 47.7%. Prawdopodobieństwo przejścia do kolejnej fazy w przypadku badań prowadzonych w pozostałych obszarach terapeutycznych poza onkologią wynosiło: z fazy I do fazy II – 53.9%, z fazy II do fazy III – 31.2%, z fazy III do złożenia wniosku o rejestrację produktu leczniczego – 61.3% [46].

Porównując dane pokazane na rysunkach 2 oraz 3 można stwierdzić, iż w ostatnim dziesięcioleciu prawdopodobieństwo przejścia z fazy I do fazy II w przypadku badań onkologicznych było niższe o 14.0% niż w latach 2006 – 2015, prawdopodobieństwo przejścia z fazy I do fazy II nie uległo zmianie na przestrzeni lat, a prawdopodobieństwo przejścia z fazy II do fazy III wzrosło o 7.6%. Znając już odsetki badań klinicznych, które przeszły kolejne fazy badań, przejdę do umówienia sukcesu rejestracyjnego produktów leczniczych.

Z danych zebranych w latach 2006 – 2015 wynika, iż ponad 90% wszystkich produktów leczniczych, które weszły do pierwszej fazy badań, nie zostało zatwierdzonych przez agencje regulacyjne. Łączny wskaźnik sukcesu rejestracyjnego wyniósł bowiem 9.6%. Wskaźnik ten różnił się w zależności od obszaru terapeutycznego. Najwyższy odsetek zarejestrowanych leków zaobserwowano dla hematologii (26.1%), a najniższy dla onkologii (5.1%) [45]. W kolejnej analizie danych z lat 2011 – 2020, ogólny wskaźnik sukcesu rejestracyjnego wyniósł 7.9%. W porównaniu do poprzednich danych, w dziedzinie onkologii nastąpił nieznaczny wzrost sukcesu rejestracyjnego (5.3%), jednak wciąż należał on do najniższych, zaraz po urologii (3.6%) i chorobach sercowo - naczyniowych (4.8%) [46]. Na podstawie tych danych można stwierdzić, iż około **95%** testowanych produktów

lecznicych w badaniach klinicznych faz I – III w onkologii, nie kończy się sukcesem rejestracyjnym.

Zanim przejdę do badań klinicznych prowadzonych w onkologii, krótko opiszę najważniejsze zagadnienia związane z chorobami nowotworowymi: klasyfikację chorób nowotworowych, przyczyny powstawania nowotworów, aktualne wskaźniki epidemiologiczne oraz wybrane rodzaje leczenia.

2.4. Choroby nowotworowe – podział, przyczyny powstawania, wybrane metody leczenia i wskaźniki epidemiologiczne

Nowotwory to liczna grupa chorób wywołanych zaburzeniami w rozwoju komórek organizmu. Komórki nowotworowe dzielą się w sposób niekontrolowany, atakują sąsiednie tkanki, a na zaawansowanym etapie choroby nowotworowej – przenoszone są przez układ krwionośny i limfatyczny na inne narządy (tzw. przerzuty) [47].

Wyróżnia się dwa typy nowotworów: łagodne i złośliwe. Nowotwory łagodne rozwijają się powoli i nie wykazują skłonności do tworzenia przerzutów, zaś nowotwory złośliwe charakteryzują się szybkim, niekontrolowanym wzrostem i mogą tworzyć przerzuty [48]. To właśnie przerzuty są główną przyczyną zgonu osób chorych na nowotwory [47].

Inny ważny podział nowotworów to rozróżnienie oparte na rodzaju tkanki, z jakiej wywodzi się nowotwór, np. białaczka to nowotwór powstały z tkanki krwiotwórczej [49]. Szczegółowa klasyfikacja chorób onkologicznych wraz ze sposobami ich zapisu oraz kodowania znajduje się w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób dla Onkologii [50].

Nazwy nowotworów pochodzą z nazw narządów, w których występują nowotwory, np. nowotwór płuc. Szczególnym rodzajem nowotworu jest tzw. rak, stanowiący grupę nowotworów złośliwych wywodzących się z tkanki nabłonkowej, np. rak płuc, rak przełyku czy rak żołądka [48].

Przyczynami powstawania nowotworów są mutacje (zmiany w obrębie materiału genetycznego komórki). Zmiany te są wynikiem interakcji pomiędzy czynnikami genetycznymi danej osoby z różnymi czynnikami zewnętrznymi, takimi jak czynniki fizyczne (np. promieniowanie ultrafioletowe), substancje chemiczne (np. azbest) czy też czynniki biologiczne (np. infekcje) [47].

Obecnie choroby nowotworowe są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. Według WHO w 2020 roku na nowotwory zmarło niemal 10 milionów ludzi [47]. Dla porównania, liczba ta dwukrotnie przewyższa liczbę wszystkich zgonów spowodowanych chorobą COVID-19 (ponad 4.8 mln zgonów²) [51]. Szacuje się również, że liczba zgonów z powodu nowotworów będzie stale rosła: niemal 13 mln w 2030 roku i ponad 16 mln

² Dane na dzień 06.10.2021 r.

w 2040 roku. W Polsce w 2020 roku odnotowano 119 tys. zgonów z powodu nowotworów [52].

Dostępnych jest wiele metod leczenia nowotworów. Poniżej wymienię kilka najbardziej popularnych rodzajów terapii przeciwnowotworowych:

- Chemioterapia – leczenie, które ma na celu zatrzymanie lub spowolnienie wzrostu komórek nowotworowych; może być stosowane oddzielnie lub w połączeniu z innymi metodami leczenia, np. z radioterapią [53].
- Radioterapia – leczenie, które wykorzystuje wysokie dawki promieniowania do zabijania komórek nowotworowych i zmniejszania guzów. Promieniowanie może pochodzić z urządzenia znajdującego się poza organizmem lub może je emitować materiał radioaktywny umieszczony w organizmie w pobliżu komórek nowotworowych [54].
- Terapia celowana – leczenie, w którym stosuje się leki lub inne substancje do rozpoznawania i atakowania komórek nowotworowych. Do terapii celowanych zaliczamy leki małowcząsteczkowe oraz przeciwciała monoklonalne. Leki małowcząsteczkowe wnikają bezpośrednio do komórek nowotworowych natomiast przeciwciała monoklonalne, między innymi, mogą hamować wzrost komórek nowotworowych lub powodować ich samozniszczenie [55].
- Immunoterapia – leczenie, w którym wykorzystuje się substancje wspomagające układ odpornościowy do walki z chorobą nowotworową [56].

Inne powszechnie stosowane metody leczenia nowotworów obejmują: zabieg chirurgiczny, terapię hormonalną lub przeszczep komórek macierzystych [57]. Podstawowym zaś celem stosowania tych terapii jest wyleczenie lub znaczne przedłużenie życia osoby chorej. Ważną kwestią podczas zmagania pacjenta z chorobą nowotworową jest także poprawa jakości jego życia, którą można osiągnąć poprzez dbanie o jego fizyczne i psychiczne samopoczucie oraz zapewniając mu wsparcie psychospołeczne [47].

Niektóre rodzaje nowotworów, jeżeli zostaną wcześnie wykryte i leczone zgodnie z najlepszymi praktykami, mają wysokie wskaźniki wyleczeń oraz wysokie wskaźniki przeżycia [47]. Na przykład ogólny pięcioletni wskaźnik przeżycia w przypadku raka pęcherza moczowego wynosi 78%. Oznacza to, że spośród wszystkich chorych z rakiem pęcherza, 78 ze 100 pacjentów żyje pięć lat po postawieniu diagnozy [58].

Jeżeli wszystkie standardowe metody leczenia zawiodły, dany pacjent z chorobą nowotworową może kwalifikować się do udziału w badaniu klinicznym nowego produktu leczniczego.

2.5. Badania kliniczne w onkologii

2.5.1. Ogólna charakterystyka onkologicznych badań klinicznych faz I – III

Badania kliniczne przeciwnowotworowych produktów leczniczych są prowadzone z udziałem chorych uczestników już od fazy I z dwóch głównych powodów. Po pierwsze, substancje przeciwnowotworowe wykazują dużą toksyczość, która nie jest akceptowalna dla osób zdrowych. Po drugie, aktywność farmakologiczna testowanych substancji może się znacznie różnić pomiędzy zdrowymi, a chorymi na nowotwory uczestnikami badań. W związku z tym w badaniach klinicznych prowadzonych w onkologii produkty lecznicze od początku są podawane pacjentom, aby uzyskać wiedzę na temat dawkowania i bezpieczeństwa w tej szczególnej grupie chorych [59].

Głównym celem onkologicznych badań klinicznych fazy I jest sprawdzenie bezpieczeństwa stosowania danego produktu leczniczego oraz ustalenie zalecanej dawki do dalszych badań. Klasycznym schematem, w celu ustalenia zalecanej dawki jest model „3+3”, w którym trzech pacjentów otrzymuje początkową dawkę testowanego leku, aby sprawdzić bezpieczeństwo jej stosowania. Z zachowaniem odpowiedniego odstępu czasowego dawka jest zwiększana i podawana trzem kolejnym pacjentom. Schemat ten może być powielany kilkakrotnie aż do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki (*maximum tolerated dose*), która jest najwyższą dawką wywołującą dopuszczalne efekty uboczne lub do osiągnięcia maksymalnej możliwej do podania dawki (*maximum administered dose*), która nie jest ustalana w oparciu o toksyczość ograniczającą dawkę (*dose limiting toxicity*) [59,60]. Model stopniowego zwiększania dawki „3+3” ma pewne ograniczenia. Poniżej wymienię kilka z nich:

- Zdecydowana większość pacjentów otrzymuje dawki, które nie wykazują działania terapeutycznego.
- Proces stopniowego zwiększania dawki aż do ustalenia dawki maksymalnej, może być bardzo powolny i zależy od liczby testowanych dawek.
- Z uwagi na fakt, iż niewielu pacjentów otrzymuje dawkę maksymalną, istnieje znaczna niepewność co do ustalenia zalecanej dawki do dalszych badań. Jeżeli ustalona dawka będzie zbyt niska, nie wykaże ona żadnej skuteczności w badaniach fazy II. Jeżeli zaś ustalona dawka będzie zbyt wysoka, może narazić pacjentów na niedopuszczalny poziom ryzyka w badaniach fazy II [59].

W celu dokładniejszego ustalenia zalecanej dawki do fazy II oraz pozyskania nowych informacji o produkcie leczniczym, możliwe jest rozszerzenie fazy I o dodatkową grupę uczestników nazywaną *dose expansion cohort* [61,62].

W onkologicznych badaniach klinicznych fazy II głównym celem jest ocena wstępnej aktywności substancji przeciwnowotworowej oraz ustalenie, czy warto kontynuować prace nad lekiem w fazie III. Ponadto, dalszej ewaluacji podlega bezpieczeństwo oraz toksyczość produktu leczniczego [63].

W fazie III badań klinicznych porównywana jest skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania nowego produktu leczniczego względem standardowego leczenia. Pacjenci są zwykle przydzielani do grupy eksperymentalnej lub grupy kontrolnej z zastosowaniem podwójnego zaślepienia oraz losowego przydziału – tzw. randomizacji [59,53]. Procedura randomizacji jest jedną z najbardziej wiarygodnych metod badawczych stosowanych w medycynie. Pozwala ona bowiem na uzyskanie grup o porównywalnych cechach i umożliwia sprawdzenie istotnych różnic pomiędzy grupami, w których testowano odmienne interwencje [64]. Randomizowane badania kliniczne (*randomized controlled trials*) są tzw. złotym standardem prowadzenia badań w biomedycynie [65].

2.5.2. Punkty końcowe w onkologicznych badaniach klinicznych

Mierzalne zmiany w stanie zdrowia uczestników badań klinicznych określane są mianem punktów końcowych (*endpoints*), które mogą być zarówno pozytywne (np. wydłużenie i poprawa jakości życia), jak i negatywne (np. zgon pacjenta) [66]. Punkty końcowe można podzielić na tzw. pierwszorzędne punkty końcowe (*primary endpoints*) oraz na drugorzędne punkty końcowe (*secondary endpoints*). Te pierwsze odnoszą się do głównego pytania badawczego w badaniu klinicznym. Na przykład na ich podstawie można stwierdzić czy terapia eksperymentalna jest bardziej skuteczna dla uczestników badania niż standardowe leczenie. Drugorzędne punkty końcowe służą odpowiedzi na inne istotne pytania badawcze zadane w badaniu klinicznym [67].

Innym podziałem punktów końcowych jest rozróżnienie na klinicznie istotne punkty końcowe oraz na zastępcze punkty końcowe – tzw. surogaty (*surrogate endpoints*) [68]. W onkologii klinicznie istotne punkty końcowe to przeżycie całkowite (*overall survival, OS*) oraz jakość życia (*quality of life*), które nazywane są często pacjentocentrycznymi punktami końcowymi (*patient-centered endpoints*) [68,69]. Zastępcze punkty końcowe to zdarzenia lub wyniki badań laboratoryjnych czy też obrazowych, które mają stanowić predyktory istotnych klinicznie zdarzeń [66]. Na ich podstawie można stwierdzić, czy dane leczenie eksperymentalne działa w krótszym terminie. Nie zawsze jednak są one wiarygodnymi wskaźnikami dotyczącymi skuteczności danego leczenia [68,70-72]. Przykładem zastępczego punktu końcowego może być zmniejszenie guza nowotworowego.

Poniżej przedstawię i krótko scharakteryzuję punkty końcowe, które występują najczęściej w badaniach klinicznych prowadzonych w onkologii:

- **Przeżycie całkowite** – klinicznie istotny punkt końcowy definiowany jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta. Jest on obiektywny i łatwo mierzalny. Wymaga jednak dużej grupy badanych oraz długiego czasu obserwacji [66,67,69].
- **Jakość życia** – klinicznie istotny punkt końcowy, który odnosi się do jakości życia pacjentów. Jest on subiektywny, gdyż leczenie oceniane jest z perspektywy pacjenta. Ocena jakości życia zależy od czasu obserwacji i może nie być bezpośrednio związana z danym leczeniem [67,69].

- **Przeżycie wolne od progresji** (*progression-free survival, PFS*) – zastępczy punkt końcowy definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu pacjenta [66,67]. Do oceny PFS wymagana jest mniejsza liczba pacjentów i krótszy czas obserwacji niż w przypadku OS. Jednak ocena PFS jest mniej obiektywna niż ocena OS, gdyż niekiedy trudno stwierdzić progresję choroby (np. wysięki nowotworowe w jamach ciała lub inne zmiany niemierzalne). Ponadto, zdiagnozowanie progresji choroby nowotworowej uzależnione jest od częstotliwości wykonywania badań kontrolnych [66].
- **Obiektywna odpowiedź** (*objective response rate, ORR*) – zastępczy punkt końcowy definiowany jako odsetek pacjentów, którzy całkowicie lub częściowo odpowiedzieli na dane leczenie. Przy czym odpowiedź całkowita (*complete response*) oznacza brak wykrywalnych oznak choroby nowotworowej [67]. Natomiast odpowiedź częściowa (*partial response*) w przypadku zmian mierzalnych, oznacza zmniejszenie sumy wymiarów nowotworu przynajmniej o 30% w porównaniu do badania wyjściowego [73]. ORR jest punktem końcowym bezpośrednio związanym ze stosowanym leczeniem i może być oceniany w krótszym terminie niż OS. Zależy on jednak od czasu obserwacji, a zmniejszenie rozmiaru guza nowotworowego nie musi wcale oznaczać, że pacjent będzie dłużej żył [66,67].

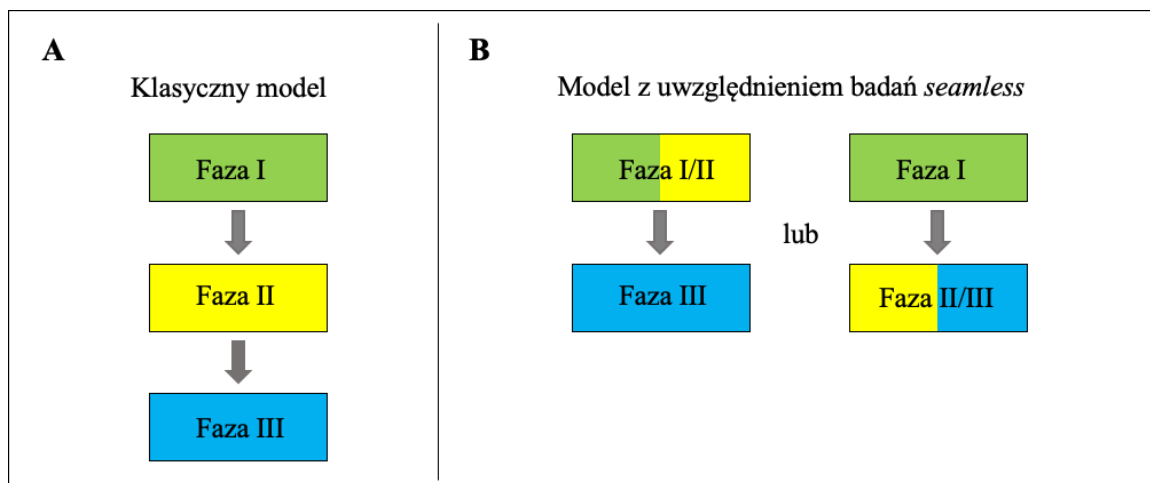
Dodatkowo w badaniach klinicznych w onkologii można poddawać ocenie m.in.: czas do wystąpienia progresji (*time to progression*), czas do niepowodzenia leczenia (*time to treatment failure*), przeżycie wolne od choroby (*disease free survival*), czas trwania odpowiedzi (*duration of response*) czy też kontrolę choroby (*disease control rate*) [66,67,69].

2.5.3. Wybrane modele prowadzenia badań klinicznych w onkologii

Szybsze testowanie nowych produktów leczniczych możliwe jest poprzez zastosowanie specjalnych metod prowadzenia badań klinicznych. Jedną z takich metod jest randomizacja adaptacyjna, która różni się od randomizacji prostej tym, że przydział do konkretnej grupy pacjentów nie jest całkowicie losowy, ale oparty o wyniki analizy okresowej. Analiza okresowa przeprowadzana jest w wyznaczonym momencie w trakcie badania klinicznego i jeśli okaże się, że w jednej grupie pacjentów leczenie daje lepsze rezultaty niż w grupie porównawczej, to kolejni pacjenci są przydzielani do grupy z lepszą terapią. Dzięki adaptacyjnym badaniom klinicznym możliwa jest szybka identyfikacja nieskutecznych interwencji oraz wczesna alokacja środków w inne obiecujące produkty lecznicze [74].

Klasyczny proces rozwoju nowego produktu leczniczego przebiega najczęściej przez trzy następujące po sobie fazy badań klinicznych: fazę I, fazę II i fazę III (rysunek 4A). W celu przyspieszenia tego procesu możliwe jest połączenie komponentów kilku faz

w jednym badaniu klinicznym. Badania fazy I/II lub fazy II/III nazywane są *seamless clinical trials* (rysunek 4B) [75].



Rysunek 4. Zestawienie klasycznego procesu rozwoju nowego leku z procesem uwzględniającym badania kliniczne typu *seamless* (opracowanie własne).

Rysunek 4A pokazuje tradycyjne etapy prac nad rozwojem nowego leku: od badania klinicznego fazy I, przez badanie kliniczne fazy II, aż po badanie kliniczne fazy III. Rysunek 4B przedstawia przyspieszony proces rozwoju nowego leku, w którym dwie fazy (faza I/II lub faza II/III) zostały połączone w jednym badaniu klinicznym (tzw. *seamless trial*).

Innym innowacyjnym rozwiązaniem metodologicznym jest jednoczesne prowadzenie kilku podrzędnych badań klinicznych (*sub-trials*) w ramach jednego nadrzędnego badania klinicznego (*master protocol*) [76]. Badania *master protocols* są często prowadzone w dziedzinie onkologii, a zwłaszcza w tzw. onkologii precyzyjnej.

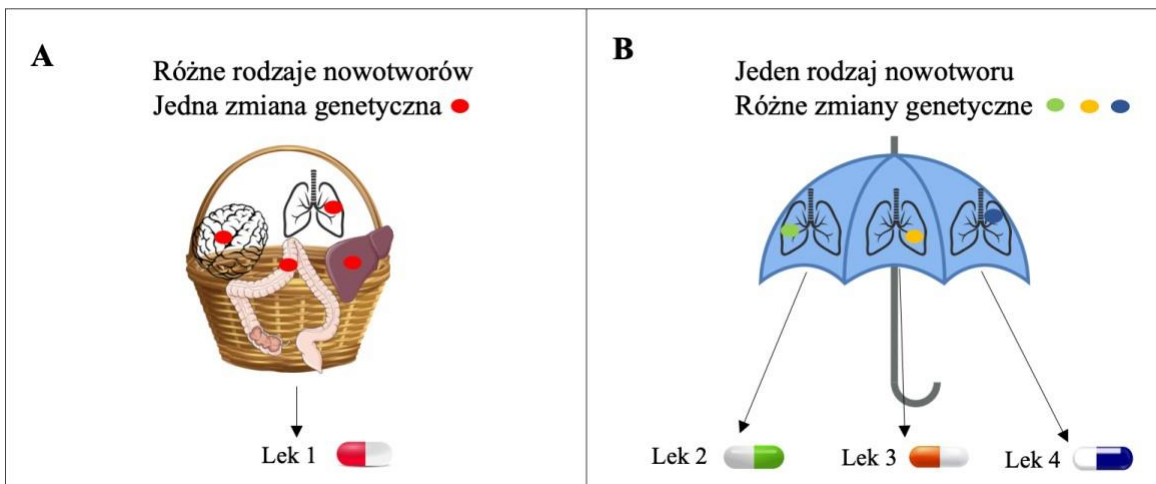
Onkologia precyzyjna to nowe podejście w leczeniu nowotworów, polegające na dostosowywaniu właściwej terapii do indywidualnych cech danego pacjenta w celu zwiększenia prawdopodobieństwa sukcesu stosowanej terapii oraz zmniejszenia negatywnego oddziaływania leku na organizm chorego. Testowane terapie w badaniach klinicznych w onkologii precyzyjnej są celowane molekularnie i mają trafiać w określoną zmianę genetyczną, która jest główną przyczyną rozwoju choroby nowotworowej [77,78].

W obrębie *master protocols* w onkologii możemy wyróżnić dwa główne rodzaje badań: badania typu *basket* oraz badania typu *umbrella* [78].

Do badań klinicznych *basket* rekrutowani są pacjenci z różnymi rodzajami nowotworów (np. z rakiem płuc, rakiem wątroby oraz rakiem jelita grubego), u których zdiagnozowano tę samą zmianę genetyczną (rysunek 5A). W grupie pacjentów z określoną zmianą testowana jest zazwyczaj jedna terapia eksperymentalna [79].

Uczestnicy badań *umbrella* to pacjenci z jednym rodzajem nowotworu (np. z rakiem płuc), u których zidentyfikowano różne zmiany genetyczne w obrębie nowotworu. W przeciwieństwie do tradycyjnych badań klinicznych, w których testowana jest tylko jedna terapia eksperymentalna, w badaniach *umbrella* testowanych jest jednocześnie kilka

produktów leczniczych dopasowanych do określonych zmian w nowotworze (rysunek 5B) [79].



Rysunek 5. Dwa główne rodzaje badań typu *master protocols*: badanie *basket* oraz badanie *umbrella* (opracowanie własne).

Rysunek 5A przedstawia badanie kliniczne typu *basket*, w którym uczestniczą pacjenci z różnymi rodzajami nowotworów, ale zdiagnozowano u nich tę samą mutację w obrębie nowotworu. Zwykle do określonej zmiany genetycznej testowane jest jedno leczenie eksperymentalne. Rysunek 5B ilustruje badanie kliniczne typu *umbrella*, do którego rekrutowani są pacjenci z jednym rodzajem nowotworu, u których wykryto różne zmiany genetyczne w obrębie nowotworu. Do każdej z tych zmian dostosowywane jest odmienne leczenie.

Przedstawione przeze mnie wybrane metody i modele prowadzenia badań, tj. stosowanie randomizacji adaptacyjnej, badania typu *seamless* a także badania typu *master protocols* mają na celu przyspieszenie prac badawczych nad nowymi produktami leczniczymi. Ponadto niektórzy badacze twierdzą, że prowadzenie badań klinicznych w oparciu o te rozwiązania metodologiczne, ogranicza ryzyko udziału w badaniu oraz przysparza większych korzyści dla uczestników i społeczeństwa w porównaniu do standardowych metod prowadzenia badań klinicznych [80,81]. Inni badacze uważają, że wręcz przeciwnie – przyspieszanie prac badawczych nad nowymi lekami może zwiększać ryzyko zwłaszcza w początkowych etapach badań klinicznych i zmniejszać prawdopodobieństwo uzyskania korzyści dla zdrowia uczestników tych badań [75,82].

3. RYZYKO I KORZYŚĆ W BADANIACH KLINICZNYCH

W realizację badań klinicznych produktów leczniczych zaangażowane są różne podmioty, takie jak: komisje bioetyczne opiniujące projekty badań, sponsorzy badań klinicznych, uczestnicy, badacze, personel medyczny, ośrodki, w których realizowane są badania czy też firmy sprawujące nadzór nad badaniami [83,84]. Dla każdego z wymienionych podmiotów, prowadzenie badań klinicznych może wiązać się z odmiennymi zagrożeniami i korzyściami. Na przykład dla uczestników badań klinicznych w onkologii zagrożeniem może być wystąpienie poważnych, zagrażających życiu lub prowadzących do śmierci działań niepożądanych wynikających z zastosowanej terapii przeciwnowotworowej. Korzyścią natomiast może być poprawa jakości życia, wydłużenie życia lub całkowite wyleczenie. Z kolei zagrożeniem dla sponsorów jest na przykład niewłaściwe zaplanowanie badania klinicznego, które uniemożliwia realizację badania [84].

Pomimo, że niemal wszystkie podmioty zaangażowane w prowadzenie badań klinicznych są narażone na ryzyko, międzynarodowe wytyczne etyczne i przepisy prawa skupiają się przede wszystkim na zagrożeniach, na jakie są narażeni uczestnicy eksperymentów medycznych [84]. Jedną z przyczyn jest fakt, iż większość dokumentów regulujących badania biomedyczne powstała w odpowiedzi na nieetyczne eksperymenty z udziałem ludzi, które prowadzone były z całkowitym pogwałceniem podstawowych praw uczestników. Z tego względu dokumenty regulujące badania naukowe z udziałem ludzi mają na celu między innymi zapewnienie ochrony praw i interesów uczestników tych badań [85].

W niniejszej części wprowadzenia omówię wybrane zagadnienia związane z ryzykiem i potencjalnymi korzyściami dla uczestników badań klinicznych oraz dla społeczeństwa, przedstawię standard minimalnego ryzyka oraz zasadę proporcjonalności ryzyka i korzyści.

3.1. Ryzyko – definicja, rodzaje, przykłady

Termin „ryzyko” oznacza możliwość wystąpienia szkody i odnosi się zarówno do szansy (prawdopodobieństwa) jej wystąpienia, jak i do jej wagi (wielkości) [15,83]. Rozmiar szkody oraz prawdopodobieństwo jej wystąpienia mierzone jest przy pomocy pięciostopniowych skali. W celu określenia rozmiaru szkody stosuje się następujące określenia: zagrożenie małe, umiarkowane, znaczące, poważne, katastrofalne. Natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia szkody oznacza się jako: wątpliwe, mało prawdopodobne, prawdopodobne, możliwe lub pewne [83].

Udział w badaniu klinicznym może wiązać się z doznaniem różnych szkód. Zaliczamy do nich m.in.: szkody fizyczne, szkody dotyczące psychiki, szkody w sferze stosunków społecznych, szkody prawne, szkody materialne oraz szkody dotyczące naruszenia prywatności [83-85]. Rodzaje szkód, jakich mogą doświadczyć uczestnicy badań klinicznych wraz z przykładami, zawarłam w tabeli 1.

Tabela 1. Rodzaje i przykłady szkód, na jakie narażeni są uczestnicy badań klinicznych [83-85].

Rodzaj szkody	Przykłady
Szkoda fizyczna	Trwały lub przemijający uszczerbek na zdrowiu.
Szkoda dotycząca psychiki	Doświadczenie negatywnych emocji takich jak strach, wstyd, poczucie winy, upokorzenie, śmieszność.
Szkoda w sferze stosunków społecznych	Dyskryminacja, stygmatyzacja.
Szkoda prawna	Ujawnienie informacji, które mogą stanowić podstawę odpowiedzialności karnej lub cywilnej.
Szkoda materialna	Utrata pracy, konieczność pokrycia kosztów związanych z udziałem w badaniu.
Szkoda dotycząca naruszenia prywatności	Ujawnienie danych osobowych.

Ryzyko udziału w badaniach klinicznych prowadzonych w onkologii wiąże się najczęściej z bardzo wysoką toksycznością testowanych terapii przeciwnowotworowych i wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych zwykle mierzony jest w skali od 1 do 5 zdefiniowanej w *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* [86]. Działania niepożądane stopnia 1 określa się jako łagodne, stopnia 2 jako umiarkowane, stopnia 3 jako ostre, 4 stopnia jako zagrażające życiu, zaś stopień 5 oznacza śmierć [86]. Warto również podkreślić, że jeden pacjent w trakcie badania może doświadczyć kilku działań niepożądanych o różnym stopniu.

Realizacja badań klinicznych wiąże się również z wieloma obciążeniami dla uczestników badań klinicznych oraz dodatkowymi procedurami diagnostyczno-monitorującymi. Są to np. pobieranie próbek krwi do dalszych badań naukowych, dodatkowe skany czy biopsje, które mogą być niezbędne do celów naukowych, ale niekoniecznie prowadzą do poprawy zdrowia i samopoczucia pacjentów onkologicznych [87].

Inne rodzaje zagrożeń w badaniach klinicznych dotyczą zjawisk, które mogą wystąpić podczas przeprowadzania procesu uzyskania świadomej zgody. Jednym z klasycznych problemów w etyce badań naukowych jest tzw. złudzenie terapeutyczne (*therapeutic misconception*), które można zdefiniować jako przekonanie, że celem badania klinicznego nie jest rozwój wiedzy naukowej, lecz przysporzenie bezpośrednich korzyści osobom biorącym w nich udział [88,89]. Złudzenie terapeutyczne dotyczy nie tylko uczestników badań klinicznych, ale także innych podmiotów zaangażowanych w prowadzenie badań. Na przykład lekarze-badacze, którzy chcą działać w najlepiej pojętym interesie swoich pacjentów, mogą ulegać takiemu złudzeniu [90].

Inną formą złudzenia jest tzw. przeszacowanie terapeutyczne (*therapeutic misestimation*) [89]. Osoba, która ulega temu złudzeniu, przecenia możliwe korzyści

związane z udziałem w badaniu klinicznym oraz bagatelizuje zagrożenia [89,91]. Na przykład uczestnik badania może zawyżać potencjalne korzyści udziału w badaniu, gdyż nie rozumie procesu randomizacji oraz tego, że może zostać przydzielony do grupy otrzymującej placebo [92].

3.2. Korzyść – definicja, rodzaje, przykłady

Etycznym uzasadnieniem dopuszczalności narażania uczestników badań na ryzyko jest nadzieja na osiągnięcie pewnych korzyści [85]. Termin „korzyść” w kontekście badań naukowych oznacza zazwyczaj coś, co posiada pozytywną wartość związaną ze zdrowiem lub dobrostanem [15]. Warto jednak przypomnieć, że podstawowym celem badań klinicznych nie jest przysporzenie bezpośrednich korzyści uczestnikom, lecz pozyskanie wartościowych danych, które przyczynią się do rozwoju wiedzy [85]. Nawet gdy badanie kliniczne fazy III nie zakończy się rejestracją nowego produktu leczniczego, to wyniki tego badania mają wpływ na prowadzenie podobnych badań w innych ośrodkach, projektowanie przyszłych badań oraz na podejmowanie decyzji w medycynie [93,94].

W badaniach klinicznych możemy wyróżnić trzy główne rodzaje korzyści [95]:

1. **Korzyść oczekiwana** (*aspirational benefit*) – korzyść dla ogółu społeczeństwa oraz dla przyszłych pacjentów, płynąca z prowadzenia badania klinicznego (tabela 2). W wytycznych CIOMS tak rozumiana korzyść została opisana jako wartość społeczna lub naukowa [29].
2. **Bezpośrednią korzyść dla uczestników badania** (*direct benefit*) – korzyść zdrowotna wynikająca z zastosowanego w badaniu klinicznym leczenia. Uczestnicy badania mają dostęp do eksperymentalnej terapii, która może wydłużyć ich życie, a nawet doprowadzić do całkowitego wyleczenia.
3. **Korzyści pośrednie** (*indirect benefits*) nazywane również **korzyściami towarzyszącymi** (*collateral benefits*) – odnoszą się one do dodatkowych korzyści udziału w badaniu, np. satysfakcji z uczestnictwa w badaniu, wykonania dodatkowych badań diagnostycznych czy też do stałej opieki wykwalifikowanego personelu medycznego [95,96].

Tabela 2. Rodzaje i przykłady potencjalnych korzyści dla uczestników badań klinicznych oraz dla społeczeństwa [95].

Rodzaj korzyści	Przykłady
Korzyść oczekiwana (<i>aspirational benefit</i>)	Korzyść dla społeczeństwa i przyszłych pacjentów, jaka powstaje dzięki wynikom badania.
Bezpośrednia korzyść dla uczestników (<i>direct benefit</i>)	Korzyść zdrowotna dla uczestnika badania, wynikająca z otrzymywania danej interwencji.
Korzyść towarzysząca (<i>collateral benefit</i>)	Bezpłatne badania dodatkowe i opieka lekarska, osobista satysfakcja wynikająca z udziału w badaniu.

W celu dokonania rzetelnej oceny potencjalnych korzyści w badaniu klinicznym, należy zwrócić uwagę na trzy wymiary korzyści:

1. **charakter** (*nature*) – czyli, jakie są rodzaje spodziewanych korzyści;
2. **znaczenie** (wielkość i czas trwania) – czyli, jak duże są spodziewane korzyści i jaki jest przewidywany czas ich trwania;
3. **prawdopodobieństwo osiągnięcia korzyści** – np. określenie jakie jest prawdopodobieństwo, że uczestnik badania osiągnie bezpośrednią korzyść [95].

Oceny profilu ryzyka i potencjalnych korzyści dokonują komisje bioetyczne, które są ciałem kolegialnym opiniującym projekt badania klinicznego zanim jeszcze to badanie się rozpocznie. Celem powoływania niezależnych komisji jest „ochrona godności, praw, bezpieczeństwa i dobrostanu uczestników badań” [97]. Do zadań komisji bioetycznych należy między innymi uznanie, że w badaniu klinicznym „przewidywane korzyści terapeutyczne oraz korzyści dla zdrowia publicznego usprawiedliwiają dopuszczenie ryzyka” [32]. Ponadto, w granicach określonych przez prawo, komisje bioetyczne monitorują przebieg realizacji badania klinicznego [85].

3.3. Standard minimalnego ryzyka

Niektóre osoby nie są zdolne do samodzielnej obrony swoich interesów i praw, co czyni je szczególnie podatnymi na wykorzystanie (*vulnerable populations*). Przykładem takiej grupy, która jest z reguły słabsza i zależna od innych - są dzieci [98].

Początkowo do grupy osób szczególnie podanych na wykorzystanie zakwalifikowane były osoby, które nie miały pełnej zdolności do wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu naukowym. Z czasem definicja *vulnerable populations* ewoluowała i została poszerzona o dodatkowe grupy osób, np. o członków organizacji lub instytucji o silnie zhierarchizowanej strukturze [98].

Udział w badaniu klinicznym osób uznawanych za szczególnie narażone na wykorzystanie wymaga naukowego uzasadnienia oraz spełnienia dodatkowych wymogów etyczno-prawnych [40]. Na przykład w badaniach bez potencjału terapeutycznego udział

osób szczególnie narażonych na wykorzystanie jest dopuszczalny, jeżeli badanie ma na celu zdobycie wiedzy, która może się przyczynić do poprawy zdrowia reprezentowanej przez nie populacji i badanie nie może być w równie skuteczny sposób przeprowadzone na osobach zdolnych do udzielenia świadomej i w pełni dobrowolnej zgody. Ponadto, ryzyko związane z udziałem w takim badaniu nie może przekroczyć minimalnego progu, który występuje w postaci tzw. **standardu minimalnego ryzyka**. Natomiast, jeżeli badanie kliniczne może przynieść bezpośrednią korzyść dla zdrowia osoby, która bierze w nim udział, to dopuszczalne jest wyższe ryzyko niż w badaniach służących wyłącznie rozwojowi nauki [99].

W dokumentach międzynarodowych wyróżnić można trzy standardy minimalnego ryzyka, ujęte jako podejście procesualne (*the proces approach*), jako standard „braku znacznej szkody” (*the „no serious harm” standard*) lub jako standard ryzyka rutynowych testów (*the routine examination standard*) [100].

Pierwsze z wymienionych – podejście procesualne, nie podaje ani definicji, ani wskazówek jak interpretować ryzyko minimalne. Określenie progu dopuszczalnego ryzyka pozostawia podmiotom zaangażowanym w działalność badawczą, a zwłaszcza komisjom bioetycznym [100].

Drugi ze standardów – standard „braku znacznej szkody”, można znaleźć w artykule 17 Protokołu Dodatkowego do Konwencji o Prawach Człowieka i Biomedycynie dotyczącego Badań Biomedycznych, który stanowi: „badanie stwarza minimalne ryzyko, jeżeli – mając na uwadze naturę i skalę interwencji – można oczekiwać, że w najgorszym wypadku będzie ono miało nieznaczny i przejściowy negatywny wpływ na zdrowie osoby zainteresowanej; (...) badanie wiąże się z minimalnym obciążeniem, jeżeli należy oczekiwać, że dyskomfort dla osoby zainteresowanej będzie, co najwyżej, przejściowy i nieznaczny” [31].

Trzeci standard – standard ryzyka rutynowych testów został zawarty w Międzynarodowych wytycznych etycznych dotyczących badań biomedycznych z udziałem ludzi CIOMS i brzmi następująco: „standard minimalnego ryzyka jest często definiowany przez porównanie prawdopodobieństwa i wielkości przewidywanych szkód z prawdopodobieństwem i wielkością szkód zwykle napotykanych w życiu codziennym lub podczas wykonywania rutynowych badań lub testów fizycznych lub psychologicznych. Celem tych porównań jest określenie poziomu akceptowalnego ryzyka w badaniu przez analogię z ryzykiem działań podejmowanych w innych dziedzinach życia (...)” [29].

3.4. Zasada proporcjonalności ryzyka i korzyści

Jednym z podstawowych wymogów etycznej dopuszczalności prowadzenia badań klinicznych jest **sprzyjający stosunek korzyści do ryzyka**. Warunek ten 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 [36].

Kryterium proporcjonalności ryzyka i korzyści uwzględnia powszechnie uznawane, fundamentalne zasady etyczne: niekrzywdzenia i dobroczynienia [85].

W celu zminimalizowania ryzyka w badaniu klinicznym należy spełnić między innymi następujące kryteria:

- projekt i sposób przeprowadzania badania musi być zgodny aktualnymi normami, standardami etycznymi oraz zasadami dobrej praktyki klinicznej, musi być oparty o analizę literatury naukowej oraz o wyniki wcześniejszych eksperymentów laboratoryjnych [12];
- badanie musi być prowadzone przez osoby z odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem [12];
- prawa i interesy uczestników badania mają pierwszeństwo nad interesami społeczeństwa i nauki (to tzw. zasada prymatu jednostki) [85];
- projekt badania musi zawierać dokładną i rzetelną analizę ryzyka i potencjalnych korzyści oraz metody minimalizacji i kontroli ryzyka [99];
- jeżeli okaże się, że ryzyko przeważa nad potencjalnymi korzyściami należy przerwać badanie [12];
- osobą udzielającą zgody na udział w badaniu klinicznym, jest potencjalny uczestnik lub jego przedstawiciel ustawowy i aby ta zgoda była ważna, konieczne jest spełnienie sześciu kluczowych warunków: (1) prawna i faktyczna kompetencja decyzyjna uczestnika lub jego przedstawiciela ustawowego do wydania zgody; (2) adekwatność informacji jaka została przedstawiona uczestnikowi; (3) zrozumienie udzielonych informacji; (4) dobrowolność w podejmowaniu decyzji, czyli brak nacisków i wpływów kontrolujących; (5) uprzedniość, czyli zgoda na udział w badaniu przed jego rozpoczęciem oraz (6) odpowiednia dokumentacja udzielonej zgody [40,101];
- protokół badania oraz każda ewentualna zmiana w protokole muszą zostać ocenione przez niezależną komisję bioetyczną [12].

Ponadto, aby ograniczać ryzyko w badaniach klinicznych, należy stosować specjalne metody eliminowania lub ograniczania zagrożeń oraz podejmować różnorodne działania, takie jak: edukacja, trening, nadzór oraz system kar i środków dyscyplinujących [83].

Z kolei, w celu zmaksymalizowania korzyści w badaniu klinicznym z potencjałem terapeutycznym, należy je zaprojektować w taki sposób, aby maksymalizować prawdopodobieństwo osiągnięcia korzyści oczekiwanej oraz bezpośrednich korzyści dla zdrowia uczestników badania [85].

W przypadku badań klinicznych prowadzonych w onkologii, jednym z mechanizmów ochronnych jest prowadzenie pierwszych testów nad nowymi produktami leczniczymi z udziałem dorosłych, aby sprawdzić toksyczność nowych substancji i potwierdzić ich bezpieczeństwo, a dopiero później włączać dzieci do dalszych prac badawczych [102,103]. Dzięki temu, ryzyko dla pacjentów pediatrycznych ma zostać

zminimalizowane, a możliwe korzyści zmaksymalizowane. Brak jest jednak systematycznych danych, które pozwoliłyby ocenić, czy rzeczywiście tak się dzieje.

Duże nadzieje na maksymalizację bezpośredniej korzyści dla uczestników badań budzą nowoczesne modele badań klinicznych w onkologii, określane mianem „*master protocols*”, które wpisują się w nurt medycyny precyzyjnej. W badaniach tych testuje się terapie celowane molekularnie, które trafiają w zmianę genetyczną, będącą przyczyną rozwoju choroby [77,78]. Do tej pory nie pojawiły się jednak żadne analizy etyczne, które oceniałyby ryzyko i potencjalne korzyści w tych modelach badań. W dodatku nie wiadomo, w jakim stopniu istniejące regulacje, mające na celu ochronę uczestników badań klinicznych są stosowane w praktyce. Stąd, w obliczu dynamicznego rozwoju onkologicznych badań klinicznych, istnieje pilne zapotrzebowanie na systematyczne analizy krytycznie oceniające ryzyko i korzyści dla uczestników tych badań oraz dla społeczeństwa.

CEL PRACY

Prace badawcze, wchodzące w skład cyklu publikacji łączą elementy etyki deskryptywnej i etyki normatywnej. Celami analiz należących do etyki deskryptywnej były 1) systematyczna ocena ryzyka i korzyści w wybranych badaniach klinicznych w onkologii dziecięcej oraz 2) ocena ryzyka i korzyści w badaniach *basket* i *umbrella* w oparciu o konkretne przykłady. Wyniki tych analiz były kluczem do stworzenia wiarygodnych rekomendacji etycznych, proponujących aktualne i nowatorskie rozwiązania w celu zwiększenia prawdopodobieństwa osiągnięcia korzyści i zmniejszenia ryzyka w badaniach klinicznych.

Badania zostały przeprowadzone w kilku etapach i miały na celu odpowiedzieć na ogólne pytanie badawcze oraz na pytania szczegółowe.

Ogólne pytanie badawcze: Jakie jest ryzyko i korzyść udziału w badaniach klinicznych w onkologii?

Szczegółowe pytania badawcze to:

1. Jakie jest ryzyko i korzyść udziału dzieci w badaniach klinicznych fazy I w onkologii?
2. Jaka jest różnica w poziomie ryzyka i korzyści pomiędzy dorosłymi a dziećmi w fazie I badań klinicznych w onkologii?
3. Jaka jest różnica w poziomie korzyści pomiędzy onkologicznymi badaniami klinicznymi fazy I, w których została włączona dodatkowa grupa uczestników (*dose expansion cohort*) a badaniami klinicznymi bez dodatkowej grupy pacjentów?
4. Jakie jest ryzyko i korzyść udziału dzieci w onkologicznych badaniach klinicznych fazy II testujących terapie celowane?
5. Czy jest różnica w poziomie ryzyka i korzyści pomiędzy fazą I a fazą II w badaniach klinicznych w onkologii dziecięcej testujących terapie celowane?
6. Jak można maksymalizować bezpośrednią korzyść udziału w badaniach klinicznych *basket* i *umbrella*?
7. Jak można minimalizować ryzyko w badaniach klinicznych *basket* i *umbrella*?

MATERIAŁ I METODY BADAWCZE

1. CZĘŚĆ I: META-BADANIA

Część I badań została zrealizowana wraz z innymi badaczami interdyscyplinarnego zespołu REMEDY, *Research Ethics in Medicine Study Group*, kierowanego przez prof. Marcina Waligórę w ramach dużego projektu badawczego 2015/18/E/HS1/00354 finansowanego do 2022 roku przez Narodowe Centrum Nauki. Zespół ściśle współpracuje z innymi grupami badawczymi, kierowanymi m.in. przez prof. Jonathana Kimmelmanna z McGill University, prof. Deana Fergussona z Ottawa Hospital Research Institute, a także z onkologiem medycznym – prof. Bishalem Gyawali z Cancer Research Institute, Queen's University, prof. Małgorzatą Bałą – kierowniczką Cochrane Polska i prof. Dominiką Nowis z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Dwie publikacje wchodzące w skład niniejszej pracy doktorskiej stanowią meta-badania. Są to:

1. *Risk and surrogate benefit for pediatric phase I trials in oncology: a systematic review with meta-analysis* [104],
2. *Risk and benefit for targeted therapy agents in pediatric phase II trials in oncology: a systematic review with a meta-analysis* [105].

Badania te należą do dziedziny etyki deskryptywnej i zostały oparte o metodologię przeglądu systematycznego, zawartą w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*” [106] oraz w „*Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care*” [107].

Przeglądy systematyczne zapewniają pełne i wyczerpujące podsumowanie wszystkich dostępnych dowodów naukowych na dany temat i wykorzystują rygorystyczną metodologię do wyszukiwania, oceny i gromadzenia danych [108].

Główne etapy prac nad meta-badaniami przebiegały następująco:

Krok 1: Sformułowanie pytania badawczego.

Krok 2: Pilotaż oraz opracowanie strategii wyszukiwania badań: sformułowanie słów kluczowych, określenie cenzury czasowej, dobór baz danych.

Krok 3: Przygotowanie i rejestracja protokołu w Międzynarodowym Prospektywnym Rejestrze Przeglądów Systematycznych PROSPERO [109,110].

Krok 4: Selekcja tekstów i kwalifikacja do włączenia zgodnie z ustalonymi kryteriami.

Krok 5: Ekstrakcja danych z artykułów, które zostały włączone do przeglądu systematycznego.

Krok 6: Krytyczna ocena jakości badań, synteza danych i analiza statystyczna.

Krok 7: Przygotowanie manuskryptu w oparciu o standardy raportowania PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*) [108,111].

Wszystkie etapy selekcji badań klinicznych oraz ekstrakcja danych zostały przeprowadzone niezależnie przez dwóch badaczy. Wszelkie spory zostały rozwiązane na drodze dyskusji, a w razie konieczności rozstrzygał je arbiter.

Do meta-badania badań klinicznych fazy I w onkologii dziecięcej włączyliśmy teksty, które między innymi spełniły następujące kryteria:

- badania kliniczne fazy I lub fazy I/II (jeżeli wyniki dla fazy I były oddzielnie raportowane);
- wszyscy uczestnicy lub większość uczestników (ponad 50%) była w wieku poniżej 21 lat, badanie zostało ujęte jako „pediatryczne” lub wyniki dla populacji pediatrycznej były oddzielnie raportowane;
- do badania zostali włączeni pacjenci z chorobą nowotworową;
- testowane terapie zaliczane były do chemioterapii, terapii celowanej lub do kombinacji chemioterapii z terapią celowaną;
- w badaniach raportowano zdarzenia niepożądane spowodowane testowanym leczeniem eksperymentalnym oraz/lub liczbę pozytywnych odpowiedzi na leczenie;
- publikacja wyników badania w okresie od 1 stycznia 2004 do 1 marca 2015.

Kryteria włączenia do drugiego meta-badania, obejmującego badania kliniczne fazy II w onkologii dziecięcej były bardzo zbliżone, do tych wymienionych powyżej, z trzema zasadniczymi wyjątkami:

- badania kliniczne fazy II lub fazy II/III (jeżeli wyniki dla fazy II były oddzielnie raportowane);
- testowane terapie zaliczane były do terapii celowanej;
- publikacja badania w okresie od 1 stycznia 2015 do 27 lutego 2020.

Ryzyko udziału w badaniach klinicznych zmierzylimy na podstawie występowania poważnych, zagrażających życiu lub śmiertelnych zdarzeń niepożądanych wywołanych testowaną terapią (3, 4 i 5 stopnia) zdefiniowanych w *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v5.0 (i starsze) [85].

Korzyść dla uczestników badań klinicznych zdefiniowaliśmy w oparciu o raportowane w badaniach punkty końcowe, które określają mierzalną zmianę stanu zdrowia uczestnika. Wybór określonych punktów końcowych zależy od typu nowotworu i metodologii badania klinicznego, dlatego badania włączone do przeglądu podzieliliśmy na podgrupy i analizowaliśmy zgodnie z występującymi w nich punktami końcowymi.

Heterogenność danych zmierzylimy w oparciu o narzędzia analizy statystycznej, takie jak: statystyka I^2 , REML (*restricted maximum likelihood*), test Q, meta-regresja. W meta-badaniach zastosowaliśmy również meta-analizę, która jest narzędziem badawczym umożliwiającym syntezę wyników wielu niezależnych badań [111].

2. CZĘŚĆ II: ANALIZY TEORETYCZNE

Dwie publikacje wchodzące w skład niniejszej pracy doktorskiej stanowią analizy teoretyczne, które łączą elementy etyki deskryptywnej i etyki normatywnej. Są to:

1. *Underestimation of harms in phase I trials* [91],
2. *Umbrella and basket trials in oncology: ethical challenges* [113].

Pierwszy wymieniony artykuł [91] jest komentarzem dotyczącym zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych fazy I i bazuje na analizach wyników zawartych w pracy *Appraising harm in phase I trials: healthy volunteers' accounts of adverse events* [113] oraz w meta-badaniu *Risk and surrogate benefit for pediatric phase I trials in oncology: a systematic review with meta-analysis* [104].

Drugi artykuł [113] stanowi analizę badań *basket* oraz *umbrella* w oparciu o trzy wymogi etycznego prowadzenia badań: 1) rzetelność naukową, 2) sprzyjający stosunek korzyści do ryzyka oraz 3) świadomą zgodę. W pracy tej wykazaliśmy, że kryteria te mogą nie być spełnione w badaniach *basket* oraz *umbrella*, a nasze argumenty poparliśmy konkretnymi przykładami.

Przeprowadzone analizy teoretyczne odnoszą się do międzynarodowych wytycznych etycznych i prawnych oraz do fundamentalnych zasad niekrzywdzenia i dobroczynienia. Celami tych analiz są 1) zwrócenie uwagi na aktualne problemy etyczne w badaniach klinicznych w onkologii oraz 2) zaproponowanie rozwiązań ukierunkowanych na zwiększenie ochrony uczestników badań, zminimalizowanie ryzyka i zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania korzyści.

WYNIKI

1. PUBLIKACJA I: *Risk and surrogate benefit for pediatric phase I trials in oncology: a systematic review with meta-analysis*

Do przeprowadzonego w ramach pracy doktorskiej meta-badania *Risk and surrogate benefit for pediatric phase I trials in oncology: a systematic review with meta-analysis* dotyczącego poziomu ryzyka i korzyści w badaniach fazy I w onkologii dziecięcej [104] włączyliśmy 170 badań klinicznych opublikowanych w latach 2004-2015, obejmujących łącznie 4604 pacjentów.

Ryzyko udziału w badaniu mierzyliśmy na podstawie poważnych, zagrażających życiu lub śmiertelnych zdarzeń niepożądanych testowanego leku (3, 4 i 5 stopnia). Średnio każdy uczestnik badania doświadczył przynajmniej jednego poważnego lub zagrażającego życiu zdarzenia niepożądanego (3, 4 stopnia) związanego z testowanym lekiem. Zdarzenia niepożądane 5 stopnia przyczyniły się przeciętnie do jednego zgonu na pięćdziesięciu uczestników.

Korzyść zdefiniowaliśmy jako częściową lub całkowitą odpowiedź organizmu na lek, np. w postaci zmniejszenia guza nowotworowego. Średnio dziesięć na sto dzieci biorących udział w badaniu uzyskało tak rozumianą korzyść.

Zdefiniowana przez nasz korzyść jest jedynie surogatem klinicznej korzyści takiej jak OS czy jakość życia. Badania, w których odnotowano odpowiedź na leczenie, w kolejnych fazach badań klinicznych nie zawsze wykazują korzyść kliniczną. W pracy *Clinical development success rates and social value of pediatric phase I trials in oncology* [93] wykazaliśmy, że w badaniach klinicznych fazy I w onkologii dziecięcej opublikowanych w latach 2004-2013 leki testowane w siedmiu badaniach (5%) zostały ostatecznie zarejestrowane do stosowania u dzieci.

W meta-badaniu [104] poddaliśmy analizie nie tylko główne typy nowotworów (guzy lite i nowotwory krwi), ale także różne typy testowanych terapii onkologicznych (klasyczne chemoterapie, terapie celowane i kombinacje obu klas). Ryzyko i korzyść oszacowaliśmy oddzielnie dla wszystkich tych podgrup.

Sumaryczne wyniki dla guzów litych i białaczek pokazują, iż **największa bezpośrednia korzyść** (rozumiana jako częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie) w badaniach klinicznych fazy I w onkologii dziecięcej (opublikowanych w latach 2004-2015) wynosiła 10.29%. Z kolei **największe ryzyko** (rozumiane jako śmierć z powodu działań niepożądanych, będących efektem testowanej terapii) wynosiło 2.09%.

Otrzymane wyniki zestawiliśmy z podobnymi szacunkami dotyczącymi onkologicznych badań klinicznych fazy I z udziałem dorosłych. Okazało się, że pomimo regulacji i specjalnego projektowania badań z udziałem dzieci, mających na celu ochronę

pacjentów pediatrycznych, **bezpośrednia korzyść i ryzyko udziału w badaniu fazy I w onkologii dziecięcej pozostają na tym samym poziomie, co w badaniach z udziałem dorosłych.**

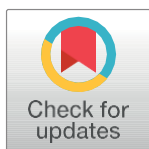
Ponadto, na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, iż badania onkologiczne fazy I z udziałem dzieci wiążą się z podwyższonym ryzykiem i niewielkim prawdopodobieństwem bezpośredniej korzyści zdrowotnej dla uczestników. Obowiązujące rozwiązania etyczne i prawne, które wymagają od badań z udziałem dzieci niskiego ryzyka i wysokiego prawdopodobieństwa bezpośredniej korzyści wydają się być nierealistyczne. Sztywne zastosowanie się do tych zaleceń przyczyniłoby się do całkowitego wstrzymania wczesnych faz badań z udziałem dzieci, a w efekcie do pozbawienia populacji pediatrycznej dostępu do bezpiecznych leków w onkologii. Dlatego w kolejnej pracy z moim udziałem, *Neither the Harm Principle nor the Best Interest Standard Should Be Applied to Pediatric Research* [115], opublikowanej w *American Journal of Bioethics* dokonaliśmy analizy normatywnej tych rozwiązań i omówiliśmy wprowadzenie alternatywnych form zabezpieczenia interesu nieletnich uczestników takich jak *secure child standard*, uzupełnione o dodatkowe wymogi, takie jak: wystąpienie choroby zagrażającej życiu, wyczerpanie wszystkich standardowych form leczenia, zwiększony udział dziecka w procesie decyzyjnym co do udziału w badaniu oraz maksymalizacja wartości społecznej badania [115].

Inną kwestią poruszoną w meta-badaniu [104] była odpowiedź na pytanie, czy rekrutacja dodatkowej grupy pacjentów w ramach *dose expansion cohort (DEC)* wpływa na zwiększoną liczbę odpowiedzi na leczenie w analizowanych badaniach. Przeprowadzone przez nas analizy wykazały, że **nie ma różnic** w odsetkach odpowiedzi na leczenie pomiędzy badaniami z *DEC* (7.26%) a badaniami bez *DEC* (10.74%); $p = 0.10$. W dodatku w badaniach z *DEC* nie zaobserwowaliśmy zależności pomiędzy odsetkiem odpowiedzi a liczbą pacjentów w ramach *DEC* (współczynnik korelacji rang Spearmana $R = -0.08$, $p = 0.7$). Między innymi ta część meta-badania obejmująca analizy *DEC* stanowi mój własny wkład w przygotowanie publikacji. Wyniki na temat porównania korzyści w badaniach z *DEC* oraz bez *DEC* zostały przeze mnie zaprezentowane na konferencji *Evidence Live* na Uniwersytecie Oksfordzkim w 2018 roku. Temat mojego wystąpienia to „*Do dose expansion cohorts impact surrogate benefit in pediatric Phase I trials in oncology?*”.

RESEARCH ARTICLE

Risk and surrogate benefit for pediatric Phase I trials in oncology: A systematic review with meta-analysis

Marcin Waligora¹, Malgorzata M. Bala^{2*}, Magdalena Koperny^{1,3}, Mateusz T. Wasylewski¹, Karolina Strzebonska¹, Rafał R. Jaeschke⁴, Agnieszka Wozniak⁵, Jan Piasecki¹, Agnieszka Sliwka^{1,6}, Jerzy W. Mitus^{7,8}, Maciej Polak^{1,9}, Dominika Nowis^{10,11,12}, Dean Fergusson¹³, Jonathan Kimmelman^{14*}



1 Research Ethics in Medicine Study Group (REMEDY), Department of Philosophy and Bioethics, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland, **2** Department of Hygiene and Dietetics, Chair of Epidemiology and Preventive Medicine, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland, **3** Department of Public Health and Health Promotion, Regional Sanitary-Epidemiological Station in Kraków, Poland, **4** Section of Affective Disorders, Department of Psychiatry, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland, **5** Agency for Health Technology Assessment and Tariff System, Warsaw, Poland, **6** Department of Rehabilitation in Internal Diseases, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland, **7** Department of Surgical Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology, Kraków, Poland, **8** Department of Anatomy, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland, **9** Chair of Epidemiology and Population Studies, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland, **10** Department of Immunology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland, **11** Genomic Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland, **12** Laboratory of Experimental Medicine, Centre of New Technologies, University of Warsaw, Warsaw, Poland, **13** Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Canada, **14** Studies of Translation, Ethics and Medicine (STREAM), Biomedical Ethics Unit, McGill University, Montreal, Canada

* malgorzata.1.bala@uj.edu.pl (MMB); jonathan.kimmelman@mcgill.ca (JK)

OPEN ACCESS

Citation: Waligora M, Bala MM, Koperny M, Wasylewski MT, Strzebonska K, Jaeschke RR, et al. (2018) Risk and surrogate benefit for pediatric Phase I trials in oncology: A systematic review with meta-analysis. *PLoS Med* 15(2): e1002505. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002505>

Academic Editor: Matthew J. Page, Monash University, AUSTRALIA

Received: July 28, 2017

Accepted: January 12, 2018

Published: February 20, 2018

Copyright: © 2018 Waligora et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This study was funded by the National Science Center, Poland, UMO-2011/03/D/HS1/01695 and UMO-2015/18/E/HS1/00354 (www.ncn.gov.pl). Authors received the funding: MW (PI), MK, JP, AS, MTW, KS, MP. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Abstract

Background

Pediatric Phase I cancer trials are critical for establishing the safety and dosing of anti-cancer treatments in children. Their implementation, however, must contend with the rarity of many pediatric cancers and limits on allowable risk in minors. The aim of this study is to describe the risk and benefit for pediatric cancer Phase I trials.

Methods and findings

Our protocol was prospectively registered in PROSPERO (CRD42015015961). We systematically searched Embase and PubMed for solid and hematological malignancy Phase I pediatric trials published between 1 January 2004 and 1 March 2015. We included pediatric cancer Phase I studies, defined as “small sample size, non-randomized, dose escalation studies that defined the recommended dose for subsequent study of a new drug in each schedule tested.” We measured risk using grade 3, 4, and 5 (fatal) drug-related adverse events (AEs) and benefit using objective response rates. When possible, data were meta-analyzed. We identified 170 studies meeting our eligibility criteria, accounting for 4,604 patients. The pooled overall objective response rate was 10.29% (95% CI 8.33% to 12.25%), and was lower in solid tumors, 3.17% (95% CI 2.62% to 3.72%), compared with

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abbreviations: AE, adverse event.

hematological malignancies, 27.90% (95% CI 20.53% to 35.27%); $p < 0.001$. The overall fatal (grade 5) AE rate was 2.09% (95% CI 1.45% to 2.72%). Across the 4,604 evaluated patients, there were 4,675 grade 3 and 4 drug-related AEs, with an average grade 3/4 AE rate per person equal to 1.32. Our study had the following limitations: trials included in our review were heterogeneous (to minimize heterogeneity, we separated types of therapy and cancer types), and we relied on published data only and encountered challenges with the quality of reporting.

Conclusions

Our meta-analysis suggests that, on the whole, AE and response rates in pediatric Phase I trials are similar to those in adult Phase I trials. Our findings provide an empirical basis for the refinement and review of pediatric Phase I trials, and for communication about their risk and benefit.

Author summary

Why was this study done?

- Phase I cancer clinical trials aim to determine the safety of a new drug, and present a high risk of serious adverse events with limited prospect of therapeutic benefit.
- National and international regulations establish limits on allowable risk for research involving children.
- Little is known about the level of risk and benefit in pediatric Phase I trials in oncology.
- We designed this systematic review with meta-analysis to establish the risk and benefit associated with pediatric Phase I studies in oncology, and to compare our results with those reported for Phase I adult studies in the literature.

What did the researchers do and find?

- We systematically searched for pediatric Phase I cancer studies published between 1 January 2004 and 1 March 2015.
- We identified 170 studies with 4,604 patients meeting eligibility criteria.
- The pooled overall objective response rate was 10.29%, with a response rate of 3.17% for solid tumors and 27.90% for hematological malignancies.
- The overall rate of clearly reported fatal (grade 5) adverse events was 2.09%.
- The average grade 3/4 adverse event rate per person was equal to 1.32.

What do these findings mean?

- Serious (grade 3, 4, and 5) adverse event and response rates for pediatric Phase I cancer studies were similar to those reported for adult studies.

- These data help to inform the assessment and ethical evaluation of, and communication about, risk for pediatric Phase I cancer protocols.

Introduction

Despite enormous strides in treating pediatric malignancies, childhood cancer remains the fourth leading cause of death in US children aged 1–18 years [1]. Historically, many pediatric malignancies were treated by adjusting the dosages of anti-cancer drugs that were proven effective in adults [2,3]. However, many pediatric tumors differ histologically from those of adults. Also, children's physiology may substantially change drug pharmacokinetics and pharmacodynamics [4,5]. As a consequence, new cancer treatments must generally be validated in pediatric populations.

Phase I trials in oncology aim at establishing dose, safety, and preliminary evidence of efficacy of new cancer drugs. Participants generally have advanced cancer and have exhausted standard therapeutic options. Because Phase I trials expose patients to unproven drugs and involve a high degree of uncertainty about risk, the ethical oversight approaches have been widely debated [6–12]. In pediatric trials, participants cannot legally provide informed consent, thus adding an additional challenge to the conduct and ethical evaluation of protocols [13–22]. As with adults, Phase I trials in children present risks of serious toxicity and limited prospect of benefit, and patients are potentially exposed to levels of drug that are inactive [2,11,23,24]. Longer survival times of children can be associated with possible later side effects of cancer therapy, including secondary cancers. Several practices are designed to maximize the therapeutic prospect of Phase I pediatric cancer trials, including prior testing in adults and testing within a narrower dose range [2,4,25].

Little is known about the risk and benefit for pediatric Phase I trials and how well these trials comport with the ethical expectation that such studies offer a favorable balance of risk and therapeutic benefit. In 2005, Lee et al. suggested that the proportion of pediatric Phase I monotherapy trial participants experiencing drug-related fatalities was 0.5%, and the objective response rate was 9.6% [26]. Since 2005, major new drug classes have emerged, as have novel dosing regimens intended to improve risk/benefit balance [11,24,25,27–29]. In what follows, we used systematic review and meta-analysis to establish the risk/benefit balance for contemporary pediatric Phase I cancer studies and to appraise the value of practices aimed at improving the risk/benefit balance of Phase I studies in oncology.

Methods

Our protocol was prospectively registered in PROSPERO (CRD42015015961) [30]. We followed PRISMA guidelines (S1 PRISMA Checklist).

Search strategy

We systematically searched Embase and PubMed for articles and abstracts published between 1 January 2004 and 1 March 2015, using strategies that included key words and suggested MeSH and Emtree entry terms, their synonyms, and closely related words. Searches were not limited by language. The starting date of our search period was determined by the timing of the last study to our knowledge presenting data on the efficiency of pediatric Phase I trials in oncology [26]. The full search strategies were checked using the Canadian Agency for Drugs

and Technologies in Health peer-review checklist; our literature search strategies and a flowdiagram are presented in [S1 Table](#) and [S1 Fig](#).

Study selection and eligibility criteria

We included pediatric cancer Phase I studies, defined as “small sample size, non-randomized, dose escalation studies that defined the recommended dose for subsequent study of a new drug in each schedule tested” [31], as well as Phase I/II reports containing results of Phase I studies provided separately. We defined “minors” as individuals below the age of 21 years.

Inclusion criteria were as follows: (1) all or most participants (over 50%) were less than 21 years old and the study was indicated as pediatric or results for pediatric participants were reported separately; (2) any malignancy (e.g., solid or hematological); and (3) assessment of chemotherapy (cytotoxic drugs) and/or targeted therapy (targeted therapy was defined as monoclonal antibodies or small molecules or antibody drug conjugates [32]). We excluded reports for studies involving (1) topical only or regionally delivered drugs (i.e., delivered directly to the tumor without any systemic effects or minimal systemic effects); (2) only the pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of a tested treatment; (3) nonpharmacological modalities (e.g., surgery, radiotherapy, gene therapy, stem cell therapy, or any of these combined with pharmacological therapies); or (4) supportive care without anticancer agents or with other interventions not falling under targeted therapy, chemotherapy, or combined therapy categories (such as antiviral agents or nonspecific immunotherapy). All inclusion and exclusion criteria were defined prospectively in the protocol [30]. They are also listed in [S2 Table](#).

Data extraction

We created and piloted an extraction form, and on the basis of the pilot we refined the form and prepared the final version. Data were extracted from each publication independently by 2 reviewers (MW, MMB, MK, RRJ, AW, JP, AS, JWM, KS, MTW). All reviewers received training prior to extraction. Disagreements were resolved by discussion, and when necessary a third person, an arbiter, was involved (MMB, DN). An experienced methodologist and experienced experimental oncologist had supervisory roles (MMB, DN). In the case of duplicate publications for the same study, the results from full publication and, if possible, the most recent version were used in the extraction. Data were extracted using Google Forms. From each study, we extracted data related to study design, funding, reason for stopping the trial, patient characteristics, intervention, outcomes, and the timing of pediatric testing relative to adult testing. Because Phase I cancer studies do not generally have comparator arms or measure survival endpoints, we used objective response rate and the number of patients receiving recommended dose as proxies for therapeutic benefit [33–37].

Data synthesis and analysis

We defined objective response rate as the proportion of participants with partial or complete response as defined by authors of the included studies; for hematological malignancies, we considered any of the various methods of measuring response (e.g., cytogenetic, molecular, or flow criteria) as acceptable. For acute leukemias, we did not count partial responses in our assessment of objective response, since anything short of complete response is not considered a benefit for these malignancies. Toxicity and adverse events (AEs) (grade 3, 4, or 5 drug-related events) were measured as defined by the Common Toxicity Criteria version 2.0 and revised versions (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 and version 4.0).

Because large differences were observed in response rate between solid tumors and hemato-logical malignancies, our meta-analysis was also stratified by type of cancer. For 9 studies that included both solid tumors and hematological malignancies, patients were separated for response analysis.

Pooled response rate and fatal (grade 5) AE rate were calculated within each stratum when more than 1 study provided data using meta-analytic methods. Modeling with random effects and the restricted maximum likelihood (REML) estimator was used to account for between-study heterogeneity. I^2 statistics were calculated to provide a measure of the proportion of overall variation attributable to between-study heterogeneity. Differences in response rate and grade 5 AE rate between categories of type of therapy, number of drugs, and number of types of malignancies were assessed using the Q test for heterogeneity in meta-regression. Pooled response and grade 5 AE rate were calculated for categories of publication year (2004–2006, 2007–2009, 2010–2012, and 2013–2015) to assess changes over time. p -Values for trend in response and grade 5 AE rate between 2004 and 2015 were obtained from meta-regression. Meta-analysis was conducted using the metafor package (R version 3.2.3); $p < 0.05$ was considered statistically significant.

The average number of grade 3/4 AEs per person with 95% confidence interval was estimated using a Poisson regression model. In cases where a fatal event was not clearly described as treatment-related, we excluded it from our estimations of grade 5 AE rate. In order to compare risk and benefits, we analyzed a cohort of studies where both drug-related deaths (grade 5 AEs) and response were clearly reported.

Results

Characteristics of the trials

Our search identified a total of 7,061 citations for review. A total of 170 unique studies met full eligibility for extraction. Our sample included 74 studies of targeted drugs (43.53%), 72 studies testing classic chemotherapy (42.35%), and 24 studies testing a combination of the two (combined therapy) (14.12%). A full list of drugs tested is shown in S3 Table.

Table 1 summarizes the characteristics of the studies in our sample. The vast majority reported Phase I trials only (155 trials, 91.18%), and 15 studies reported the results of Phase I and Phase II trials (8.82%). According to references provided by the authors, most of the pediatric studies were initiated following completion of the corresponding studies in adults (111 studies, 65.29% of all trials). However, 57 studies (33.53%) did not report adult studies as having been completed. One hundred twenty-eight studies (75.29%) included only patients with solid tumors, and 33 only with hematological malignancies (19.41%). The vast majority of the studies, 144 (84.71%), used conservative dosing strategies, where the initial dose increase was $<100\%$; 4 (2.35%) trials used aggressive dosing designs, where at least the first 2 doses increased by 100%; and another 4 trials used a “modified Fibonacci” dosing strategy (defined as a dose increased by 100% then 66% and 50%). The majority of the studies (74.12%) recommended Phase II trials, and 6 (3.53%) recommended against further testing. The majority of corresponding authors were affiliated with North American institutions (81.18%).

Characteristics of the patients

Baseline characteristics of the 4,604 enrolled patients are provided in Table 2. In 139 studies the median age of participants was below 21 years, and in the remaining 31 studies median age was not reported. In all studies included, pediatric participants were the majority. Patients' performance status at baseline was difficult to assess as only 32 studies reported these data, and

Table 1. Characteristics of studies.

Characteristic	Category	Type of therapy			Total
		Chemotherapy	Targeted therapy	Combined therapy	
All studies		72 (42.35)	74 (43.53)	24 (14.12)	170 (100)
Study definition	Phase I	66 (91.67)	67 (90.54)	22 (91.67)	155 (91.18)
	Phase I/II	6 (8.33)	7 (9.46)	2 (8.33)	15 (8.82)
Type of tumor	Solid tumor	55 (76.39)	56 (75.68)	17 (70.83)	128 (75.29)
	Hematological	13 (18.06)	13 (17.57)	7 (29.17)	33 (19.41)
	Both	4 (5.56)	5 (6.76)	0 (0)	9 (5.29)
Number of types of malignancies	1 type	8 (11.11)	11 (14.86)	2 (8.33)	21 (12.35)
	2 or 3 types	13 (18.06)	9 (12.16)	3 (12.50)	25 (14.71)
	4 types	5 (6.94)	6 (8.11)	1 (4.17)	12 (7.06)
	More than 4	45 (62.50)	46 (62.16)	16 (66.67)	107 (62.94)
	Not reported	1 (1.39)	2 (2.70)	2 (8.33)	5 (2.94)
Initiated after study in adults	Ongoing study in adults	0 (0)	1 (1.35)	0 (0)	1 (0.59)
	After adult Phase I	50 (69.44)	52 (70.27)	9 (37.50)	111 (65.29)
	Unclear	4 (5.56)	6 (8.11)	6 (25.00)	16 (9.41)
	Not reported	17 (23.61)	14 (18.92)	9 (37.50)	40 (23.53)
	No study in adults	1 (1.39)	1 (1.35)	0 (0)	2 (1.18)
Dosing strategy	Aggressive	0 (0)	4 (5.41)	0 (0)	4 (2.35)
	Conservative	71 (98.61)	56 (75.68)	17 (70.83)	144 (84.71)
	Modified Fibonacci	0 (0)	3 (4.05)	1 (4.17)	4 (2.35)
	Unclear	1 (1.39)	11 (14.86)	4 (16.67)	16 (9.41)
	Not reported	0 (0)	0 (0)	2 (8.33)	2 (1.18)
Phase II was recommended	Yes	62 (86.11)	47 (63.51)	17 (70.83)	126 (74.12)
	No	4 (5.56)	2 (2.70)	0 (0)	6 (3.53)
	Unclear or not reported	6 (8.33)	25 (33.78)	7 (29.17)	38 (22.35)
Number of drugs	1 drug	33 (45.83)	68 (91.89)	0 (0)	101 (59.41)
	2 or more drugs	39 (54.17)	6 (8.11)	24 (100)	69 (40.59)
Funding	Private for profit	5 (6.94)	4 (5.41)	1 (4.17)	10 (5.88)
	Private not for profit	2 (2.78)	0 (0)	1 (4.17)	3 (1.76)
	Public	15 (20.83)	25 (33.78)	6 (25.00)	46 (27.06)
	Mixed	34 (47.22)	28 (37.84)	10 (41.67)	72 (42.35)
	Not funded	1 (1.39)	0 (0)	0 (0)	1 (0.59)
	Not reported	15 (20.83)	16 (22.97)	6 (25.00)	38 (22.35)
Affiliation of the corresponding author	Australia	1 (1.39)	2 (2.70)	0 (0)	3 (1.76)
	North America	56 (77.78)	60 (81.08)	22 (91.67)	138 (81.18)
	Europe	10 (13.89)	11 (14.86)	0 (0)	21 (12.35)
	Asia	0 (0)	0 (0)	1 (4.17)	1 (0.59)
	Not reported	5 (6.94)	1 (1.35)	1 (4.17)	7 (4.12)

Data given as number of studies (percent).

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002505.t001>

the studies used 3 different scales, depending on the age of enrolled patients (Karnofsky, Lansky, or WHO/Zubrod scale).

Surrogate clinical benefit

We defined objective response as the surrogate clinical benefit because objective response—the main read-out of treatment response used in Phase I trials—does not always predict

Table 2. Characteristics of patients.

Characteristic	Category	Type of therapy			
		Chemotherapy	Targeted therapy	Combined therapy	All interventions
Enrolled patients, <i>n</i>		1,757	2,264	583	4,604
Evaluated patients, <i>n</i> (%)		1,615 (91.92)	2,028 (89.58)	543 (93.14)	4,186 (90.92)
Male, <i>n</i> (%)*		844 (48.04)	997 (44.04)	291 (49.91)	2,132 (46.31)
Median age of participants, <i>n</i> of studies	<7 years	2	3	0	5
	7.0–13.9 years	51	47	15	113
	14.0–20.9 years	6	13	2	21
	≥21 years	0	0	0	0
	Not reported as median	13	11	7	31
Mean percentage of patients receiving dose**	Below recommended	35.4	35.7	28.3	39.1
	Recommended	33.8	40.4	44.4	32.2

*Gender was not reported in 12 chemotherapy, 17 targeted therapy, and 4 combination therapy studies.

**Calculated as a mean of percentage of patients given recommended dose or dose below recommended dose in individual studies, weighted by the size of the study (if such data were reported).

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002505.t002>

improved survival. Objective response rates were reported in 167 of the 170 trials. There were 406 objective responses reported among 4,349 patients enrolled in the 167 trials (Table 3). The pooled overall response rate across all malignancies was 10.29% (95% CI 8.33% to 12.25%; $I^2 = 74.49\%$; Tau^2 [estimate of between-study variance] = 0.0007). The response rate for solid tumors among 3,569 patients was 3.17% (95% CI 2.62% to 3.72%), while the response rate for hematological malignancies among 780 patients was significantly higher: 27.90% (95% CI 20.53% to 35.27%); $p < 0.001$. Response rates varied according to the type of therapy used, significantly so in solid tumors ($p = 0.0045$), while in case of hematological malignancies this relation was at the limit of statistical significance ($p = 0.1047$). Higher response rates were observed in combined therapy trials: 44.12% (95% CI 26.30% to 61.94%) for hematological malignancies and 6.44% (95% CI 3.82% to 9.05%) for solid tumors. Response rates were similar for solid tumors tested with classical chemotherapy (6.39%; 95% CI 4.60% to 8.17%) and combined therapy (6.44%; 3.82% to 9.05%).

We also found significant differences in response rate related to the number of drugs used per study, regardless of the type of therapy (S4 Table). The response rate was higher in all studies where 2 or more drugs were tested in comparison to single-drug studies (Tables 1 and S3). The highest relative difference between response rates was identified in solid tumors. For cancers treated with 1 drug, the response rate was 2.49% (95% CI 1.88% to 3.11%), while for cancers treated with 2 or more drugs, it was 10.54% (95% CI 7.61% to 13.46%); $p < 0.001$.

Another significant difference between responses was related to the number of malignancies included in a study. The response rate was much higher in all interventions where 3 or fewer types of cancers were treated in comparison to the studies with 4 or more types of malignancies. The highest relative difference between responses was again identified in solid tumors. When 3 or fewer types of malignancies were included in a study, response rate was 15.01% (95% CI 6.70% to 23.32%). When 4 or more different malignancies were included in a study, response rate was 2.85% (95% CI 2.28% to 3.42%); $p < 0.001$.

We did not find significant linear time trends in objective response rates ($p = 0.25$ for solid tumors, $p = 0.64$ for hematological malignancies) (Fig 1). Table 3 shows details of response rates and fatal (grade 5) AE rates in different therapy subgroups.

Table 3. Comparison of objective response rate and toxicity in therapy subgroups by type of malignancy.

Outcome	Type of malignancy	Measure	Type of therapy			
			Chemotherapy	Targeted therapy	Combination therapy	All interventions
Objective responses (167studies)	Solid tumors	Number of studies	56	58	15	129
		Response rate (95% CI)	6.39% (4.60–8.17)	2.52% (1.82–3.22)	6.44% (3.82–9.05)	3.17% (2.62–3.72)
		p-Value	0.0045*			—
	Hematologic malignancies	Number of studies	15	16	7	38
		Response rate (95% CI)	26.18% (15.17–37.18)	22.80% (11.51–34.08)	44.12% (26.30–61.94)	27.90% (20.53–35.27)
		p-Value	0.1047*			<0.001**
Fatal (grade 5) AEs (70studies)	Solid tumors	Number of studies	18	27	2	47
		Grade 5 AE rate (95% CI)	1.09% (0.15–2.03)	1.70% (0.82–2.59)	1.68% (0.10–4.32)	1.85% (1.14–2.56)
		p-Value	0.835*			-
	Hematologic malignancies	Number of studies	10	9	4	23
		Grade 5 AE rate (95% CI)	3.70% (1.01–6.39)	3.16% (0.69–5.63)	6.33% (1.15–11.51)	4.04% (2.18–5.89)
		p-Value	0.28*			0.14**
Grade 3/4 AEs (129studies)	Solid tumors	Number of studies	41	51	11	103
		Mean number of grade 3/4 AEs perperson (95% CI)	2.01 (1.93–2.10)	0.79 (0.74–0.85)	1.76 (1.61–1.93)	1.34 (1.22–1.47)
		p-Value	<0.001***			—
	Hematologic malignancies	Number of studies	11	9	6	26
		Mean number of grade 3/4 AEs perperson (95% CI)	0.98 (0.87–1.10)	0.75 (0.65–0.87)	2.75 (2.46–3.07)	1.22 (1.12–1.31)
		p-Value	<0.001***			0.01***

*p-Value from Q test for heterogeneity comparing response rate and grade 5 AE rate between type-of-therapy groups.

**p-Value from Q test for heterogeneity comparing response rate and grade 5 AE rate between types of tumor.

*** p-Value from Poisson regression. AE, adverse event.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002505.t003>

Adverse events

A total of 70 of the 170 trials reported fatal (grade 5) AEs. We observed 37 grade 5 AEs clearly reported among 1,838 patients (Table 3), suggesting an overall grade 5 AE rate of 2.09% (95%

CI 1.45% to 2.72%; $I^2 = 0.0\%$; $\text{Tau}^2 = 0$). This included 14 patients with solid tumors (1.85%;

95% CI 1.14% to 2.56%) and 23 patients with hematological malignancies (4.04%; 95% CI 2.18% to 5.89%). Differences in AE rates by type of therapy were not statistically significant. Grade 3/4 AEs were reported in 129 studies among 3,547 patients, with an average rate per person of 1.32 (95% CI 1.28 to 1.36). This included on average 1.34 (95% CI 1.22 to 1.47) grade 3/4 AEs per person with solid tumors and 1.22 (95% CI 1.12 to 1.31) grade 3/4 AEs per person with hematological malignancies. The highest average grade 3/4 AE rate per person was identified in patients with hematological malignancies tested with combined therapies: 2.75 (95% CI

2.46 to 3.07). We did not find significant linear time trends in fatal (grade 5) AEs ($p = 0.9$ for solid, $p = 0.7$ for hematological) (Fig 1). However, there was a significant difference in grade 5 AE rate ($p = 0.02$) for hematological malignancies between 2004–2006 (1.03%; 95% CI 0.10% to 2.87%) and 2007–2009 (7.79%; 95% CI 2.52% to 13.06%).

Direct comparison of risk and benefit

For direct risk and benefit evaluation, we identified a cohort of 66 studies out of the 170 where both objective responses and grade 5 AEs were reported (S5 Table). For sensitivity analysis, we

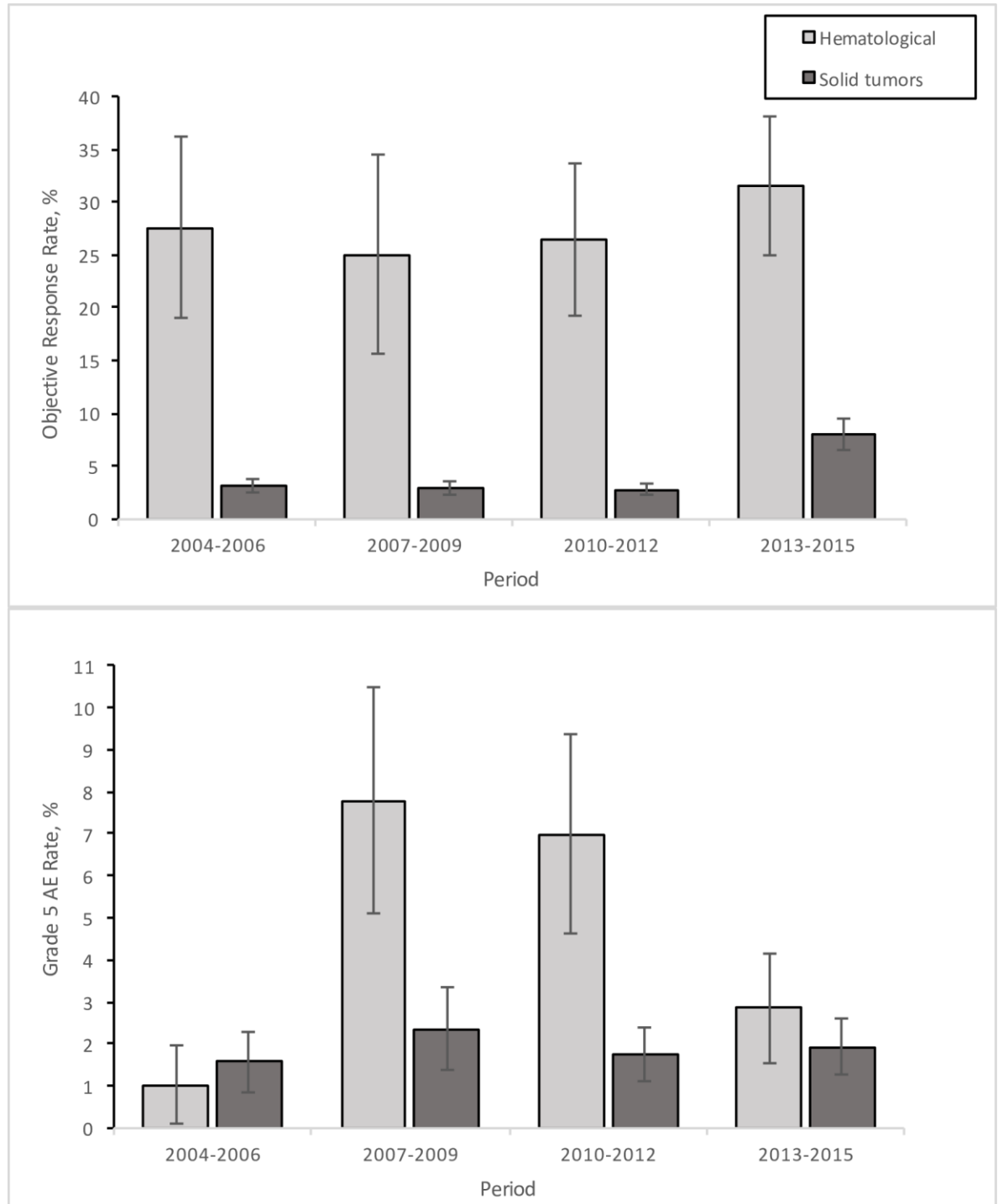


Fig 1. Time trends in response and treatment-related toxicity. Response and fatal (grade 5) adverse event (AE) rates were calculated for categories of publication year (2004–2006, 2007–2009, 2010–2012, and 2013–2015) to assess changes over time. Error bars indicate standard error.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002505.g001>

calculated response rates in the subgroup of 66 studies and compared them with response rates in the rest of the 101 studies where objective responses were reported. There were no statistical differences between these 2 groups in the case of solid tumors (2.97% versus 3.31%, $p = 0.54$) and hematological tumors (26.74% versus 29.42%, $p = 0.81$). We also calculated the grade 5 AE rates in the subgroup of 66 studies, and the majority of the results were almost identical as in the 70 studies where grade 5 AEs were reported. We found that higher responder rates were associated with higher grade 5 AE rates in hematological malignancies. We did not find this relationship in solid tumors.

Discussion

Our findings suggest that, on average, 1 in 10 children who enroll in pediatric Phase I trials experience objective response, while 1 in 50 die from drug-related AEs.

Because pediatric Phase I cancer trials enroll populations that lack competence to provide informed consent, these trials are generally pursued in a manner that maximizes their therapeutic prospect and reduces their risk. For example, they are generally pursued only after adult trials have clarified toxicity and appropriate dosing, and they generally test a narrower dose range. Despite this, our findings suggest that pediatric Phase I studies have similar drug-related serious (grade 3, 4, and 5) AE and response rates as adult studies. In [S6 Table](#) we compare our results with 6 similar reviews of adult Phase I cancer trials and 1 review of trials in pediatric populations. Despite the differences in methods applied in these studies, the pooled overall response rate for all types of cancers (solid and hematological) in our study was similar to that presented in meta-research with adults (10.6%) [38] and much higher than that in another study (2.95%) [39]. The pediatric response rate in our study for solid tumors, 3.17% (95% CI 2.62% to 3.72%), was slightly lower than that in adult solid tumor trials (3.8%) [40] and much lower than results presented in a smaller study (7.2%) [41]. We should further note that our aggregate objective response estimate for pediatric studies does not appear to have been driven by a small number of Phase I trials with large dose expansion cohorts. Only 44 trials involved dose expansion cohorts. Response rates for these trials did not differ from those not having dose expansion cohorts ($p = 0.10$), nor did we observe an obvious relationship between higher response rate and higher number of patients in expansion cohorts (Spearman's rank correlation coefficient $R = -0.08$, $p = 0.7$; see [S2 Fig](#)).

The overall death rate calculated in our systematic review was also higher in comparison with non-pediatric trials, though the size of the difference may be caused by differences in the calculation method [38,40] ([S6 Table](#)). Despite an evolution in new treatments and study methods, we did not find linear time trends in risk and benefit across the time period of our analysis.

The number of patients receiving doses recommended for subsequent testing can be interpreted as another proxy of therapeutic value for Phase I trials [38], though it should be noted that, on the one hand, a minority of drugs completing Phase I studies are ultimately proven safe and effective, while, on the other hand, doses lower than those recommended can still be therapeutic (if suboptimal). Overall, 32% of the patients received the recommended dose and 39% received doses below that recommended (weighted mean). Designs intended to increase the number of patients receiving the recommended dose [2,28,42–45] were uncommon.

We found a significantly higher overall response rate in hematological malignancies than in solid tumors. This likely reflects different criteria used to assess response, differences in the biology of these malignancies, and that the former typically enroll a more homogeneous set of indications. The response rate was also higher in all interventions where 2 or more drugs were

tested in comparison to the single-drug studies. The response rate was higher in all interventions where 3 or fewer types of malignancies were treated in comparison to the studies with 4 or more malignancies. This possibly indicates that studies where patients with a wider variety of malignancies are enrolled are based on a weaker research hypothesis regarding the efficacy of the tested agent against the specific malignancy. The average grade 3/4 AE rate per person was 1.32, which means that the typical patient was exposed to at least 1 major side effect of a therapy.

Our findings should be interpreted in light of the following limitations. First, the trials analyzed in our review were very heterogeneous. We used broad inclusion criteria to summarize the global response rate and risk. To reduce heterogeneity, we separated therapy types (chemotherapy, targeted agents, and combined therapies) and cancer types (solid tumors and hematological malignancies). We also explored this heterogeneity using meta-regression. Second, we relied only on published data and on the quality of reporting. Many current studies illustrate discrepancies between clinical trial registry records and published articles [46–49]. Moreover, we identified serious issues with reporting in our set of 170 analyzed trials. For instance, the poor quality of outcome reporting did not allow us to meta-analyze grade 3/4 AEs, and we were able to pool only the average number of grade 3/4 AEs per patient. Third, there was no explicit information about treatment-related deaths (grade 5 AEs) in 58.82% of studies—a figure that is surprising given the goal of Phase I trials. The low number of clearly reported treatment-related grade 5 AEs is an important limitation of our data synthesis. Fourth, response rates were used as a surrogate for benefit in our study. On the one hand, response rates could be a sensitive measure of benefit in the context of pediatric malignancies, given their rapid progression. On the other hand, the relationship between response rates and patient-centered outcomes like quality of life or survival is variable [33–37]. Moreover, eventual drug approvals are usually based on survival data from randomized controlled trials, and only about 6.7% to 9.6% of drugs tested in oncology will eventually be registered [50,51]. Better measures of benefit, like progression-free or overall survival, are typically not available in Phase I trials. Our measure of safety did not consider potential downstream effects, like secondary malignancies.

In adult Phase I cancer research, there is a lively debate as to whether access to treatments through trials is therapeutic [6–9,11,24,52]. This debate has particular significance for pediatric trials, since national and international policies generally require that interventions in trials presenting greater than minor increase over minimal risk must “hold out the prospect of direct benefit for the individual subject” and that “the relation of the anticipated benefit to the risk is at least as favorable to the subjects as that presented by available alternative approaches” [53].

Although experimental treatments in Phase I studies that deliver active drug doses clearly meet the first condition, the favorability of risk against benefit in comparison with alternative treatment options is subject to interpretation and may vary depending on the trial. Our data, coupled with careful ethical analysis, provide an empirical basis for further discussions about the therapeutic status of Phase I trials in children. In particular, they provide evidence for refining risk/benefit balance in Phase I trials and identifying those studies that present greater challenges for meeting standards of acceptable risk in children. They also provide a basis for clearer communications about risk and benefit to patients and their guardians.

Supporting information

S1 PRISMA Checklist.

(DOCX)

S1 Fig. PRISMA flow diagram.

(TIF)

S2 Fig. Relation between objective response rate and percentage of patients in dose expansion cohort.

(TIF)

S1 Table. Search strategy.

(DOCX)

S2 Table. Inclusion and exclusion criteria.

(DOCX)

S3 Table. Drugs and drug combinations used in included studies.

(DOCX)

S4 Table. Objective response rate and toxicity assessed in subgroups.

(DOCX)

S5 Table. Direct comparison of risk and benefit.

(DOCX)

S6 Table. Results of previous reviews.

(DOCX)

Acknowledgments

We thank Yuan Zhang for help screening articles in Chinese, Michael Van Zandt for help screening in Japanese, and Norio Watanabe for help with extracting articles in Japanese. We also thank Phyllis Zych Budka for linguistic edits. We are grateful to Harry Atkins for his suggestions on analysis of hematological malignancies and to Susan Z. Kornetsky and Martine deVries for comments on the direct benefit.

Author Contributions

Conceptualization: Marcin Waligora, Jonathan Kimmelman.

Data curation: Marcin Waligora, Magdalena Koperny, Mateusz T. Wasylewski, Karolina Strzebonska.

Formal analysis: Marcin Waligora, Malgorzata M. Bala, Magdalena Koperny, Mateusz T. Wasylewski, Karolina Strzebonska, Maciej Polak, Dean Fergusson, Jonathan Kimmelman.

Funding acquisition: Marcin Waligora.

Investigation: Marcin Waligora, Malgorzata M. Bala, Magdalena Koperny, Mateusz T. Wasylewski, Karolina Strzebonska, Rafał R. Jaeschke, Agnieszka Wozniak, Jan Piasecki, Agnieszka Sliwka, Jerzy W. Mitus.

Methodology: Marcin Waligora, Malgorzata M. Bala, Magdalena Koperny, Maciej Polak, Dean Fergusson, Jonathan Kimmelman.

Project administration: Marcin Waligora.

Resources: Marcin Waligora.

Software: Maciej Polak.

Supervision: Marcin Waligora, Malgorzata M. Bala, Jonathan Kimmelman.

Validation: Marcin Waligora, Dominika Nowis, Jonathan Kimmelman.

Visualization: Karolina Strzebonska.

Writing – original draft: Marcin Waligora, Jonathan Kimmelman.

Writing – review & editing: Marcin Waligora, Malgorzata M. Bala, Magdalena Koperny, Mateusz T. Wasylewski, Karolina Strzebonska, Rafał R. Jaeschke, Agnieszka Wozniak, JanPiasecki, Agnieszka Sliwka, Jerzy W. Mitus, Maciej Polak, Dominika Nowis, Dean Fergus-son, Jonathan Kimmelman.

References

1. Heron M. Deaths: leading causes for 2013. *Natl Vital Stat Rep.* 2016; 65:1–95.
2. Doussau A, Asselain B, Le Deley MC, Geoerger B, Doz F, Vassal G, et al. Innovations for phase I dose-finding designs in pediatric oncology clinical trials. *Contemp Clin Trials.* 2016; 47:217–27. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2016.01.009> PMID: 26825023
3. Moreno L, Pearson ADJ, Paoletti X, Jimenez I, Geoerger B, Kearns PR, et al. Early phase clinical trials of anticancer agents in children and adolescents—an ITCC perspective. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017; 14:497–507. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.59> PMID: 28508875
4. van Hasselt JG, van Eijkelenburg NK, Beijnen JH, Schellens JH, Huitema AD. Optimizing drug development of anti-cancer drugs in children using modelling and simulation. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 76:30–47. <https://doi.org/10.1111/bcp.12062> PMID: 23216601
5. Rieder M, Hawcutt D. Design and conduct of early phase drug studies in children: challenges and opportunities. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 82:1308–14. <https://doi.org/10.1111/bcp.13058> PMID: 27353241
6. Miller FG, Joffe S. Benefit in phase 1 oncology trials: therapeutic misconception or reasonable treatment option? *Clin Trials.* 2008; 5:617–23. <https://doi.org/10.1177/1740774508097576> PMID: 19029210
7. Lad PM, Dahl R. Defining the research category in pediatric Phase I oncology trials. *Account Res.* 2015; 22:139–47. <https://doi.org/10.1080/08989621.2014.919229> PMID: 25635846
8. Schuklenk U, Lowry C. Terminal illness and access to phase 1 experimental agents, surgeries and devices: reviewing the ethical arguments. *Br Med Bull.* 2008; 89:7–22. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldn048> PMID: 19056723
9. Miller M. Phase I cancer trials: a collusion of misunderstanding. *Hastings Cent Rep.* 2000; 30:34–43.
10. Agrawal M, Emanuel EJ. Ethics of phase 1 oncology studies: reexamining the arguments and data. *JAMA.* 2003; 290:1075–82. <https://doi.org/10.1001/jama.290.8.1075> PMID: 12941681
11. Kimmelman J. Is participation in cancer Phase I trials really therapeutic? *J Clin Oncol.* 2017; 35:135–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9902> PMID: 27646944
12. King NM. Defining and describing benefit appropriately in clinical trials. *J Law Med Ethics.* 2000; 28:332–43. PMID: 11317426
13. Barfield RC, Church C. Informed consent in pediatric clinical trials. *Curr Opin Pediatr.* 2005; 17:20–4. PMID: 15659958
14. Kodish E. Informed consent for pediatric research: is it really possible? *J Pediatr.* 2003; 142:89–90. <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.64> PMID: 12584521
15. Simon C, Eder M, Raiz P, Zyzanski S, Pentz R, Kodish ED. Informed consent for pediatric leukemia research: clinician perspectives. *Cancer.* 2001; 92:691–700. PMID: 11505417
16. Horng S, Emanuel EJ, Wilfond B, Rackoff J, Martz K, Grady C. Descriptions of benefits and risks in consent forms for phase 1 oncology trials. *N Engl J Med.* 2002; 347:2134–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa021182> PMID: 12501226
17. Eder ML, Yamokoski AD, Wittmann PW, Kodish ED. Improving informed consent: suggestions from parents of children with leukemia. *Pediatrics.* 2007; 119:849–59.
18. Yap TY, Yamokoski AD, Hizlan S, Zyzanski SJ, Angiolillo AL, Rheingold SR. Informed consent for pediatric phase 1 cancer trials: physicians' perspectives. *Cancer.* 2010; 116:3244–50. <https://doi.org/10.1002/cncr.25158> PMID: 20564626
19. Giesbertz NA, Bredenoord AL, van Delden JJ. Clarifying assent in pediatric research. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22:266–9. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.119> PMID: 23756442
20. Waligora M, Dranseika V, Piasecki J. Child's assent in research: age threshold or personalisation? *BMC Med Ethics.* 2014; 15:44. <https://doi.org/10.1186/1472-6939-15-44> PMID: 24923433

21. Jansen-van der Weide MC, Caldwell PH, Young B, de Vries MC, Willems DL, Van't Hoff W, et al. Clinical trial decisions in difficult circumstances: parental consent under time pressure. *Pediatrics*. 2015; 136:e983–92. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3402> PMID: 26416935
22. Piasecki J, Waligora M, Dranseika V. Non-beneficial pediatric research: individual and social interests. *Med Health Philos*. 2015, 18:103–12.
23. Simon R, Freidlin B, Rubinstein L, Arbuck SG, Collins J, Christian MC. Accelerated titration designs for phase I clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89:1138–47. PMID: 9262252
24. Ross L. Phase I research and the meaning of direct benefit. *J Pediatr*. 2006; 149:S20–4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.04.046> PMID: 16829237
25. Paoletti X, Georger B, Doz F, Baruchel A, Lokiec F, Le Tourneau C. A comparative analysis of paediatric dose-finding trials of molecularly targeted agent with adults' trials. *Eur J Cancer*. 2013; 49:2392–402. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.028> PMID: 23540589
26. Lee DP, Skolnik JM, Adamson PC. Pediatric phase I trials in oncology: an analysis of study conduct efficiency. *J Clin Oncol*. 2005; 23:8431–41. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.1568> PMID: 16293874
27. Onar A, Kocak M, Boyett JM. Continual reassessment method vs. traditional empirically based design: modifications motivated by Phase I trials in pediatric oncology by the Pediatric Brain Tumor Consortium. *J Biopharm Stat*. 2009; 19:437–55. <https://doi.org/10.1080/10543400902800486> PMID: 19384687
28. Vassal G, Zwaan CM, Ashley D, Le Deley MC, Hargrave D, Blanc P, et al. New drugs for children and adolescents with cancer: the need for novel development pathways. *Lancet Oncol*. 2013; 14:e117–24. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70013-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70013-5) PMID: 23434337
29. Skolnik JM, Barrett JS, Jayaraman B, Patel D, Adamson PC. Shortening the timeline of pediatric phase I trials: the rolling six design. *J Clin Oncol* 2008; 26:190–5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.7712> PMID: 18182661
30. Waligora M, Bala MM, Koperny M, Jaeschke RR, Kargul A, Piasecki J, et al. Risk and benefits of pediatric phase I trials in oncology, 2004 through 2014: a systematic review. CRD42015015961. PROSPERO; 2015.
31. Eisenhauer EA, Twelves C, Buyse M. Phase I cancer clinical trials: a practical guide. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2006.
32. Karp DD, Falchook GS. Handbook of targeted cancer therapy. Sacramento (CA): Wolters Kluwer; 2014.
33. Cremolini C, Antoniotti C, Pietrantonio F, Berenato R, Tampellini M, Barattelli C, et al. Surrogate endpoints in second-line trials of targeted agents in metastatic colorectal cancer: a literature-based systematic review and meta-analysis. *Cancer Res Treat*. 2017; 49:834–45. <https://doi.org/10.4143/crt.2016.249> PMID: 27857020
34. Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet Oncol*. 2015; 16:e32–42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70375-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70375-4) PMID: 25638553
35. Bruzzi P, Del Mastro L, Sormani MP, Bastholt L, Danova M, Focan C, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.106> PMID: 15955906
36. Agarwal SK, Mangal N, Menon RM, Freise KJ, Salem AH. Response rates as predictors of overall survival: a meta-analysis of acute myeloid leukemia trials. *J Cancer*. 2017; 8:1562–7. <https://doi.org/10.7150/jca.18686> PMID: 28775775
37. Han K, Ren M, Wick W, Abrey L, Das A, Jin J, et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in glioblastoma: a literature-based meta-analysis from 91 trials. *Neuro Oncol*. 2014; 16:696–706. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not236> PMID: 24335699
38. Horstmann E, McCabe MS, Grochow L, Yamamoto S, Rubinstein L, Budd T, et al. Risks and benefits of phase 1 oncology trials, 1991 through 2002. *N Engl J Med*. 2005; 352:895–904. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa042220> PMID: 15745980
39. Wong HH, Barton C, Acton G, McLeod R, Halford S. Trends in the characteristics, dose-limiting toxicities and efficacy of phase I oncology trials: the Cancer Research UK experience. *Eur J Cancer*. 2016; 66:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.07.004> PMID: 27514008
40. Roberts TG Jr, Goulart BH, Squitieri L, Stallings SC, Halpern EF, Chabner BA, et al. Trends in the risks and benefits to patients with cancer participating in phase 1 clinical trials. *JAMA*. 2004; 292:2130–40. <https://doi.org/10.1001/jama.292.17.2130> PMID: 15523074
41. Italiano A, Massard C, Bahleda R, Vataire AL, Deutsch E, Magné N, et al. Treatment outcome and survival in participants of phase I oncology trials carried out from 2003 to 2006 at Institut Gustave Roussy. *Ann Oncol*. 2008; 19:787–92. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm548> PMID: 18042834

42. Gupta S, Hunsberger S, Boerner SA, Rubinstein L, Royds R, Ivy P, et al. Meta-analysis of the relationship between dose and benefit in phase I targeted agent trials. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104:1860–6. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs439> PMID: 23169991
43. Kodish E. Pediatric ethics and early-phase childhood cancer research: conflicted goals and the prospect of benefit. *Account Res.* 2003; 10:17–25. <https://doi.org/10.1080/0898962030050214552299> PMID: 14552299
44. Doussau A, Asselain B, Le Deley MC, Geoerger B, Doz F, Vassal G, et al. Dose-finding designs in pediatric phase I clinical trials: comparison by simulations in a realistic timeline framework. *Contemp Clin Trials.* 2012; 33:657–65. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2011.11.015> PMID: 22521954
45. Brennan RC, Furman W, Mao S, Wu J, Turner DC, Stewart CF, et al. Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of oral gefitinib and irinotecan in children with refractory solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014; 74:1191–8. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2593-7> PMID: 25257509
46. Jones CW, Keil LG, Holland WC, Caughey MC, Platts-Mills TF. Comparison of registered and published outcomes in randomized controlled trials: a systematic review. *BMC Med.* 2015; 13:282. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0520-3> PMID: 26581191
47. Rosati P, Porzsolt F, Ricciotti G, Testa G, Inglese R, Giustini F, et al. Major discrepancies between what clinical trial registries record and paediatric randomised controlled trials publish. *Trials.* 2016; 17:430. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1551-6> PMID: 27659549
48. Killeen S, Souralious P, Hunter IA, Hartley JE, Grady HL. Registration rates, adequacy of registration, and a comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials published in surgery journals. *Ann Surg.* 2014; 259:193–6. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318299d00b> PMID: 23732270
49. Hartung DM, Zarin DA, Guise JM, McDonagh M, Paynter R, Helfand M. Reporting discrepancies between the ClinicalTrials.gov results database and peer-reviewed publications. *Ann Intern Med.* 2014; 160:477–83. <https://doi.org/10.7326/M13-0480> PMID: 24687070
50. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol.* 2014; 32:40–51. <https://doi.org/10.1038/nbt.2786> PMID: 24406927
51. Biotechnology Innovation Organization, Biomedtracker, Amplion. Clinical development success rates 2006–2015. Washington (DC): Biotechnology Innovation Organization; 2016 Jun.
52. Weber JS, Levit LA, Adamson PC, Bruinooge S, Burris HA 4th, Carducci MA, et al. American Society of Clinical Oncology policy statement update: the critical role of phase I trials in cancer research and treatment. *J Clin Oncol.* 2015; 33:278–84. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.2635> PMID: 25512456
53. US Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations. Title 45—public welfare. Part 46—protection of human subjects. Subpart D—additional protections for children involved as subjects in research. Washington (DC): Office of the Federal Register; 1983 Mar 8 [cited 2018 Jan 16]. Available from: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2016-title45-vol1/xml/CFR-2016-title45-vol1-part46.xml>.

2. PUBLIKACJA II: *Underestimation of harms in phase I trials*

W trakcie prac nad meta-badaniem *Risk and surrogate benefit for pediatric phase I trials in oncology: a systematic review with meta-analysis* [104] zauważyliśmy, że większość badań raportuje dane na temat korzyści (167 na 170 badań, 98%), natomiast informacje o zdarzeniach niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3 lub 4 pojawiły się w 129 badaniach (76%). Z kolei, dane na temat zgonów (zdarzeń niepożądanych stopnia 5) spowodowanych testowanym leczeniem zostały zawarte w 70 badaniach (41%). Okazuje się, że pomimo standardów dotyczących raportowania zdarzeń niepożądanych, część analizowanych badań nie podaje pełnych informacji na temat toksyczności badanych leków.

Problem z raportowaniem zdarzeń niepożądanych został także dostrzeżony w badaniach klinicznych fazy I ze zdrowymi ochotnikami [114]. Większość zdrowych ochotników swoje odczucia związane ze zdarzeniami niepożądanymi postrzega jako nieistotne lub nawet nierzeczywiste - będące efektem ich wyobraźni.

Wszystkie te kwestie omówiliśmy w komentarzu *Underestimation of harms in phase I trials* [91], której głównym celem jest zwrócenie uwagi na niepełne i niejasne raportowanie zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych fazy I. W artykule stwierdziliśmy, iż podstawową trudnością w badaniach klinicznych produktów leczniczych jest określenie, czy dane zdarzenie jest związane z testowanym lekiem, czy wynika z innych przyczyn. Niemniej, informacje na temat ryzyka w badaniach klinicznych powinny być pełne, rzetelne i zgodne ze standardami raportowania, stąd konieczne jest podejmowanie działań w celu poprawy jakości raportowania oraz identyfikacji zdarzeń niepożądanych.

commentary

Underestimation of Harms in Phase I Trials

Karolina Strzebonska and Marcin Waligora

Adverse events are key elements in defining risks in clinical trials. The quality of identifying, reporting, and eventually forecasting adverse events is crucial for participant protection and ethics assessment. Issues of reporting and problems with accurate attribution of adverse events as related — or not — to the study drug have been identified and frequently described in the literature. A new study by Fisher¹ addresses the lesser known problem of interpretation of adverse events by healthy volunteers.

Accounts of Adverse Events by Healthy Volunteers

Preclinical research answers basic questions about the safety of new medicinal products, but it does not guarantee that new agents are equally safe in humans. To develop new and sufficiently safe drugs, the recruitment of healthy volunteers is essential. However, the transition from preclinical to clinical stage is a critical turning point and can pose risks of mild to severe adverse events. Although the incidence of serious adverse events is low, they can occasionally occur as they did in the Phase I clinical trial of BIA 10-2474 in 2016 in France, in which one healthy participant died and six were hospitalized.²

It is known that healthy volunteers do pay attention to the risks associated with study interventions, potential side effects, and burdens of participation in a trial; the majority express preferences for low risk

studies.³ However, the risks associated with the occurrence of how adverse reactions are accounted for by Phase I trial participants was unknown. Such data are provided in new research by Fisher.⁴

This qualitative study, including 131 healthy volunteers, evaluated the subjective assessment of bodily changes in terms of harm. Most participants interpreted their experiences of having adverse events during Phase I trials as insignificant or not concerning. Others viewed adverse events as imagined, fabricated, or psychosomatic, meaning that they were generated by the participant's mind. There were times when volunteers acknowledged the bodily changes as real and painful, but according to them, they were caused by some factor other than the study drug. Their interpretations minimize, deny or re-attribute the cause of adverse events to downplay the possibility and magnitude of experienced harm.⁵ The main reason to do so is the motivation to earn money for enduring interventions, which can be very unpleasant, uncomfortable, or risky.⁶ The tendency to delink the experience of adverse events from being harmed results also from the clinical trial environment. Participants compare their bodily changes to the greater risks outlined in informed consent forms or try to explain that the adverse events they experience are the result of some lifestyle changes (e.g., caffeine withdrawal) during the trial period.⁷ There are also instances of dual enrollment, in which volunteers ignore both restrictions and potential harms related to participation in more than one trial at a time.

These factors, taken together, can indicate that Phase I trials are, in general, considered safe by healthy volunteers. Adverse events are underestimated and, in some cases, can even be unreported.

Karolina Strzebonska, M.Eng., is a Ph.D. candidate at the Faculty of Health Sciences at the Jagiellonian University Medical College and the member of REMEDY, Research Ethics in Medicine Study Group. **Marcin Waligora, Ph.D.**, is a Professor at the Department of Philosophy and Bioethics, Jagiellonian University Medical College in Krakow, Poland.

Accounts of Adverse Events in Phase I Trials in Oncology

Some Phase I trials must be conducted with sick participants because various tested drugs are too toxic or potentially too dangerous for healthy volunteers. The largest area of such research is Phase 1 in oncology, which aims not only to evaluate the safety and dosage of a new compound but also demonstrate preliminary evidence of efficacy.

It is known that healthy volunteers do pay attention to the risks associated with study interventions, potential side effects, and burdens of participation in a trial; the majority express preferences for low risk studies. However, the risks associated with the occurrence of how adverse reactions are accounted for by Phase I trial participants was unknown. Such data are provided in new research by Fisher.

Phase I studies in oncology include participants with advanced cancer who usually have exhausted standard therapeutic options. The advancement of the disease and very strict entry conditions ensure that, unlike in Phase I with healthy volunteers, participants of cancer Phase I trials are rarely serial participants. Their motivations for participation, expectations of the benefit/risk ratio, and accounts of adverse events also differ from healthy volunteers. While the motives of the latter are mostly economic, sick participants often hope for the direct therapeutic benefit or enhanced care from researchers-physicians. Sometimes patients can also misunderstand the probability of direct benefit or harm that may result from participating in research by underestimating risks, overestimating benefits, or both.

As in studies with healthy volunteers, adverse events in Phase I in oncology pose some problems with interpretation. The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 defines an adverse event as “any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure.” Adverse events are assessed on a 5 grade (severity) scale, in which grade 1 is a mild symptom

and grade 5 is death caused by the adverse event. Clear categorization of adverse events most likely helps with severity classifications. But the core of the interpretation problem of adverse events in Phase I cancer trials is the difficulty to accurately attribute adverse events as related — or not — to the study drug, to the disease, co-morbid illness, or to a combination of all three.⁸ This can be one of the reasons why adverse events in cancer Phase I trials are not always reported in a clear manner. For example, in our recent meta-research calculating risk and benefit in pediatric Phase I trials in oncology, there was no explicit information about drug-related deaths (grade 5 adverse events) in 100 among 170 of analyzed studies.⁹

Conclusion

Data from various research suggest that potential harms occurring in Phase 1 trials are most likely underestimated by the participants and there is the possibility that some adverse events are unreported. While the issues of reporting of adverse events could be solved by technical solutions, problems with interpretation of adverse events need more advanced techniques and should be further discussed.

Note

Funding was provided by the National Science Center, Poland UMO-2015/18/HS1/00354, and Dr. Waligora reports personal fees from Advisory Bioethics Council, Sanofi outside the submitted work.

References

1. J.A. Fisher et al., “Appraising Harm in Phase I Trials: Healthy Volunteers’ Accounts of Adverse Events,” *Journal of Law, Medicine & Ethics* 47, no. 2 (2019): 323-333.
2. S.C. Chen, N. Sinaii, G. Bedarida, M.A. Gregorio, E. Emanuel, and C. Grady, “Phase 1 Healthy Volunteer Willingness to Participate and Enrollment Preferences,” *Clinical Trials* 14, no. 5 (2017): 537-546, doi: 10.1177/1740774517722131.
3. Chen, *supra* note 2.
4. Fisher, *supra* note 1.
5. Fisher, *supra* note 1.
6. J. J. Ró y ska, “What Makes Clinical Labour Different? The Case of Human Guinea Pigging,” *Journal of Medical Ethics* 44, no. 9 (2018): 638-642, doi:10.1136/medethics-2017-104267.
7. Fisher, *supra* note 1.
8. A. Eaton, A. Iasonos, M.M. Gounder, E.G. Pamer, A. Drilon, D. Vulih, G.L. Smith, S.P. Ivy, D.R. Spriggs, and D.M. Hyman, “Toxicity Attribution in Phase I Trials: Evaluating the Effect of Dose on the Frequency of Related and Unrelated Toxicities,” *Clinical Cancer Research* 22, no. 3 (2016): 553-559, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0339.
9. M. Waligora et al., “Risk and Surrogate Benefit for Pediatric Phase I Trials in Oncology: A Systematic Review with Meta-Analysis,” *PLOS Medicine* 15, no. 2 (2018): e1002505, doi:10.1371/journal.pmed.1002505.

3. PUBLIKACJA III: *Risk and benefit for targeted therapy agents in pediatric phase II trials in oncology: a systematic review with a meta-analysis*

Kontynuację prac nad ryzykiem i korzyścią w badaniach klinicznych w onkologii dziecięcej stanowi drugie meta-badanie *Risk and benefit for targeted therapy agents in pediatric phase II trials in oncology: a systematic review with a meta-analysis* [105].

Do badania włączyliśmy 34 badania kliniczne testujące substancje zaliczane do terapii celowanych, które zostały opublikowane w latach 2015-2020. W badaniach tych uczestniczyło łącznie 1202 pacjentów onkologicznych.

Ryzyko udziału w badaniu mierzyliśmy na podstawie poważnych, zagrażających życiu lub śmiertelnych działań niepożądanych testowanego leku. Korzyść zdefiniowaliśmy jako częściową lub całkowitą odpowiedź organizmu na leczenie. Zebrane dane poddaliśmy meta-analizie. Różnice w odsetkach odpowiedzi w podgrupach oceniliśmy za pomocą testu Q w meta-regresji.

Łączny odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł **24.4%**. Oznacza to, że średnio jedno na czworo dzieci w badaniach klinicznych fazy II w onkologii uzyskuje częściową lub całkowitą odpowiedź na terapię celowaną. Zaobserwowaliśmy również, że wskaźnik odpowiedzi był niższy dla guzów litych (6.4%) niż dla nowotworów hematologicznych (55.1%); $p < 0.001$.

Całkowity odsetek zgonów z powodu działań niepożądanych związanych z toksycznością testowanych leków wyniósł **1.6%**. Oznacza to, że średnio jedno na 63 dzieci umiera w onkologicznych badaniach klinicznych fazy II z powodu zdarzeń niepożądanych wywołanych testowanym produktem leczniczym.

Gdy łączne wskaźniki ryzyka i korzyści dla terapii celowanych zestawiliśmy ze wskaźnikami z poprzedniego meta-badania [104] okazało się, że **bezpośrednia korzyść (rozumiana jako odpowiedź na leczenie) jest większa w badaniach klinicznych fazy II (24.4%) niż w badaniach klinicznych fazy I (3.5%)**. Natomiast **nie zaobserwowaliśmy różnicy** w poziomie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 5 pomiędzy badaniami fazy I (1.8%) a badaniami fazy II (1.6%).

Co więcej, gdy otrzymane wyniki zestawiliśmy z podobnymi szacunkami dotyczącymi badań klinicznych fazy II w onkologii dziecięcej testujących chemioterapię, okazuje się, że ryzyko i korzyść dla terapii celowanych plasują się na podobnym poziomie jak dla chemioterapii: odsetek odpowiedzi – 19.6%, odsetek zgonów spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi – 1.4%.



Risk and Benefit for Targeted Therapy Agents in Pediatric Phase II Trials in Oncology: A Systematic Review with a Meta-Analysis

Karolina Strzebonska¹ · Mateusz T. Wasylewski¹ · Lucja Zaborowska¹ · Maciej Polak^{1,2} · Emilia Slugocka¹ · Jakub Stras¹ · Mateusz Blukacz³ · Bishal Gyawali⁴ · Marcin Waligora¹

Accepted: 27 May 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Background For research with human participants to be ethical, risk must be in a favorable balance with potential benefits. Little is known about the risk/benefit ratio for pediatric cancer phase II trials testing targeted therapies.

Objective Our aim was to conduct a systematic review of preliminary efficacy and safety profiles of phase II targeted therapy clinical trials in pediatric oncology.

Methods Our protocol was prospectively registered in PROSPERO (CRD42020146491). We searched EMBASE and PubMed for phase II pediatric cancer trials testing targeted agents. We included solid and hematological malignancy studies published between 1 January, 2015 and 27 February, 2020. We measured risk using drug-related grade 3 or higher adverse events, and benefit by response rates. When possible, data were meta-analyzed. All statistical tests were two-sided.

Results We identified 34 clinical trials (1202 patients) that met our eligibility criteria. The pooled overall response rate was 24.4% (95% confidence interval [CI] 14.5–34.2) and was lower in solid tumors, 6.4% (95% CI 3.2–9.6), compared with hematological malignancies, 55.1% (95% CI 35.9–74.3); $p < 0.001$. The overall fatal drug-related (grade 5) adverse event rate was 1.6% (95% CI 0.6–2.5), and the average drug-related grade 3/4 adverse event rate per person was 0.66 (95% CI 0.55–0.78).

Conclusions We provide an estimate for the risks and benefits of participation in pediatric phase II cancer trials. These data may be used as an empirical basis for informed communication about benefits and burdens in pediatric oncology research.

1 Introduction

Although death rates for cancers have declined by about 50% from the 1970s, cancer continues to be one of the leading causes of death in the pediatric population [1]. Globally, it is estimated that there will be 13.7 million new pediatric cancer cases by 2050 [2]. Hence, new therapeutics that

meaningfully improve outcomes in pediatric cancers are needed [3, 4].

However, pediatric research on anticancer agents poses more challenges than research involving adult participants [5–7]. Children are considered a vulnerable population, thus their enhanced protection is required [8]. Despite challenges and strict requirements, conducting clinical trials in this population is indispensable to confirm the efficacy of tested drugs and to protect children against possible negative effects of prescribing medications off-label [5, 9, 10].

Cancer phase II studies are an important element of the drug development process designed to establish the short-term activity of new treatments, further evaluate safety and toxicity and, if these treatments are sufficiently promising, advance them for evaluation in phase III trials [11]. To be considered as ethical, research involving pediatric participants must meet, among others, a favorable risk/benefit ratio criterion [12–14]. The determination of whether risks and potential benefits of research interventions are acceptable requires ethical and clinical expertise and scientific knowledge and data [15]. Numerous studies have considered

Marcin Waligora
m.waligora@uj.edu.pl

- ¹ Research Ethics in Medicine Study Group (REMEDY), Department of Philosophy and Bioethics, Jagiellonian University Medical College, ul. Kopernika 40, 31-501 Kraków, Poland
- ² Chair of Epidemiology and Population Studies, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland
- ³ Institute of Psychology, University of Silesia, Katowice, Poland
- ⁴ Department of Oncology and the Department of Public Health Sciences, Queen's University, Kingston, ON, Canada

Published online: 10 June 2021

 Adis

Key Points

We conducted a systematic review of activity and safety profiles of phase II targeted therapy clinical trials in pediatric oncology.

The pooled overall response rate was 24.4%. The average drug-related grade 3/4 adverse event rate per person was 0.66. The overall drug-related fatal (grade 5) adverse event rate was 1.6%.

These estimates of risks and benefits are helpful to make an informed decision about participation in phase II pediatric oncology trials testing targeted therapies.

adverse events (AEs) and response rates of anticancer agents in phase I adults as well as pediatric clinical trials [16–20]; others focused on the risks and benefits of particular drugs [21, 22] or interventions in specific cancer types [23, 24]. Historically, targeted drugs are considered to have a better toxicity profile than chemotherapy agents [25, 26]. Yet, little is known about the risk-benefit profile for pediatric phase II oncology trials of targeted drugs. We conducted a systematic review and meta-analysis to systematically assess the risks and benefits for pediatric participants in contemporary phase II oncology clinical trials testing targeted therapies.

2 Methods

The study protocol was prospectively registered in PROSPERO (CRD42020146491) [27]. We followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses guidelines.

2.1 Search Strategy

We systematically searched PubMed and EMBASE for relevant articles and abstracts published between 1 January, 2015 and 27 February, 2020, using strategies that included keywords and suggested MeSH and Emtree entry terms, their synonyms, and closely related words (Table 1 of the Electronic Supplementary Material [ESM]). Searches were not limited by language. Our search strategies were checked using the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health peer-review checklist for search strategies [28].

We performed a complementary search of ClinicalTrials.gov on 23 June, 2020 to find pediatric oncology studies with posted results (LZ, MTW). Then, all studies with registration numbers were searched by two researchers independently

(KS, MTW) for additional publications on ClinicalTrials.gov and/or Google Scholar on 3 July, 2020. For a detailed description of the search methodology, see the ESM.

2.2 Study Selection and Eligibility Criteria

Five researchers (LZ, MTW, KS, ES, MB) performed title and abstract screening for initial study inclusion and four researchers (LZ, MTW, ES, JS) performed full-text screening to determine the final list of included studies. The study selection process was conducted independently by two researchers, any disagreements were resolved by discussion, and when necessary an arbiter was involved (MW, BG).

We included pediatric cancer phase II clinical trials that published their results in the last 5 years as well as phase I/II or phase II/III studies (if phase II results were reported separately) investigating targeted therapy agents. Key inclusion criteria were as follows: (1) all or a majority of participants (over 50%) were under 21 years old and/or the study was indicated as pediatric, or results were provided separately for the pediatric population; (2) diagnosis of any malignancy (solid or hematological); and (3) assessment of toxicity and/or response of targeted therapy or a combination of targeted therapies (monoclonal antibodies or small molecules or antibody drug conjugates [29]). We excluded studies evaluating: (1) chemotherapy and immunotherapy regimens, or a combination of these with targeted therapy; (2) topical only or regionally administered drugs (i.e., delivered directly to the tumor without any systemic effects); (3) non-pharmacological modalities (e.g., surgery, radiotherapy, gene therapy, stem cell therapy, or any of these combined with targeted therapy); or (4) supportive care without anticancer agents or with other interventions not falling under a targeted therapy category (e.g., antiviral agents). Inclusion and exclusion criteria were defined prospectively in the protocol [27].

2.3 Data Extraction

We created and piloted a data extraction form. On the basis of the pilot, we refined and prepared the final version (available from <https://osf.io/m7fw3/>). Data were extracted from each publication and/or ClinicalTrials.gov study record independently by two reviewers (LZ, MTW, ES, JS). All reviewers received training prior to extraction. Disagreements were resolved by discussion, and when necessary, a third person, an arbiter, was involved (MW). An experienced medical oncologist had a supervisory role (BG). In the case of multiple publications for the same study, the results from the full publication and/or the most recent version were used in the extraction.

From each study, we extracted data related to: study characteristics (e.g., year of results publication, phase, funding, study status), patient characteristics (e.g., age, number of

enrolled and eligible participants, type of malignancy), intervention (e.g., number and names of investigated drugs), and outcomes (e.g., toxicity, response). For more details, see our extraction form (<https://osf.io/m7fw3/>).

2.4 Data Curation

Phase II studies do not generally measure survival endpoints; thus, we decided to use the objective response rate as a proxy for the therapeutic benefit [30]. For solid tumor studies, we defined benefit as the proportion of participants with partial and/or complete response (reported separately or as an objective response rate) as defined by study authors. To measure benefit for hematological malignancy studies (except for acute leukemias and chronic myeloid leukemia), we considered any of the various methods of measuring partial and/or complete response (e.g., cytogenetic, hematologic, or molecular). For acute leukemias and chronic myeloid leukemia, we did not count any types of partial responses in our assessment of benefit because anything short of a complete response is not considered a benefit for these malignancies [31, 32].

We defined risk as the proportion of participants experiencing grade 3, 4, or 5 drug-related AEs as defined by the Common Toxicity Criteria for Adverse Events, Version 5.0 (and earlier versions) [33]. An AE was considered as related to the study drug if it was clearly stated by the study authors; expressions such as “AEs at least possibly related to study therapy”, “treatment-emergent AEs”, and “AEs suspected to be drug related” were also acceptable. In cases where a fatal event was not clearly described as treatment related, we excluded it from our drug-related grade 5 AE rate estimations. All data on AEs in our analysis are treatment related. To compare the risks and benefits, we analyzed a cohort of studies where both drug-related deaths (grade 5 AEs) and responses were clearly reported.

2.5 Statistical Analysis

Pooled response rate, treatment-related fatal (grade 5) AE rate, and treatment-related grade 3/4 AEs rate were calculated within each stratum when more than one study provided data using meta-analytic methods. Modeling with random effects and the restricted maximum likelihood estimator were used to account for between-study heterogeneity. I^2 statistics were calculated to provide a measure of the proportion of overall variation attributable to between-study heterogeneity. Differences in response rates between the categories of study definition, number of drugs, and the number of types of malignancies were assessed using the Q test for heterogeneity in meta-regression. Pooled response was calculated for categories of publication year (2015–16, 2017–18, and 2019–20) to assess changes over time. P -values for trends

in response between 2015 and 2020 were obtained from a meta-regression. A meta-analysis was conducted using the metafor package (R, Version 3.2.3); $p < 0.05$ was considered statistically significant. All tests were two-sided. The average number of treatment-related grade 3 and 4 AEs per person with a 95% confidence interval (CI) was estimated using a Poisson regression model.

2.6 Analysis of Both Solid Tumor and Hematological Malignancy Studies

Because large differences were observed in responses between solid tumors and hematological malignancies, we stratified our analyses by the type of cancer. For three studies that included both solid and hematological malignancies, patients were separated for response data and, for one study including both these cancer types, we separated data on the drug-related fatal (grade 5) AE rate. The data separation did not influence response rates or drug-related fatal (grade 5) AEs rates in our analysis.

2.7 Risk of Bias Assessment

Two authors (LZ, MTW) independently assessed the risk of bias for all included studies using the Cochrane risk of bias tools for randomized or non-randomized studies [34, 35]. Judgments were based on the algorithms proposed by the authors of ROBINS and RoB2 tools, adjusted to fit the specific aspects of our analysis. Disagreements were resolved by discussion.

3 Results

3.1 Clinical Trial and Patient Characteristics

Our search identified 8317 references and 7375 remained after the removal of duplicates. We selected 119 full texts for review, of which 31 (concerning 25 clinical trials) met our inclusion criteria. After additional searches on ClinicalTrials.gov and Google Scholar, we included a total of 34 unique clinical trials for extraction (Fig. 1 of the ESM). The list of included studies with malignancy names and agents tested is presented in Table 2 of the ESM.

Among the 34 clinical trials ($N = 1202$) included, the majority (28; 82.4%) were phase II trials, five (14.7%) reported results of a phase I/II trial, and one (2.9%) reported a phase II/III trial (Table 1). Twenty-seven trials (79.4%) enrolled only pediatric patients, and seven (20.6%) enrolled both children and adults. Twenty-two studies (64.7%) involved only patients with solid tumors, while nine studies (26.5%) involved only patients with hematological malignancies. The vast majority of trials (31; 91.2%) tested

monotherapies and three (8.8%) tested combinations of two targeted agents. Twelve studies (35.4%) recommended further drug evaluations, and three (8.8%) were against further testing. Ten trials (29.4%) were funded by private sponsors, 11 (32.4%) by public institutions, and 12 (35.3%) by both private and public sponsors. The majority of the trials (27; 79.4%) were conducted in North America.

In 25 studies, the median age of participants was below 18 years, in three studies, the median age was between 18 and 21 years, and in the remaining six studies, the median age was not reported (Table 2). Twenty-one studies used the Lansky/Karnofsky performance scale, two studies used the Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization/Zubrod scale, and seven studies used both these scales to measure performance status for eligibility.

3.2 Benefit

We analyzed 360 responses reported among 1202 participants enrolled in 34 clinical trials. The pooled overall response rate across all malignancies was 24.4% (95% CI 14.5–34.2; $I^2 = 98.5\%$) (Table 3). The response rate for solid tumors among 670 patients was 6.4% (95% CI 3.2–9.6), while the response rate for hematological malignancies among 522 patients was significantly higher: 55.1% (95% CI 35.9–74.3); $p < 0.001$.

We did not find a significant difference in response rates by the type of trial (Table 3 of the ESM). The response rate in phase II/III trials vs phase I/II trials vs phase II trials was: 40.4% ($N = 1$) vs 33.4% ($N = 6$) vs 22.2% ($N = 30$); $p = 0.62$. The response rate in seamless phase I/II trials vs phase II trials in solid tumors was: 10.5% vs 3.6%; $p = 0.08$.

We observed higher responses related to the smaller number of types of malignancies included in a study. The response rate was higher in all trials where three or fewer types of malignancies were treated (30.3%) in comparison to the trials with four or more types of cancers (2.3%); $p = 0.047$.

The comparison of response rates between single-drug and multiple-drug studies was not possible because only three solid tumor studies investigated two drugs per study. In these three studies, none of the participants responded to the study drugs.

3.3 Trends in Response Rate

We did not find significant linear time trends in response rates ($p = 0.96$ for hematological malignancies, $p = 0.27$ for solid tumors, $p = 0.1$ for both hematological malignancies and solid tumors) (Fig. 1). The response rate for studies published between 2015 and 2016 was 9.2% (95% CI 3.2–15.1), and the response rate for trials published in 2017 or 2018 was 32.3% (95% CI 16.4–48.2).

3.4

Risk

Twenty of the 34 trials reported drug-related fatal (grade 5) AEs. There were 16 drug-related grade 5 AEs among 694 patients, and the overall treatment-related grade 5 AE rate was 1.6% (95% CI 0.6–2.5%, $I^2 = 5.1\%$) (Table 3). The difference in the drug-related grade 5 AE rate between solid tumors and hematological malignancies was not statistically significant (2.5% vs 0.8%; $p = 0.1$).

One hundred and forty-nine patients (49.0%; 95% CI 31.3–66.7) experienced treatment-related grade 3/4 AEs in 12 trials (Table 3). There was no significant difference in the occurrence of drug-related grade 3/4 AEs between patients with solid tumors (49.2%) and patients with hematological malignancies (48.3%); $p = 0.81$.

One hundred and thirty-one drug-related grade 3/4 AEs were reported in eight studies among 199 patients with solid tumors, with an average rate per person of 0.66 (95% CI 0.55–0.78). There were no hematological studies reporting drug-related grade 3/4 AEs.

3.5 Direct Comparison of Risk and Benefit

We identified 20 studies where both response rates and drug-related deaths (grade 5 AEs) were clearly reported (Table 3). The response rate was significantly higher in hematological studies (36.0%; 95% CI 8.1–64.2) than in solid tumor studies (2.2%; 95% CI 0.8–3.5); $p < 0.01$. As described above, the treatment-related grade 5 AE rate was 0.8% in hematological studies and 2.5% in solid tumor trials. We found that the response rate was significantly lower in studies reporting drug-related grade 5 AEs than in the remaining studies lacking data on drug-related grade 5 AEs: 16.0% (95% CI 6.0–26.0) vs 39.1% (95% CI 21.5–56.7); $p = 0.009$.

3.6 Risk of Bias Assessment

The risk of bias of the included studies is available on <https://osf.io/vcshp/>. There was only one open-label randomized study with the overall risk of bias judgment of ‘some concerns’ mainly owing to some differences in the measurement of the outcome between two groups. Among 33 non-randomized studies, two of them were assessed as having a critical risk of bias. The missing data were the major factor contributing to high levels of bias marked as “critical” or “serious”.

4 Discussion

To our knowledge, we report the first systematic review of the risks and benefits of pediatric phase II cancer trials in the era of targeted therapy. Our findings suggest that, on

Table 1 Characteristics of 34 included clinical trials

Characteristic	Category	Type of tumor			Total
		Solid	Hematological	Both	
All studies		22 (64.7)	9 (26.5)	3 (8.8)	34 (100)
Publication year	2015	7 (31.8)	1 (11.1)	0 (0)	8 (23.5)
	2016	5 (22.7)	0 (0)	1 (33.3)	6 (17.7)
	2017	2 (9.1)	3 (33.4 ^a)	2 (66.7)	7 (20.6)
	2018	5 (22.7)	4 (44.4)	0 (0)	9 (26.5)
	2019	2 (9.1)	1 (11.1)	0 (0)	3 (8.8)
	2020	1 (4.6)	0 (0)	0 (0)	1 (2.9)
Locations ^b	Africa	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	1 (2.9)
	Asia	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	3 (8.8)
	Australia	4 (18.2)	3 (33.3)	0 (0)	7 (20.6)
	Europe	8 (36.4)	5 (55.6)	1 (33.3)	14 (41.2)
	North America	17 (77.3)	8 (88.9)	2 (66.7)	27 (79.4)
	South America	1 (4.6)	1 (11.1)	0 (0)	2 (5.9)
	Not reported	1 (4.6)	0 (0)	0 (0)	1 (2.9)
Funding	Private	6 (27.2 ^a)	4 (44.4)	0 (0)	10 (29.4)
	Public	10 (45.5)	1 (11.2 ^a)	0 (0)	11 (32.4)
	Mixed	5 (22.7)	4 (44.4)	3 (100)	12 (35.3)
	Unclear	1 (4.6)	0 (0)	0 (0)	1 (2.9)
Study status	Active, not recruiting	3 (13.6)	4 (44.4)	1 (33.3)	8 (23.5)
	Completed	13 (59.1)	4 (44.4)	2 (66.7)	19 (55.9)
	Terminated	4 (18.2)	1 (11.2 ^a)	0 (0)	5 (14.7)
	Not reported	2 (9.1)	0 (0)	0 (0)	2 (5.9)
Study definition	Phase I/II	3 (13.6)	1 (11.1)	1 (33.3)	5 (14.7)
	Phase II	19 (86.4)	7 (77.8)	2 (66.7)	28 (82.4)
	Phase II/III	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	1 (2.9)
Population	Pediatric only	16 (72.7)	8 (88.9)	3 (100)	27 (79.4)
	Mixed	6 (27.3)	1 (11.1)	0 (0)	7 (20.6)
Number of tumor types studied in the trial	1 type	10 (45.5)	7 (77.8)	0 (0)	17 (50.0)
	2 or 3 types	5 (22.7)	2 (22.2)	1 (33.3)	8 (23.5)
	4 types	2 (9.1)	0 (0)	0 (0)	2 (5.9)
	More than 4	4 (18.1 ^a)	0 (0)	2 (66.7)	6 (17.7)
	Not reported	1 (4.6)	0 (0)	0 (0)	1 (2.9)
Total number of investigational drugs	1 drug	19 (86.4)	9 (100)	3 (100)	31 (91.2)
	2 drugs	3 (13.6)	0 (0)	0 (0)	3 (8.8)
Randomization	Yes	1 (4.5 ^a)	0 (0)	0 (0)	1 (2.9)
	No	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	1 (2.9)
	Not applicable	21 (95.5)	9 (100)	2 (66.7)	32 (94.2 ^a)
Blinding	Blinding present	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	No blinding	22 (100)	9 (100)	3 (100)	34 (100)
Further studies recommended	Yes	7 (31.8)	3 (33.3)	2 (66.7)	12 (35.4 ^a)
	No	2 (9.1)	1 (11.1)	0 (0)	3 (8.8)
	Not reported	12 (54.6)	5 (55.6)	1 (33.3)	18 (52.9)
	Not applicable	1 (4.5 ^a)	0 (0)	0 (0)	1 (2.9)

Data given as number of studies (%)

^aPercentage was calculated by subtracting the remaining % values from 100%

^bSome of the studies were conducted in more than 1 location

Table 2 Characteristics of patients

Characteristic	Category	Type of tumor			Total
		Solid	Hematological	Both	
Enrolled patients, <i>n</i>		559	491	152	1202
Evaluated patients, <i>n</i> (%)		524 (93.7)	470 (95.7)	151 (99.3)	1145 (95.3)
Male, <i>n</i> (%) ^a		290 (51.9)	214 (43.6)	80 (52.6)	584 (48.6)
Median age at enrollment, <i>n</i> (%) of studies ^b , years	< 6	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	6.0–11.9	9 (40.9)	3 (33.3)	2 (66.7)	14 (41.2)
	12.0–17.9	8 (36.4)	3 (33.3)	0 (0)	11 (32.4)
	18–21	2 (9.1)	1 (11.1)	0 (0)	3 (8.8)
Performance status scale used, <i>n</i> (%) of studies	Lansky/Karnofsky scale	16 (72.7)	4 (44.4)	1 (33.3)	21 (61.8)
	ECOG/WHO/Zubrod	1 (4.6)	1 (11.2 ^d)	0 (0)	2 (5.9)
	Both	4 (18.1 ^d)	2 (22.2)	1 (33.3)	7 (20.6)
	Other ^c	0 (0)	0 (0)	1 (33.4 ^d)	1 (2.9)
	Not reported	1 (4.6)	2 (22.2)	0 (0)	3 (8.8)

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, WHO World Health Organization

^aSex was not reported in 1 mixed malignancy, 2 solid tumor, and 3 hematological malignancy studies

^bAge was not reported in 1 mixed malignancy, 3 solid tumor, and 2 hematological malignancy studies

^cOther: Lansky/Karnofsky scale plus Standard Children's Oncology Group criteria for performance status

^dPercentage was calculated by subtracting the remaining % values from 100%

Table 3 Response rates and toxicity in the type of malignancy subgroups

Outcome	Measure	Type of malignancy		
		Solid tumors	Hematological malignancies	Solid and hematological
Benefit (34 clinical trials ^a)	No. of studies	25	12	34 ^a
	Response rate, % (95% CI)	6.4 (3.2–9.6)	55.1 (35.9–74.3)	24.4 (14.5–34.2)
	<i>P</i> value	< 0.001 ^b		–
Drug-related fatal (grade 5) AEs (20 clinical trials ^c)	No. of studies	15	6	20 ^c
	Drug-related grade 5 AE rate, % (95% CI)	2.5 (1.1–4.0)	0.8 (0.01–1.8)	1.6 (0.6–2.5)
	<i>P</i> value	0.1 ^b		–
Benefit (20 clinical trials where drug-related grade 5 AEs reported ^c)	No. of studies	15	6	20 ^c
	Response rate, % (95% CI)	2.2 (0.8–3.5)	36.0 (8.1–64.2)	16.0 (6.0–26.0)
	<i>P</i> value	0.0018 ^b		–
Patients with drug-related grade 3/4 AEs (12 clinical trials)	No. of studies	9	3	12
	% of patients with drug-related 3/4 AEs (95% CI)	49.2 (29.0–68.4)	48.3 (6.6–93.6)	49.0 (31.3–66.7)
	<i>P</i> value	0.81 ^b		–

AE adverse event, CI confidence interval

^aResponses of 3 studies including both types of malignancies were analyzed separately

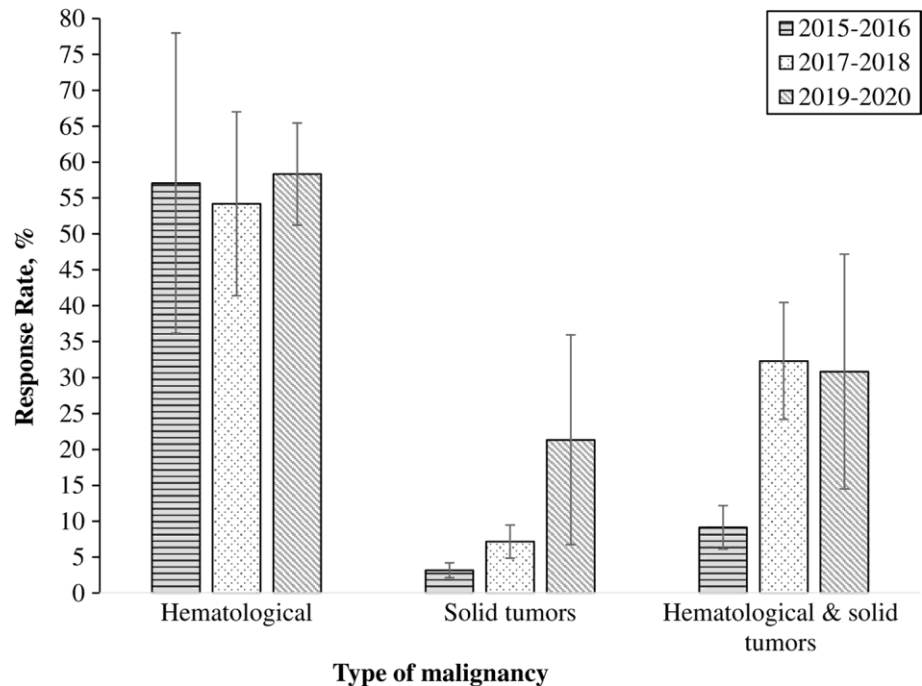
^b*P* value from *Q* test for heterogeneity comparing response rates, drug-related grade 3/4 AEs rates, and drug-related grade 5 AE rates between types of malignancy

^cFatal (grade 5) AEs related to treatment of 1 study including both types of malignancies were analyzed separately

average, one in four children who enroll in pediatric phase II trials respond to a targeted therapy agent, while one in 63 die from drug-related AEs. However, the response rates and drug-related deaths vary from study to study and depend on

the type of malignancy. For example, in our sample of 34 clinical trials, one study (NCT01460160) reported that 99 patients out of 109 patients enrolled (90.8%) achieved complete remission; and another study (NCT03257631) reported

Fig. 1 Time trends in response rates by type of malignancy. Response rates were calculated for categories of publication year (2015–16, 2017–18, and 2019–20). Error bars indicate standard error



ten treatment-emergent adverse events leading to death on 53 patients enrolled (18.9%).

In our previous meta-analysis of 74 pediatric oncology, phase I targeted therapy studies enrolling 2264 patients, we reported that the pooled objective response rate for targeted therapy trials was: 3.5% (95% CI 2.8–4.3), while the overall drug-related fatal (grade 5) AE rate was 1.8% (95% CI 1.0–2.6) [17]. The overall response rate for solid tumor trials was lower in targeted phase I trials (2.5%) than in phase II trials (6.4%). This rate was also lower in hematological studies: 22.8% vs 55.1%. In the case of a treatment-related grade 5 AE rate for solid tumors, it was 1.7% in phase I trials vs 2.5% in phase II trials and for hematological malignancies: 3.2% vs 0.8%. These findings support an expectation that pediatric phase II trials in oncology may pose a lower risk and a higher probability of direct benefit for the participants than phase I trials [17, 36].

Despite the growing role of targeted therapy, continuous innovation, and recent emphasis on precision oncology, we found that the overall response rate in phase II targeted therapy trials (24.4%) is similar to the overall response rate in pediatric phase II cancer chemotherapy trials (19.6%; $N = 45$). The overall fatal AE rate in targeted therapy trials (1.6%) was also similar to that reported with chemotherapy trials (1.4%) [37]. However, a larger study of 570 phase II single-agent studies including 32,149 patients with non-pediatric cancers reports higher response rates for targeted therapy trials that adopted a personalized approach vs those that lacked a personalized strategy: median response 31.3% vs 7.5%; $p < 0.0001$ [38]. The median treatment-related death rate for the personalized therapy approach was similar

to our result (1.5%) and slightly higher for all arms testing targeted agents (1.9%) [38].

Similarly to our previous study [17], we found a significantly higher overall response rate in hematological malignancies compared with solid tumors. The reasons are biological differences between these malignancies and different criteria of response measurement. We also found that the studies including three or fewer types of malignancies have a higher probability of benefit than the studies with four or more malignancies. The systematic analysis by Franshaw et al. published in 2019 supports this claim [39].

We did not compare the response rates between single-drug and multiple-drug studies because the majority of trials in our sample were single-drug studies. Previous studies have shown that using a combination of a few agents increases the likelihood of benefiting in a trial [17, 39, 40].

We did not observe higher response rates in solid tumor seamless clinical trials than in traditional phase II clinical trials. The reason may be that only a few seamless clinical trials ultimately met our inclusion criteria and were analyzed.

Our findings should be interpreted in light of the following limitations. First, we used broad inclusion criteria to analyze the overall response rate and drug-related adverse events in all available results of phase II trials by including not only published articles but also abstracts and summary results posted on the ClinicalTrials.gov registry. This resulted in differences in the quality of outcomes reporting, which remains poor even in highly ranked oncology journals [41], and an overall serious risk of bias in the majority of included trials. For instance, we excluded 14 trials (41%)

from the meta-analysis of the drug-related grade 5 AE rate and 22 trials (65%) from the meta-analysis of drug-related grade 3 and 4 AEs, mainly because these outcomes were not clearly reported as treatment related. As a result, our risk estimates may be either over-estimated or underestimated. Moreover, participants' age was not reported in six trials (18%). Second, in 14 clinical trials, the number of drug-related deaths was reported to be zero while ten out of the total 16 treatment-related deaths were reported in one study (NCT03257631), which significantly influenced the overall drug-related grade 5 AE rate. Third, the trials included in our analysis were heterogeneous. Generally, we observed greater heterogeneity in the measurement of response rate than the drug-related fatal AE rate, and in hematological malignancy studies compared with solid tumor studies. We reduced it by performing subgroup analyses within cancer types (solid tumors and hematological malignancies) according to the number of drugs tested in a trial, study type, and the number of malignancies included in a study. Fourth, we did not explore whether cancer phase II clinical trials integrating biomarkers as eligibility criteria have higher response rates, as it was observed in single-agent targeted therapy, phase I studies [20]. However, this limitation may determine a possible direction for future research. Fifth, objective response and progression-free survival are considered only surrogates for clinical benefit and do not necessarily translate to patient-centered outcomes as overall survival [42–47]. In addition, progression-free survival or overall survival are either not or inconsistently reported in phase II trials. For example, in our sample, three out of 34 studies reported median progression-free survival, and one study reported median overall survival. Moreover, the reported survival rates included results for incomparable periods of time, with a range of 3 months to 10 years. Finally, all such analyses are necessarily fraught with publication bias as trials with poor response and significant toxicities may never be published while positive studies are rapidly published.

5 Conclusions

Our systematic review of phase II trials testing targeted therapy agents in pediatric oncology demonstrated risks and benefits, the acceptability of which must be judged by the physician and patient (and patient's guardians) on a case-by-case basis. Our data provide an empirical basis to current discussion regarding the risk/benefit profile in pediatric oncology research. It also contributes to communication about the benefits and burdens in pediatric phase II cancer trials to participants and their guardians.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00822-5>.

Acknowledgements The authors thank Phyllis Zych Budka for linguistic edits.

Declarations

Funding This work was supported by the National Science Center, Poland, UMO-2015/18/E/HS1/00354 (www.ncn.gov.pl). Mateusz T. Wasylewski, Karolina Strzebonska, Lucja Zaborowska, Maciej Polak, and Marcin Waligora (principal investigator) received the funding. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Conflict of interest Marcin Waligora reports personal fees from the Advisory Bioethics Council (Sanofi) outside the submitted work. Karolina Strzebonska, Mateusz T. Wasylewski, Lucja Zaborowska, Maciej Polak, Emilia Slugočka, Jakub Stras, Mateusz Blukacz, and Bishal Gyawali have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this article.

Ethics approval Not applicable.

Consent to participate Not applicable.

Consent for publication Not

applicable.

Availability of data and material Data are available in the Open Science Framework online public database (<https://osf.io/zhngb/>). Additional data are available upon request.

Code availability Not applicable.

Author contributions MW, BG, and KS developed the concept for the research study. LZ, MTW, KS, ES, and MB performed abstract screening. LZ, MTW, ES, and JS conducted full-text screening and data extraction. LZ and MTW assessed the risk of bias. MP performed the statistical analyses. KS drafted the manuscript and was responsible for coordination of all aspects of the work. All the authors critically revised the manuscript for important intellectual content and approved the final version.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

References

1. Adamson P, Arons D, Baumberger J, Fleury M, Hoffman RI, Leach D, et al. Translating discovery into cures for children with cancer. Childhood cancer research landscape report. Alliance for Childhood Cancer and American Cancer Society; 2016. pp. 1–88. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/>

△ Adis

- [translating-discovery-into-cures-for-children-with-cancer-lands-cape-report.pdf](#). Accessed 31 Mar 2021.
2. Atun R, Bhakta N, Denburg A, Frazier AL, Friedrich P, Gupta S, et al. Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):e185–224. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30022-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30022-X).
 3. Wasylewski MT, Strzebonska K, Koperny M, Polak M, Kimmelman J, Waligora M. Clinical development success rates and social value of pediatric phase I trials in oncology. *PLoS ONE.* 2020;15(6):e0234911. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234911>.
 4. Bedard PL, Hyman DM, Davis MS, Siu LL. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *Lancet.* 2020;395(10229):1078–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30164-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30164-1).
 5. Caldwell PHY, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. *Lancet.* 2004;364(9436):803–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16942-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16942-0).
 6. Podany AT. Ethical considerations in pediatric research. In: Buck ML, Manasco KB, editors. *PedSAP 2017 book 1 research and study design in pediatrics*. Lenexa: American College of Clinical Pharmacy; 2015.
 7. Anderson B, Wolfe I, Muruganand A, Mody R. Accrual trends for Children’s Oncology Group clinical trials: a single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42(7):e546–50. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001938>.
 8. Wendler D. When and how to include vulnerable subjects in clinical trials. *Clin Trials.* 2020;17(6):696–702. <https://doi.org/10.1177/1740774520945601>.
 9. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr.* 2005;164(9):552–8. <https://doi.org/10.1007/s00431-005-1698-8>.
 10. Lim M, Shulman DS, Roberts H, Li A, Clymer J, Bona K, et al. Off-label prescribing of targeted anticancer therapy at a large pediatric cancer center. *Cancer Med.* 2020;9(18):6658–66. <https://doi.org/10.1002/cam4.3349>.
 11. Brown SR, Gregory WM, Twelves CJ, Brown J. A practical guide to designing phase II trials in oncology. New York: Wiley; 2014. <https://doi.org/10.1002/9781118763612>.
 12. Wendler D. Three steps to protecting pediatric research participants from excessive risks. *PLoS Clin Trial.* 2006;1(5):e25. <https://doi.org/10.1371/journal.pctr.0010025>.
 13. Waligora M, Strzebonska K, Wasylewski MT. Neither the harm principle nor the best interest standard should be applied to pediatric research. *Am J Bioeth.* 2018;18(8):72–4. <https://doi.org/10.1080/15265161.2018.1485762>.
 14. Kimmelman J, Waligora M, Lynch HF. Participant protection in phase I pediatric cancer trials. *JAMA Pediatr.* 2019;173(1):8–9. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.3629>.
 15. Rid A, Wendler D. A framework for risk-benefit evaluations in biomedical research. *Kennedy Inst Ethics J.* 2011;21(2):141–79. <https://doi.org/10.1353/ken.2011.0007>.
 16. Dorris K, Liu C, Li D, Hummel TR, Wang X, Perentesis J, et al. A comparison of safety and efficacy of cytotoxic versus molecularly targeted drugs in pediatric phase I solid tumor oncology trials. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(3). <https://doi.org/10.1002/psc.26258>.
 17. Waligora M, Bala MM, Koperny M, Wasylewski MT, Strzebonska K, Jaeschke R, et al. Risk and surrogate benefit for pediatric phase I trials in oncology: a systematic review with meta-analysis. *PLoS Med.* 2018;15(2):e1002505. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002505>.
 18. Cohen JW, Akshintala S, Kane E, Gnanapragasam H, Widemann BC, Steinberg SM. A systematic review of pediatric phase I trials in oncology: toxicity and outcomes in the era of targeted therapies. *Oncologist.* 2020;25(6):532–40. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0615>.
 19. Hazim A, Mills G, Prasad V, Haslam A, Chen EY. Relationship between response and dose in published, contemporary phase I oncology trials. *J Natl Compr Netw.* 2020;18(4):428–33. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7375>.
 20. Mackley MP, Fernandez NR, Fletcher B, Woolcott CG, Fernandez CV. Revisiting risk and benefit in early oncology trials in the era of precision medicine: a systematic review and meta-analysis of phase I trials of targeted single-agent anticancer therapies. *JCO Precis Oncol.* 2021;5:17–26. <https://doi.org/10.1200/PO.20.00214>.
 21. Carlisle B, Demko N, Freeman G, Hakala A, Mackinnon N, Ramsay T, et al. Benefit, risk, and outcomes in drug development: a systematic review of sunitinib. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108(1):djv292. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv292>.
 22. Mattina J, Carlisle B, Hachem Y, Fergusson D, Kimmelman J. Inefficiencies and patient burdens in the development of the targeted cancer drug sorafenib: a systematic review. *PLoS Biol.* 2017;15(2):e2000487. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2000487>.
 23. Ljubas J, Ovesen T, Rusan M. A systematic review of phase II targeted therapy clinical trials in anaplastic thyroid cancer. *Cancers.* 2019;11(7):943. <https://doi.org/10.3390/cancers11070943>.
 24. Silberholz J, Bertsimas D, Vahdat L. Clinical benefit, toxicity and cost of metastatic breast cancer therapies: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;176(3):535–43. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05208-w>.
 25. de Oliveira RL, Deschoemaeker S, Henze AT, Debackere K, Finisguerra V, Takeda Y, et al. Gene-targeting of Phd2 improves tumor response to chemotherapy and prevents side-toxicity. *Cancer Cell.* 2012;22(2):263–77. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.06.028>.
 26. Wang H, Yu J, Lu X, He X. Nanoparticle systems reduce systemic toxicity in cancer treatment. *Nanomedicine.* 2016;11(2):103–6. <https://doi.org/10.2217/nnm.15.166>.
 27. Waligora M, Strzebonska K, Wasylewski M, Polak M, Gyawali B. Risk and benefit for pediatric phase II targeted therapy trials in oncology: a systematic review with meta-analysis. *CRD42020146491*. PROSPERO; 2020. https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020146491. Accessed 31 Mar 2021.
 28. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH peer review checklist for search strategies. Ottawa: The Agency; 2013. https://www.cadth.ca/sites/default/files/is/Peer_review/CADTH%20Peer%20Review%20Checklist%20for%20Search%20Strategies_e.pdf. Accessed 31 Mar 2021.
 29. Karp DD, Falchook GS, editors. *Handbook of targeted cancer therapy and immunotherapy*. Targeted cancer therapy. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
 30. Dhani N, Tu D, Sargent DJ, Seymour L, Moore MJ. Alternate endpoints for screening phase II studies. *Clin Cancer Res.* 2009;15(6):1873–82. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2034>.
 31. Center for International Blood and Marrow Transplant Research. AML response criteria. <https://www.cibmtr.org/manuals/fim/1/en/topic/aml-response-criteria>. Accessed 6 May 2021.
 32. Center for International Blood and Marrow Transplant Research. ALL response criteria. <https://www.cibmtr.org/manuals/fim/1/en/topic/all-response-criteria>. Accessed 6 May 2021.
 33. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events: (CTCAE). https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Accessed 31 Mar 2021.
 34. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias

- in non-randomized studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
35. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
 36. Bautista F, Fioravanti V, de Rojas T, Carceller F, Madero L, Las-saletta A, et al. Medulloblastoma in children and adolescents: a systematic review of contemporary phase I and II clinical trials and biology update. *Cancer Med*. 2017;6(1):2606–24. <https://doi.org/10.1002/cam4.1171>.
 37. Weitman S, Ochoa S, Sullivan J, Shuster J, Winick N, Pratt C, et al. Pediatric phase II cancer chemotherapy trials: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19(3):187–91. <https://doi.org/10.1097/00043426-199705000-00002>.
 38. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Eggermont AM, Schilsky RL, Mendelsohn J, et al. Impact of precision medicine in diverse cancers: a meta-analysis of phase II clinical trials. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3817–25. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.5997>.
 39. Franshaw L, Tsoli M, Byrne J, Mayoh C, Sivarajasingam S, Norris M, et al. Predictors of success of phase II pediatric oncology clinical trials. *Oncologist*. 2019;24(8):e765–74. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0666>.
 40. Azam F, Vazquez A. Trends in phase II trials for cancer therapies. *Cancers (Basel)*. 2021;13(2):178. <https://doi.org/10.3390/cancers13020178>.
 41. Grellety T, Petit-Monéger A, Diallo A, Mathoulin-Pelissier S, Italiano A. Quality of reporting of phase II trials: a focus on highly ranked oncology journals. *Ann Oncol*. 2014;25(2):536–41. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt550>.
 42. Strzebonska K, Waligora M. Umbrella and basket trials in oncology: ethical challenges. *BMC Med Ethics*. 2019;20(1):58. <https://doi.org/10.1186/s12910-019-0395-5>.
 43. Gyawali B, D'Andrea E, Franklin JM, Kesselheim AS. Response rates and durations of response for biomarker-based cancer drugs in nonrandomized versus randomized trials. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(1):36–43. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7345>.
 44. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Evaluating the evidence behind the surrogate measures included in the FDA's table of surrogate endpoints as supporting approval of cancer drugs. *EClinicalMedicine*. 2020;21:100332. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100332>.
 45. Hwang TJ, Gyawali B. Association between progression-free survival and patients' quality of life in cancer clinical trials. *Int J Cancer*. 2019;144(7):1746–51. <https://doi.org/10.1002/ijc.31957>.
 46. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Assessment of the clinical benefit of cancer drugs receiving accelerated approval. *JAMA Intern Med*. 2019;179(7):906–13. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0462>.
 47. Kovic B, Jin X, Kennedy SA, Hylands M, Pedziwiatr M, Kuriyama A, et al. Evaluating progression-free survival as a surrogate outcome for health-related quality of life in oncology: a systematic review and quantitative analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(12):1586–96. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4710>.

4. PUBLIKACJA IV: *Umbrella and basket trials in oncology: ethical challenges*

Ostatnim artykułem wchodzącym w skład cyklu jest praca *Umbrella and basket trials in oncology: ethical challenges* [113], w której poddaliśmy analizie trzy wymogi etycznego prowadzenia badań w onkologicznych badaniach klinicznych typu *basket* i *umbrella*: 1. rzetelność naukową, 2. sprzyjający stosunek korzyści do ryzyka oraz 3. świadomą zgodę.

W badaniach klinicznych *umbrella* prowadzonych w onkologii mamy do czynienia z jednym rodzajem nowotworu, który można zróżnicować na kilka podtypów i testować odmienne terapie. Przykładem takiego badania jest amerykańskie badanie „*Lung-MAP*” (*Lung Cancer Master Protocol*). Z kolei badania typu *basket* rekrutują pacjentów z wieloma rodzajami nowotworów, u których występuje ta sama mutacja i testowany jest tylko jeden rodzaj terapii. Jako przykład można podać badanie „*NCI-MATCH*” (*National Cancer Institute – Molecular Analysis for Therapy Choice*). Zarówno badania typu *umbrella*, jak i *basket* to badania *master protocols*, które często dzielą się na wiele mniejszych badań podrzędnych (*sub-trials*), co umożliwia testowanie kilku różnych terapii jednocześnie.

W artykule uwzględniliśmy główne wyzwania co do spełnienia wymogu rzetelności naukowej w badaniach *basket* oraz *umbrella*; między innymi są to:

- Projekt badania ukierunkowany na identyfikację i leczenie konkretnej zmiany nowotworowej, podczas gdy jeden nowotwór może wykazywać wiele różnych zmian. Ma to wpływ na reprezentatywność otrzymanych wyników oraz na prawdopodobieństwo odniesienia bezpośredniej korzyści zdrowotnej dla uczestników badania.
- Otwieranie nowych ramion lub badań podrzędnych z nowymi produktami leczniczymi nie tylko wydłuża czas trwania badania klinicznego i opóźnia raportowanie końcowych wyników badania, ale także wpływa na ilość raportowanych wyników. Każde badanie podrzędne powinno być rzetelnie opisane w postaci publikacji oraz końcowego raportu. Na podstawie analizowanych przykładów zauważono, że niektóre wyniki badań podrzędnych w badaniach *basket* i *umbrella* zostały w pełni opisane, podczas gdy wyniki dla innych grup zostały w publikacjach pominięte.

Analiza ryzyka i korzyści wykazała, iż wyniki badań klinicznych *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 badaniu wiąże się między innymi z heterogennością 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.

Inne rodzaje możliwych szkód w badaniach *basket* oraz *umbrella* są podobne do tych, występujących w standardowych modelach badań klinicznych w onkologii. Na przykład istnieje problem, jak radzić sobie z przypadkowymi odkryciami podczas sekwencjonowania genetycznego, które zawierają informacje na temat ciężkich chorób lub dysfunkcji reprodukcyjnych uczestników. Kolejny rodzaj szkód może dotyczyć naruszenia prywatności uczestników. Rekrutacja tysięcy pacjentów generuje ogromną liczbę danych, które muszą być bezpiecznie przechowywane, aby niepożądane osoby nie miały do nich dostępu.

Odrębny problem, związany z warunkiem uzyskania od uczestników świadomej i dobrowolnej zgody na udział w badaniu stanowi zjawisko złudzenia terapeutycznego. Objawia się ono tym, że potencjalni uczestnicy nie do końca rozumieją na czym polega istota badań naukowych i błędnie identyfikują je z praktyką kliniczną. Pacjenci przystępujący do badania klinicznego mogą oczekiwać, że badanie przyniesie im bezpośrednią korzyść zdrowotną, a proponowana terapia eksperymentalna, dawka leku i wszystkie procedury będą dostosowane do ich indywidualnych potrzeb. Ten klasyczny problem bioetyczny jest szczególnie istotny w badaniach wpisujących się w nurt medycyny precyzyjnej, która często jest utożsamiana z medycyną personalizowaną. Problem ten nasila się ze względu na nadużywanie terminów takich jak „terapia personalizowana”, „medycyna zindywidualizowana”, czy też „leczenie dopasowane do pacjenta”. W związku z tym, uczestnicy badań klinicznych mogą wierzyć i oczekiwać, że w dobie medycyny „zindywidualizowanej” wszystkie zabiegi będą dostosowane nie tylko do ich choroby, ale także do ich własnych potrzeb i preferencji. Dlatego ważne jest, aby badacze wyjaśniali potencjalnym uczestnikom, że wszelkie procedury są prowadzone według ściśle określonych instrukcji zawartych w protokole badawczym. Podobnie bioetycy oraz członkowie komisji bioetycznych powinni kłaść szczególny nacisk, aby terminy, które mogą wprowadzać w błąd potencjalnych uczestników badań klinicznych były eliminowane z formularza świadomej zgody. Dzięki temu ryzyko wystąpienia złudzenia terapeutycznego może zostać ograniczone.

Przeszacowanie terapeutyczne to inna forma błędnego rozumowania, które polega na tym, że potencjalni uczestnicy badań klinicznych przeceniają możliwe korzyści, jakie mogą otrzymać w związku z udziałem w badaniu i lekceważą ryzyko wystąpienia szkód. Ten problem jest bardzo ważny w badaniach w medycynie precyzyjnej, ponieważ wielu pacjentów może być przekonanych, że nowatorskie modele badań *basket* i *umbrella* są zaprojektowane w taki sposób, aby przysporzyć jak największych korzyści ich uczestnikom. W dodatku tym, co może pogłębiać problem przeszacowania terapeutycznego w badaniach *basket* oraz *umbrella* jest podział ramion na tzw. „*match*” oraz „*non-match*”. Pacjenci przydzieleni do grupy „*match*”, mogą sądzić, że terapia jest idealnie dostosowana do ich choroby i na przykład nie raportować niektórych działań niepożądanych, co w konsekwencji zaburzy wyniki na temat bezpieczeństwa stosowania danej terapii.

Kontynuacją analiz zawartych w omawianym artykule jest kierowany przeze mnie projekt badawczy „Etyka badań naukowych z udziałem ludzi w medycynie precyzyjnej” (PRELUDIUM) finansowany przez Narodowe Centrum Nauki. Celem projektu jest

przeprowadzenie analiz teoretycznych i etycznych badań typu *basket* i *umbrella* w kontekście siedmiu fundamentalnych wymogów etycznego prowadzenia badań naukowych [116].

DEBATE

Open Access

Umbrella and basket trials in oncology: ethical challenges



Karolina Strzebonska and Marcin Waligora^{ID*}

Abstract

Background: Novel precision oncology trial designs, such as basket and umbrella trials, are designed to test new anticancer agents in more effective and affordable ways. However, they present some ethical concerns referred to scientific validity, risk-benefit balance and informed consent. Our aim is to discuss these issues in basket and umbrella trials, giving examples of two ongoing cancer trials: NCI-MATCH (National Cancer Institute – Molecular Analysis for Therapy Choice) and Lung-MAP (Lung Cancer Master Protocol) study.

Main body: We discuss three ethical requirements for clinical trials which may be challenged in basket and umbrella trial designs. Firstly, we consider scientific validity. Thanks to the new trial designs, patients with rare malignancies have the opportunity to be enrolled and benefit from the trial, but due to insufficient accrual, the trial may generate clinically insignificant findings. Inadequate sample size in study arms and the use of surrogate endpoints may result in a drug approval without confirmed efficacy. Moreover, complexity, limited quality and availability of tumor samples may not only introduce bias and result in unreliable and unrepresentative findings, but also can potentially harm patients and assign them to an inappropriate therapy arm. Secondly, we refer to benefits and risks. Novel clinical trials can gain important knowledge on the variety of tumors, which can be used in future trials to develop effective therapies. However, they offer limited direct benefits to patients. All potential participants must wait about 2 weeks for the results of the genetic screening, which may be stressful and produce anxiety. The enrollment of patients whose tumors harbor multiple mutations in treatments matching a single mutation may be controversial. As to informed consent – the third requirement we discuss, the excessive use of phrases like “personalized medicine”, “tailored therapy” or “precision oncology” might be misleading and cause personal convictions that the study protocol is designed to fulfill the individual health-related needs of participants.

Conclusions: We suggest that further approaches should be implemented to enhance scientific validity, reduce misunderstandings and risks, thus maximizing the benefits to society and to trial participants.

Keywords: Umbrella trial, Basket trial, Master protocol, NCI-MATCH, Lung-MAP, Scientific validity, Risk-benefit balance, Informed consent, Ethics

Background

The current move to genomics changes the diagnostic information needed for treatment and belongs to a novel concept of personalized or precision medicine [1]. Its aim is to use tailored therapies to target specific genetic changes that cause the tumor to develop. Thanks to the understanding of each person's cancer at the molecular level, it can be possible to adjust the appropriate drug

College, ul. Michałowskiego 12, 31-126 Krakow, Poland

* Correspondence: m.waligora@uj.edu.pl

REMEDY, Research Ethics in Medicine Study Group, Department of Philosophy and Bioethics, Jagiellonian University Medical

and dose, thus maximizing the benefit of targeted treatment for the individual [1, 2].

Development of new medicines that work only on a specific type of malignancy, or more specifically, on a particular genetic abnormality, requires new approaches to conducting clinical trials. The American Food and Drug Administration (FDA) encourages

implementing innovative clinical trial designs like umbrella trials or basket trials as they give hope for better treatments and very effective drugs, but according to us, they also present ethical challenges. For instance, if we consider a classic approach by Emanuel et al. [3] at least three ethical requirements must be analyzed: scientific validity,

© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

favorable risk-benefit ratio and informed consent. We narrow down our discussion to basket and umbrella trials in oncology, which is a limitation of our study, but some of our considerations can possibly be applied to other contexts.

Before we refer to the main considerations, we briefly describe these types of trials and give an example of each in order to give a basis for further reflections.

Master protocols: basket trials and umbrella trials

Master protocol is a research process designed to test multiple targeted therapies in small sub-trials or cohorts [2, 4]. Patients with cancer are assigned to an arm of a clinical trial based on their targeted abnormality found in the tumor [2]. A flexible structure allows for adding more arms over time and the ineffective ones can be closed, without writing a new protocol [5]. We can distinguish two main types of master protocols: a basket trial and an umbrella trial (Fig. 1).

Basket trial

A basket trial enrolls patients with any cancer type (e.g., colon, breast, lung and others) but who share the same genetic abnormality (Fig. 1) [6]. Generally, it can be a single- or multiple-arm trial, in which one arm is a separate “basket” that assigns small cohorts of patients and focuses on testing one treatment against a specific target, regardless of disease types [4]. It allows testing of a new drug against various cancers at the same time. The term “basket” refers to the fusion of potentially different cancers (according to the common classification by the body

organ where they begin [6] or by their histological type of origin [7, 8]) into one similar disease at the molecular level.

A common example of a basket trial is an ongoing phase II NCI-MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice, NCT02465060) trial launched in 2015 by the US National Cancer Institute (NCI) [9]. The general schema of this study is shown in Fig. 2.

Patients with any advanced solid tumors, lymphomas or myeloma who have progressed on standard of care or for whom there is no standard treatment may be eligible to register to NCI-MATCH trial [9]. After enrollment, samples obtained from a biopsy are screened to determine whether the tumors contain specific genetic changes that can be matched to the drugs being studied in the trial. Then, patients are assigned to the treatment arms [11]. If more than one genetic abnormality is found, the patient is assigned to the arm that is the most promising for a direct therapeutic benefit or to the arm that starts the earliest to provide treatment as soon as possible [4]. If the disease progresses, the patient may be treated with other drugs tested in the study or undergo a repeat biopsy [5]. The trial's primary endpoint is the objective response (OR) rate, which includes complete or partial response to treatment, and the secondary endpoint is progression-free survival (PFS) at 6 months of treatment with targeted study agent [9].

The initial results for 3 NCI-MATCH arms are summarized in Table 1. The enrollment in this trial is dynamically expanding and new arms are open for accrual.

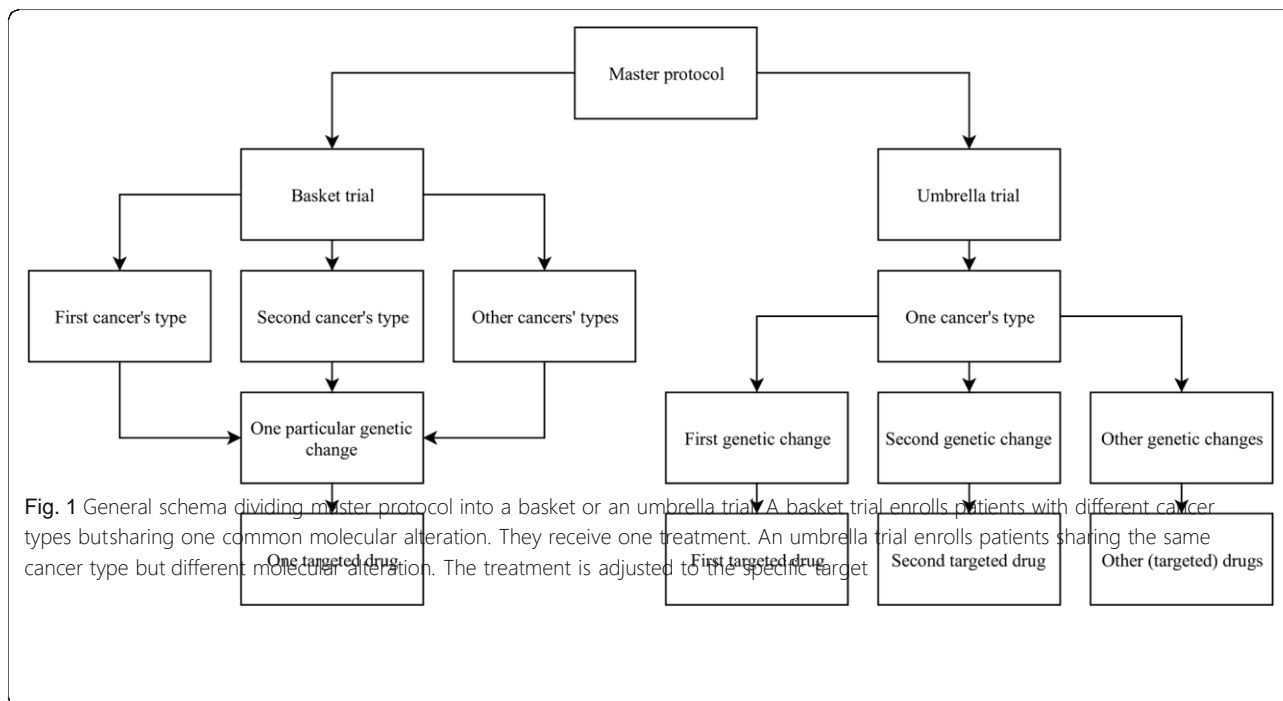


Fig. 1 General schema dividing master protocol into a basket or an umbrella trial. A basket trial enrolls patients with different cancer types but sharing one common molecular alteration. They receive one treatment. An umbrella trial enrolls patients sharing the same cancer type but different molecular alteration. The treatment is adjusted to the specific target

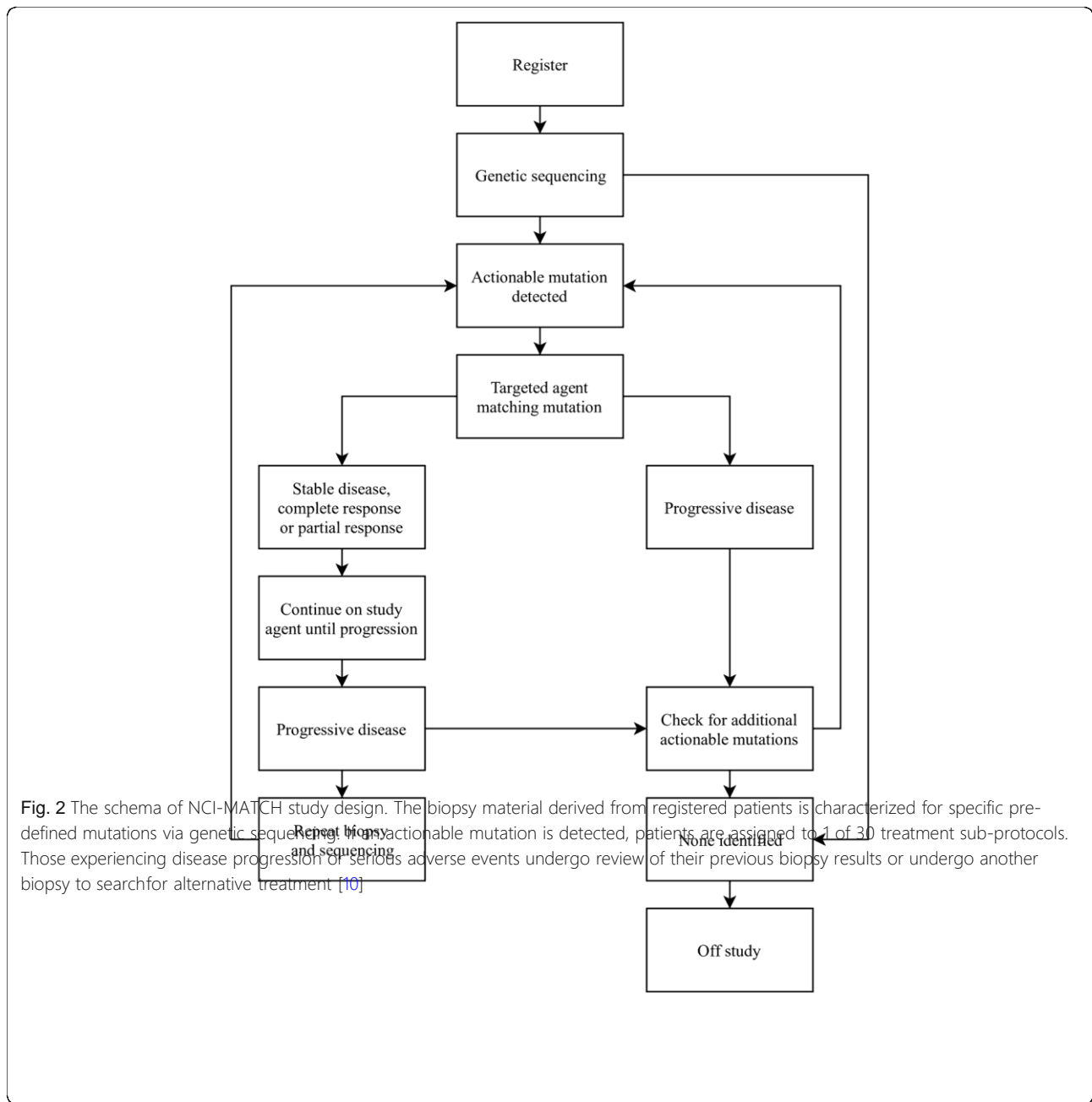


Fig. 2 The schema of NCI-MATCH study design. The biopsy material derived from registered patients is characterized for specific pre-defined mutations via genetic sequencing. If an actionable mutation is detected, patients are assigned to 1 of 30 treatment sub-protocols. Those experiencing disease progression or serious adverse events undergo review of their previous biopsy results or undergo another biopsy to search for alternative treatment [10]

Umbrella trial

An umbrella trial enrolls patients with one cancer type but with different genetic changes within each tumor (Fig. 1). It consists of many small sub-trials to test multiple drugs simultaneously in one large trial [2, 6]. Patients receive different targeting treatments matched to their genetic aberration. The term “umbrella” refers to separation of one alleged cancer into many sub-cancers depending on their molecular features. There is also a “default arm” which assigns patients without a specific marker to receive standard treatment [6].

The Lung-MAP: S1400 Phase II/III Biomarker-Driven Master Protocol for Second Line Therapy of Squamous Cell Lung Cancer (NCT02154490) is an example of an ongoing umbrella study sponsored by Southwest Oncology Group (SWOG) [15]. Its general schema at the time of opening in 2014 with five original treatment sub-trials is presented in Fig. 3.

Adult patients with advanced squamous cell cancer (SCCA) of the lung who progressed on first-line platinum-based therapy could be eligible to enroll into the Lung-MAP trial. After genomic screening of their tumor sample,

Table 1 Summary results of three NCI-MATCH sub-studies [12–14]

Sub-study	Pts enrolled N	Pts evaluable for response N	PR (%)	SD (%)	PD (%)	PFS6 rate (%)	Pts evaluable for toxicity N	AEs (%)	Grade 3/4 AEs (%)	Comments
Arm W: Pts with FGFR1–3 mutation or translocation receive FGFR Inhibitor AZD4547 [12]	52	41	5	51	44	17	49	80	49	Failed to meet its primary endpoint
Arm Q: Pts with HER2 amplification receive trastuzumab emtansine [13]	N/R	37	8.1	43	N/R	24.8	N/R	N/R	N/R	Failed to meet its primary endpoint
Arm I: Pts with PIK3CA mutation without RAS mutation or PTEN loss receive taselisib [14]	65	N/R	0	N/R	N/R	27	N/R	N/R	N/R	Failed to meet its primary endpoint; Co-occurring mutations were detected in 67% of tumors; 11% of pts. discontinued taselisib because of toxicity

AEs Adverse events, N/R Not reported, OR Objective response, PD Progressive disease, PFS6 Progression-free survival at 6 months of treatment, PR

Partial response, Pts Patients, SD Stable disease

they were initially assigned to one of the five independent sub-studies (four targeted therapies and one non-match therapy) and randomized to receive either an investigational drug or standard treatment. If more than one genetic change was found, they were assigned to a sub-trial based on a pre-defined algorithm that balanced accrual among sub-studies. If no actionable marker was detected, they were enrolled to the non-match sub-trial, allowing all eligible patients to be treated [16]. The trial's primary end-point was response rate [17]. The decision to either close a sub-study or move to a phase III registration trial was based on the interim analysis of each phase II sub-trial [16].

Since June 16, 2017 all of these five original sub-studies have been closed to accrual and their interim results are presented in Table 2 [17]. Randomization has been amended [17] and currently, four new sub-studies (S1400F, S1400G, S1400I and S1400K) are a part of the Lung-MAP trial and are open for accrual.

Main text

Scientific validity

Scientific validity of the research is one of the essential ethical requirements [18] as the overarching goal of a clinical trial is to provide evidence that can support clinical decision-making [19]. Here, we outline some of the major challenges referring to scientific validity in basket and umbrella trials.

The first issue that can be a threat to scientific validity is the design of a treatment that matches only a single mutation, while tumors may harbor multiple mutations at a time. Cancer's heterogeneity can be distinguished not only within the primary tumor (intratumoral heterogeneity), but also between the primary tumor and its metastases (intertumoral heterogeneity) and between patients (inter-patient heterogeneity) [4, 20, 21], which indicates that every tumor is unique. Thus, focusing only on molecular therapy targeting single mutation without considering the complexity of tumor biology, may introduce bias. It is

unclear how many patients in NCI-MATCH and Lung-MAP trials are diagnosed to harbor more than one mutation. There may be more patients that only partially match the intervention (harbor multiple genetic changes) than the ones that totally match (harbor only one genetic change). Moreover, in a trial with randomization, like in the Lung-MAP trial, patients in both arms (experimental and standard of care) should harbor similar genetic changes within a tumor to be comparable and represent the same patient population. If the complexity and heterogeneity of tumors are neglected, the result may be a treatment failure and the impossibility to produce scientifically reliable findings.

The flexible structure of basket and umbrella trials allows for testing multiple interventions simultaneously, closing ineffective ones and opening new ones without writing a new protocol, which saves time and financial resources. Nevertheless, after closing a treatment, the results of the trial sub-study should be published as soon as possible as a full journal publication because the profound results of completed clinical trials are crucial for decision making in evidence-based medicine and inform future research. Unfortunately, summary results of NCI-MATCH and Lung-MAP sub-studies are incomplete. For example, it is hard to say in which arm of the five sub-studies in the Lung-MAP study subjects benefitted more (intervention or standard of care), because response rates in the standard of care arms have not yet been published (Table 2). Since we do not know whether responses are higher or lower in the standard of care arm, we claim that the risk of publication bias is the second challenge of the scientific validity requirement.

The flexibility enables also for changes in the protocol. Giving the exact example is the initial design of the Lung-MAP trial as a study including randomization to a control arm, which was further modified during the trial into single-arm study [17]. There is no explanation why it was changed. This can mean that the design was

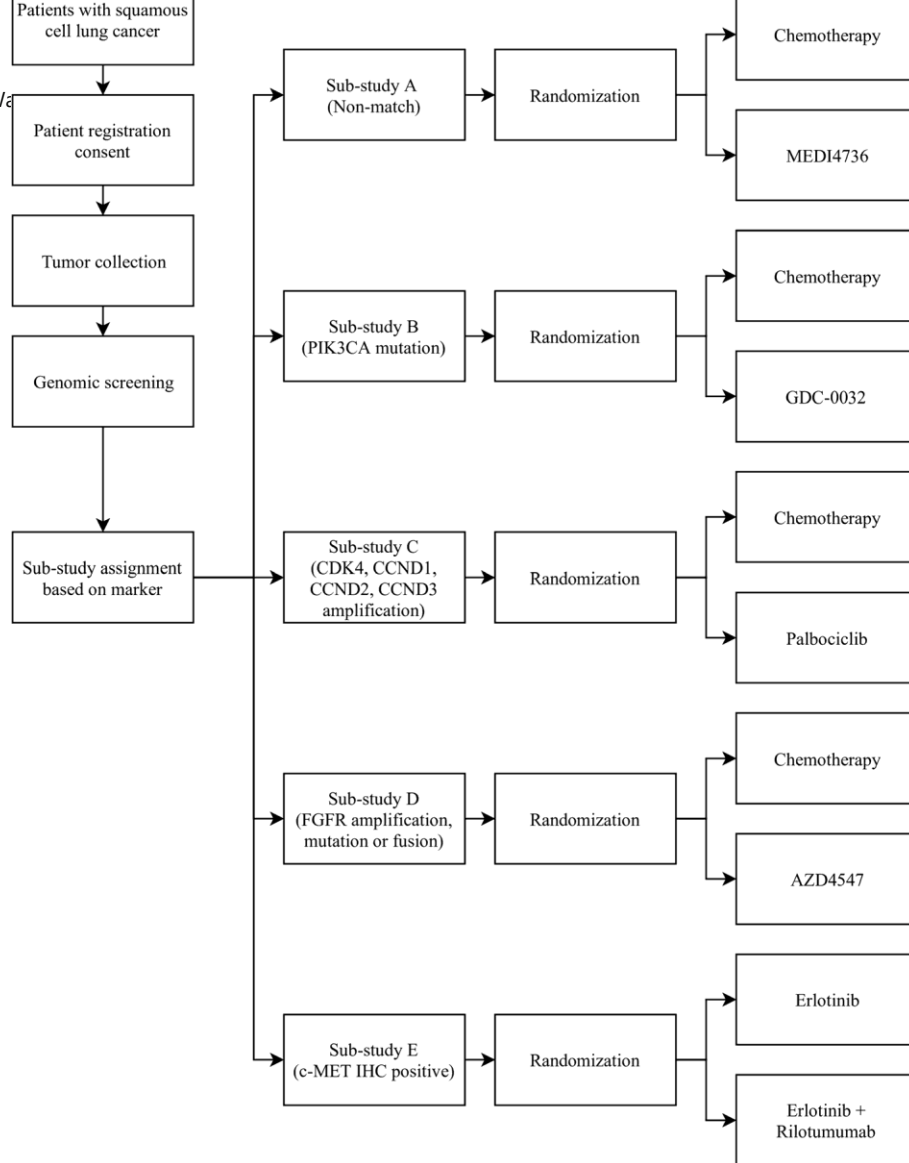


Fig. 3 The schema of the Lung-MAP study design with five initial sub-studies. Adult patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma (SCC) after progression on first-line platinum-based chemotherapy could be eligible to register in the Lung-MAP trial. After signing an informed consent, their archival or fresh tumor biopsy sample was screened for genetic aberrations. Results of genomic testing were returned within 16 days. Then, all patients were originally assigned to one of five sub-studies and they were randomized to receive either standard of care or a specific agent tailored to their alteration. One of these sub-trials was called a “non-match” sub-study and it enrolled patients whose tumors did not harbor any of the genetic aberrations tested in other sub-studies [15, 16]

flawed from the beginning and no one had foreseen that. The freedom for unexplained modifications in the protocol is a third serious threat to scientific validity.

The main advantage of basket trials is that patients with rare cancers have the opportunity to be enrolled into the study. For example, in the NCI-MATCH trial, about 61% of patients have less common tumors [22]. However, a fourth serious issue referred to scientific validity is insufficient patient accrual to treatment arms,

which may affect statistical methods and power and op-pugn the reliability of the findings. For instance, in the NCI-MATCH trial only 8 of the 30 sub-studies reached the minimum patient accrual goal of 35 [23]. A research that cannot enroll sufficient subjects cannot generate valid scientific knowledge and is unethical [3]. Further- more, waiting for more patients that harbor a specific mutation prolongs the study and delays the publication of trial results. There are also doubts whether drugs

Table 2 Summary results of five initial Lung-MAP sub-studies [17]

Sub-study	ClinicalTrials.gov identifier	Final accrual	Response rate to investigational therapy N (%)	Comment
S1400A (non-match)	NCT02766335	Total: 116 Chemotherapy: 38 MEDI4736: 78	11 (16)	Administratively closed to enable activation of a new non-match study
S1400B	NCT02785913	Total: 39 Chemotherapy: 8 GDC-0032: 31	1 (4)	Failed to meet its primary endpoint, closed at interim futility analysis
S1400C	NCT02785939	Total: 54 Chemotherapy: 17 Palbociclib: 37	2 (6)	Failed to meet its primary endpoint, closed at interim futility analysis
S1400D	NCT02965378	Total: 45 Chemotherapy: 10 AZD4547: 35	2 (7)	Failed to meet its primary endpoint, closed at interim futility analysis
S1400E	NCT02926638	Total: 9 Erlotinib: 5 Erlotinib + Rilotumumab: 4	N/A	Closed early due to discontinuation of development of rilotumumab

tested on an insufficient number of patients could be approved without confirmed efficacy based on surrogate endpoints which are considered low-grade evidence [24].

Benefits and risks

Another important ethical requirement of conducting clinical trials is a favorable risk/benefit ratio, which is met when: 1) the risk for participants is minimized; 2) the expected benefits are maximized; and 3) the possible benefits to participants and society outweigh or are proportional to the risks associated with participation in the study. The risk-benefit proportionality criterion considers the fundamental ethical principles of non-maleficence and beneficence. It also serves as a protection for participants against their exploitation [3].

There are three types of possible benefit in clinical trials: aspirational, direct and collateral [25]. Aspirational benefit is the benefit to society and to future patients, which arises from the results of the study [25]. Novel clinical trials serve as exploratory trials of both tumor and pathways and they can gain important knowledge, which can be used in future trials to develop effective therapies. Thus, it is extremely important that the results of a trial are published after each sub-trial completes. Moreover, the aspects mentioned before in the scientific validity section: the heterogeneity of tumors harboring multiple mutations, problems with sufficient patient accrual, risk of publication bias may generate unreliable and unpowered findings, which negatively influences the aspirational benefit, wastes resources and negatively affects decision making in medicine [18].

Direct benefit is the benefit to research subjects arising from receiving the intervention being studied [25]. In cancer trials an optimal direct benefit could be the one achievable in patient-centered outcomes, such as overall survival (OS) and/or quality of life (QoL) [26]. However, in basket and umbrella trials the main measured outcomes are surrogate endpoints such as: progression-free survival (PFS), time to progression (TTP), tumor shrinkage, the percentage of patients responding to a drug or biomarkers that can predict clinical outcomes like survival. Surrogate endpoints substitute clinically meaningful endpoints and they are used to indicate whether treatment works. The use of surrogate endpoints in certain phases of research is justified [2, 24, 26] and their advantage is that they can yield information about the effect of a drug more rapidly than long-term clinical outcomes. Unfortunately, there is recently mounting evidence illustrating that surrogate endpoints do not necessarily translate to patient-centered outcomes [24, 27–29]. This also means that the direct benefit achieved by participants of umbrella and basket trials is arguable.

Other data suggest that the minority of patients who have been treated with genome-driven therapy benefited to date [30]. However, other findings show that overall response rate in all published basket trials in cancer medicine until March 2018 was 25%, which seems very promising [31]. But published results of NCI-MATCH and Lung-MAP trials are not equally promising. In NCI-MATCH, all three arms (Table 1) failed to meet their primary endpoint (25% or more of the patients whose tumors have a complete or partial response to treatment).

Nevertheless, there were 17% or more patients with prolonged stable disease. Similarly, in the Lung-MAP study (Table 2), all of the five subprotocols failed to meet their primary endpoint (25% or more of the patients whose tumors have a complete or partial response to treatment). Surprisingly, participants in the non-match sub-study benefitted more than the ones who matched, which may indicate that the treatment adjusted to a genetic change is less effective than the treatment that does not match.

The third type of benefit – “collateral” benefit, refers to benefit arising from being a research subject, like free medical care or the personal gratification of altruism [25]. This kind of benefit is easily discernible in basket and umbrella trials as thousands of patients may be screened and find out more about their disease and take part in the research process. However, not every patient can be screened as some tumors are too small to be collected for research purposes [32]. Even if they are eligible to be screened, the genetic profiling may fail to detect any actionable mutation. If there is an alteration, sometimes there is a lack of standard treatment or on-going trial to offer. For example, in the Lung-MAP trial every patient can be treated, because a “non-match” study exists, unlike in the NCI-MATCH study, in which patients without actionable mutations are out of the study. In the NCI-MATCH trial 5963 tumors were screened for 30 treatment arms from opening in 2015 thru 16th July 2017 and in 5546 (93%) the assay was successful. Among them, 998 patients were assigned to matched interventions, but only 689 (69%) enrolled in all treatment arms, which gives 12% of all screened patients who finally started the therapy [22].

Despite the fact that basket and umbrella trials allow for recruitment of patients with rare malignancies, which can be considered as their main advantage, it is unclear why only some provide a “default arm” and some do not. It may be worth to explore various rare tumors and enable patients with no standard treatment options to be part of the research and contribute to gaining knowledge that can be used to develop new therapies.

There are many different types of risk or harm to research subjects, such as: physical, psychological, economic, legal or dignitary [33]. The first two types – physical and psychological, may appear at different stages during the research process of basket and umbrella trials. In these studies, some invasive procedures e.g., biopsy or surgical resection are required to collect an adequate tumor sample for evaluation via genetic profiling. Patients only take part in this research process if it is feasible and supposedly safe to obtain tumor material for molecular and genomic studies [32]. A tumor biopsy may be considered safe, but it can be stressful and uncomfortable for volunteers [34]. There is always a possibility of complications, especially when

dealing with patients who progressed after chemotherapy and their organisms are weak. In turn, Overman et al. [35] raise issues with underreporting of results derived from research biopsies and provide recommendations to improve such reporting. Biopsy findings are particularly important in basket and umbrella trial designs as they are crucial to include or exclude a large number of potential participants from further steps of the study and they are supposed to generate knowledge and justify the risk.

While large volumes of tumor tissue are required for assessment and optimal diagnosis, sometimes depending on the localization of the lesion, it is challenging or even impossible to obtain a sufficient amount of tissue. Moreover, a biopsy material may be of low quality and/or not accurately capture the complete genomic landscape of the patient’s cancer, so only a limited geographical region of tumor is analyzed [21]. These both may result in mismatching and assigning the patient to inappropriate study arm and therefore, pose harm. Allocation to a substandard treatment either after a biomarker test result or after randomization is the most serious problem in basket and umbrella trials. They are designed to test one targeted treatment against one specific abnormality found in the patient’s tumor but there are instances where more than one genetic change is diagnosed. Such precarious single-target treatment may be insufficient and not match the entire heterogeneous tumor, resulting in disease progression. In this case, the intervention that targets the whole tumor may be more beneficial to the participant.

Consider the case of two patients enrolled to e.g., S1400B sub-study (Table 2): one with a single genetic defect, and the other with multiple genetic changes clearly identified, who are randomized to receive either chemotherapy or experimental intervention. If the first one is allocated to the chemotherapy arm and the second to the experimental arm it may not only be disadvantageous for them to obtain direct therapeutic benefit but also for acquiring reliable and reproducible results.

The process of screening and genome sequencing must be efficient and quick. From the patient’s perspective, the screening delay means being untreated for 2 weeks while awaiting results. For some oncology patients, 14 or 16 days is not many, for others every single day may be crucial and full of hope, stress and uncertainty, whereas some may even not survive to be enrolled.

Other risks in basket and umbrella trials are the same as in other areas of medicine. For example, there is a problem how to cope with any incidental findings found during genetic sequencing, which contain important health or reproductive information about participants [32]. Moreover, the recruitment of thousands of participants generates a huge amount of data that must not only be rapidly processed, but also reliably and safely stored, so that undesirable people have no access to it.

The ethics of research with human beings demands that patient-subject burdens are redeemed by gains in generalizable knowledge. Taking into consideration both risks and benefits, we claim that there is a low chance of direct therapeutic benefit to participants due to the major flaw in the design of these trials, which include patients with multiple genetic aberrations and test treatments against a single aberration, which can harm patients and may fail in gaining reliable findings. If this flaw is reduced by including patients with only one actionable mutation, then the risks can be justifiable.

Informed consent

Informed consent is the cornerstone ethical principle of biomedical research [19] and it can be challenged in oncology clinical trials, including basket and umbrella trials. The perception of patients with life-threatening diseases is often affected by a desperate hope for the therapeutic benefit. They may understand the nature of the research process, but sometimes a clinical trial is their last hope and the last chance for any therapeutic benefit. This is where therapeutic misunderstanding can appear [36].

One such misunderstanding, the main ethical concern in cancer research, is a therapeutic misconception defined as “the belief that the purpose of a clinical trial is to benefit the individual patient rather than to gather data for the purpose of contributing to scientific knowledge” [37]. This tendency is common in all types of trials and can affect both patients willing to participate in a trial, and investigators/physicians who feel a therapeutic duty to deliver the best medical care to patients.

In basket and umbrella trial designs patients are divided into two groups – those who “match” and “not match” the experimental treatment. In the NCI-MATCH study, only the group that “matches” remains in the trial and receives intervention and the rest are excluded from the trial, while in the Lung-MAP study both those who match and do not match are treated. We think that the group that “matches” may have overestimated expectations and personal conviction that intervention is directly adjusted to each individual, although all subjects are treated according to the protocol. The same goes for another form of misunderstanding called “therapeutic misestimation”, which is described as “misunderstanding the probability of direct benefit or harms that may result from participating in research” [38] - subjects that “match” may overestimate potential chances to receive benefit and underestimate the risks, because they are “the chosen ones”. The problem of such misunderstandings can be intensified in trials with “non-match” sub-study without blinding of participants where everyone knows to which sub-trial they were assigned. In these trials, subjects in arms that “matched” may be 100% confident that they receive the treatment

that best matches their disease and they will surely benefit, while patients in “non-match” may believe that the therapy they receive does not work at all, which can pose problems with reporting adverse events and assessing therapy efficacy.

What can even deepen therapeutic misunderstandings among those who want to participate in novel precision medicine trials is the excessive use of phrases like “personalized” or “individualized medicine”, and “tailored” therapy. Such terminology can be misleading, and falsely indicate that the trial’s goal is to provide personalized care with regard to the patient’s best interest standard and direct therapeutic benefit. We propose to avoid such phrases in master protocols and use more generalizable ones, such as “therapy based on genomics”.

We suggest that the problem of misunderstandings in precision medicine trials should be evaluated and reduced in view of giving valid informed consent. Without fully understanding the purpose of the trial as well as the real consequences of participation, a subject’s informed decision to take part in research is ethically challenged. Additionally, patients should be provided with information about the prospect of benefitting from the screening process while considering to enter the study. They may not be aware that after the screening process they may not be enrolled into the study, but they may have the opportunity to undergo another already approved treatment. The exclusion from being a trial participant does mean that they cannot be treated after all. Still, it is unclear how many patients in basket and umbrella trials do not enter the study because there are better treatment options for them and how many of them remain untreated due to the lack of any existing therapy.

Conclusions

Basket and umbrella trials in oncology offer a new trial design aiming to test different types of treatments in an innovative and effective way. A new, flexible design, targeting single molecular alteration supposed to solve problems with recruitment and enable participation of patients with rare cancers turns out to be ethically challenged. An unusual flexibility and major differences in published results compared with the trials’ protocols, use of misleading terminology (e.g. “personalized medicine”), and complexity of malignancies are the examples of major concerns referring to ethically sensitive aspects: scientific validity, risk-benefit ratio and informed consent.

Abbreviations

AEs: Adverse events; FDA: Food and Drug Administration; Lung-MAP: LungCancer Master Protocol; N/R: Not reported; NCI-MATCH: National Cancer Institute - Molecular Analysis for Therapy Choice; OR: Objective response; OS: Overall survival; PD: Progressive disease; PFS: Progression-free survival; PFS6: Progression-free survival at 6 months of treatment; PR: Partial response; Pts: Patients; QoL: Quality of life; SCC: Squamous cell carcinoma;

SCCA: Advanced squamous cell cancer; SD: Stable disease; SWOG: Southwest Oncology Group; TTP: Time to Progression

Acknowledgements

The authors would like to thank Phyllis Zych Budka for linguistic edits.

Authors' contributions

KS wrote the first draft of the manuscript. MW revised the manuscript and made a substantial contribution to the intellectual content. Both authors approved the final version of manuscript.

Funding

National Science Center, Poland, 2015/18/E/HS1/00354. The funder had no role in the design of the study, collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript.

Availability of data and materials

The data used in this article are from publications available in the public domain.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

Karolina Strzebonska declares no COI.

Marcin Waligora serves as a member of Sanofi Advisory Bioethics Council.

Received: 7 February 2019 Accepted: 13 August 2019

Published online: 23 August 2019

References

1. Idikio HA. Human Cancer classification: a systems biology- based model integrating morphology, Cancer stem cells, proteomics, and genomics. *J Cancer*. 2011;2:107–15.
2. Translating Discovery into Cures for Children with Cancer. Childhood Cancer Research Landscape Report <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/translating-discovery-into-cures-for-children-with-cancer-landscape-report.pdf>. Accessed 5 Feb 2019.
3. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000;283:2701–11.
4. Renfro LA, Mandrekar SJ. Definitions and statistical properties of master protocols for personalized medicine in oncology. *J Biopharm Stat*. 2018; 28(2):217–28.
5. McNeil C. NCI-MATCH launch highlights new trial design in precision-medicine era. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(7):djv193.
6. West HJ. Novel precision medicine trial designs. *JAMA Oncol*. 2017;3(3):423.
7. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O), 3rd ed, 1st rev. Geneva: WHO; 2013.
8. Hoadley KA, Yau C, Wolf DM, Cherniack AD, Tamborero D, Ng S, et al. Multiplatform analysis of 12 Cancer types reveals molecular classification within and across tissues of origin. *Cell*. 2014;158(4):929–44.
9. National Cancer Institute. NCI-MATCH trial (molecular analysis for therapy choice). <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match>. Accessed 5 Feb 2019.
10. National Cancer Institute. Targeted therapy directed by genetic testing in treating patients with advanced refractory solid tumors, lymphomas, or multiple myeloma (the MATCH screening trial). <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/search/v?id=NCT02465060&r=1>. Accessed 5 Feb 2019.
11. National Cancer Institute. NCI-match: a status report and future directions. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2016/nci-match-update> . Accessed 5 Feb 2019.
12. Chae YK, Vaklavas C, Cheng HH, Hong F, Harris L, Mitchell EP, et al. Molecular analysis for therapy choice (MATCH) arm W: phase II study of AZD4547 in patients with tumors with aberrations in the FGFR pathway. *J Clin Oncol*. 2018;36(Suppl 15):2503.

13. Jhaveri KL, Makker V, Wang XV, Chen AP, Flaherty K, Conley BA, et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2 amplified (amp) tumors excluding breast and gastric/gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: results from the National Cancer Institute (NCI) molecular analysis for therapy choice (MATCH) trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(Suppl 15):100.
14. Krop IE, Jegede O, Grilley-Olson JE, Lauring JD, Hamilton S, Zwiebel JA, et al. Results from molecular analysis for therapy choice (MATCH) arm I: Taselisib for PIK3CA-mutated tumors. *J Clin Oncol*. 2018;36(Suppl 15):101.
15. Steuer CE, Papadimitrakopoulou V, Herbst RS, Redman MW, Hirsch FR, Mack PC, et al. Innovative clinical trials: the LUNG-MAP study. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(5):488–91.
16. Herbst RS, Gandara DR, Hirsch FR, Redman MW, LeBlanc M, Mack PC, et al. Lung master protocol (lung-MAP)--a biomarker-driven protocol for accelerating development of therapies for squamous cell lung Cancer: SWOG S1400. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1514–24.
17. Herbst R, Redman M, Gandara DR, Hirsch FR, Mack P, Borghaei H, et al. OA 14.07 Progress in lung squamous cell carcinoma from the lung-MAP master protocol (S1400) sub-studies S1400A, S1400B, S1400C and S1400D. *J Thorac Oncol*. 2017;12(11):S1783–4.
18. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva: CIOMS; 2016.
19. Hey SP, Kimmelman J. Are outcome-adaptive allocation trials ethical? *Clin Trials*. 2015;12(2):102–6.
20. Kimmelman J, Tannock I. The paradox of precision medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(6):341–2.
21. Bedard PL, Hansen AR, Ratain MJ, Siu LL. Tumour heterogeneity in the clinic. *Nature*. 2013;501(7467):355–64.
22. Harris L, Chen A, O'Dwyer P, Flaherty K, Hamilton S, McShane L, et al. Abstract B080: update on the NCI-molecular analysis for therapy choice (NCI-MATCH/EAY131) precision medicine trial. *Pharmacogenetics Pharmacogenomics Ther Res Presented October 29, 2017*. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.TARG-17-B080>.
23. The ASCO Post. Update on NCI-MATCH Precision Medicine Trial. <http://www.ascopost.com/issues/november-25-2017/update-on-nci-match-precision-medicine-trial/>. Accessed 5 Feb 2019.
24. Kemp R, Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? *BMC Med*. 2017;15(1):134.
25. King NM. Defining and describing benefit appropriately in clinical trials. *J Law Med Ethics*. 2000;28:332–43.
26. Waligora M, Bala MM, Koperny M, Wasylewski MT, Strzebonska K, Jaeschke RR, Wozniak A, Piasecki J, Sliwka A, Mitus JW, Polak M, Nowis D, Fergusson D, Kimmelman J. Risk and surrogate benefit for pediatric phase I trials in oncology: a systematic review with meta-analysis. *PLoS Med*. 2018;15(2): e1002505. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002505.2018>.
27. Haslam A, Hey SP, Gill J, Prasad V. A systematic review of trial-level meta-analyses measuring the strength of association between surrogate end-points and overall survival in oncology. *Eur J Cancer*. 2019;106:196–211.
28. Kim C, Prasad V. Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival. An analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals. *JAMA Intern Med*. 2015;175(12):1992–4.
29. Kovic B, Jin X, Kennedy SA, Hylands M, Pędziwiatr M, Kuriyama A, et al. Evaluating progression-free survival as a surrogate outcome for health-related quality of life in oncology: a systematic review and quantitative analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(12):1586–96.
30. Marquart J, Chen EY, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with Cancer who benefit from genome-driven oncology. *JAMA Oncol*. 2018;4(8):1093–8.
31. Hazim A, Prasad V. A pooled analysis of published, basket trials in cancer medicine. *Eur J Cancer*. 2018;101:244–50.
32. Blanchard A. Mapping ethical and social aspects of cancer biomarkers. *New Biotechnol*. 2016;33(6):763–72.
33. National Bioethics Advisory Commission. Ethical and Policy Issues in Research Involving Human Participants. Volume I. Report and Recommendations of the National Bioethics Advisory Commission. Bethesda. 2001;71–72.
34. Kimmelman J, Resnik DB, Peppercorn J, Ratain MJ. Burdensome research procedures in trials: why less is more. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(4):djw315.

35. Overman M, Ellis L, Joffe S. Ethics and the underreporting of research biopsy findings in clinical trials. *JAMA Oncol.* 2018;4(8):1041.
36. Kimmelman J. The therapeutic misconception at 25: treatment, research, and confusion. *Hast Cent Rep.* 2007;37(6):36–42.
37. National Bioethics Advisory Commission Report. Ethical and Policy Issues in International Research. *IRB.* 2001;23(4):9.
38. Horng S, Grady C. Misunderstanding in clinical research: distinguishing therapeutic misconception, therapeutic Misestimation, & therapeutic optimism. *IRB.* 2003;25(1):11.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



PODSUMOWANIE

Podsumowując wyniki prac badawczych wchodzących w skład niniejszej pracy doktorskiej można stwierdzić, iż w onkologicznych badaniach klinicznych fazy I z udziałem dzieci, prawdopodobieństwo osiągnięcia bezpośrednich korzyści jest zbliżone do rzeczonego prawdopodobieństwa w podobnych badaniach z udziałem dorosłych.

Uzyskane wyniki wykazały również, iż bezpośrednia korzyść zdrowotna jest większa w badaniach klinicznych fazy II niż w badaniach klinicznych fazy I. Jest to zgodne z oczekiwaniami, gdyż początkowe etapy badań nad produktem leczniczym wiążą się głównie z testowaniem niewielkich dawek substancji, które mogą być zbyt małe do wykazania efektu terapeutycznego. Z kolei w fazie II, ustalona dawka testowanej substancji może wykazywać działanie terapeutyczne, stąd odpowiedź na leczenie powinna być wyższa niż w fazie I.

Nie zaobserwowaliśmy różnicy w poziomie osiągniętych korzyści w badaniach klinicznych fazy I, w których została włączona dodatkowa grupa uczestników w ramach *dose expansion cohort* a badaniami klinicznymi bez dodatkowej grupy pacjentów. Oznacza to, że testowane dawki substancji w dodatkowej grupie pacjentów nie wykazują zwiększonej korzyści dla uczestników badań klinicznych.

Wyniki przeprowadzonych analiz pokazały także, że ryzyko udziału w badaniach klinicznych w fazie I w onkologii (rozumiane jako śmierć z powodu testowanego produktu leczniczego) pozostaje na podobnym poziomie w badaniach z udziałem dzieci jak i dorosłych. Ponadto, w badaniach klinicznych w onkologii dziecięcej testujących leki zaliczane do terapii celowanych nie ma różnic w odsetkach zgonów z powodu testowanego leczenia pomiędzy fazą I a fazą II.

W trakcie analiz zauważyliśmy, że pomimo standardów raportowania zdarzeń niepożądanych, wiele badań nie raportuje wszystkich zdarzeń niepożądanych lub nie precyzuje, czy dane zdarzenie było związane z przyjmowanym produktem leczniczym. Konieczne jest zatem opracowanie rozwiązań, które pomogą w polepszeniu jakości raportowania zdarzeń niepożądanych oraz zaproponowanie zaleceń w celu jasnego informowania o ryzyku związanym z udziałem w badaniu klinicznym.

W badaniach *basket* i *umbrella* dostrzegliśmy problemy związane między innymi z brakiem reprezentatywności otrzymanych wyników oraz brakiem ich przełożenia na wiarygodne punkty końcowe ze względu na: małą liczebność badanej próby, rekrutację pacjentów z wieloma mutacjami oraz możliwość dopuszczenia terapii do stosowania w oparciu o zastępcze punkty końcowe, które uważane są za dowody niskiej jakości (*low-grade evidence*). Należy podejmować dalsze badania, które będą uwzględniać wyzwania etyczne w badaniach *basket* i *umbrella* oraz wypracować strategie minimalizujące ryzyko i maksymalizujące potencjalne korzyści w tych modelach badań klinicznych.

Rezultaty przeprowadzonych analiz mają duże znaczenie dla bioetyki, gdyż są oparte o wysokiej jakości dane i mogą zostać włączone do bieżącej dyskusji na temat ryzyka i korzyści w badaniach klinicznych prowadzonych w onkologii.

Przedstawione wyniki mogą być również przydatne dla członków komisji bioetycznych na przykład do analizy przewidywanych korzyści i ryzyka w onkologicznych badaniach klinicznych, a także dla etyków, badaczy, sponsorów oraz uczestników badań klinicznych na całym świecie.

Publikacje w ramach pracy doktorskiej nie tylko dostarczają systematycznych danych o korzyści i ryzyku w badaniach klinicznych w onkologii, ale także opisują aktualne problemy i wyzwania etyczne, na które należy zwrócić szczególną uwagę m.in. podczas wydawania opinii o projekcie badania klinicznego przez niezależną komisję.

WNIOSKI

Celami niniejszej pracy 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. Przeprowadzone badania doprowadziły do następujących wniosków.

1. Nie ma różnic w poziomie ryzyka i korzyści w badaniach klinicznych fazy I w onkologii dziecięcej w porównaniu do podobnych badań prowadzonych z udziałem dorosłych pacjentów. W związku z tym opóźnianie rekrutacji dzieci do badań klinicznych fazy I wydaje się nie mieć przełożenia na zwiększenie bezpośredniej korzyści i zmniejszenie ryzyka udziału w badaniu klinicznym. Niezbędne jest prowadzenie dalszych analiz na większej liczbie danych, aby potwierdzić otrzymane wyniki.
2. W onkologii dziecięcej nie ma różnic w poziomie korzyści pomiędzy badaniami klinicznymi fazy I z *DEC* w porównaniu do badań bez *DEC*.
3. Prawdopodobieństwo odniesienia bezpośredniej korzyści zdrowotnej zależy od fazy badania klinicznego. W początkowych fazach badań klinicznych testowane jest bezpieczeństwo stosowania danej substancji, a w kolejnych fazach jej ewentualna skuteczność.
4. W badaniach klinicznych w onkologii dziecięcej testujących terapie celowane nie ma różnic w poziomie ryzyka (rozumianego jako śmierć z powodu testowanego produktu leczniczego) pomiędzy fazą I a fazą II.
5. Konieczne jest wypracowanie rozwiązań, mających na celu poprawę jakości raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych.
6. Należy podejmować działania w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia złudzenia terapeutycznego oraz przeszacowania terapeutycznego w badaniach *basket* oraz *umbrella*.
7. Maksymalizacja bezpośrednich korzyści dla uczestników badań *basket* i *umbrella* powinna obejmować opracowanie terapii, które będą ukierunkowane na zmiany występujące w całym nowotworze. Dostosowanie leczenia do jednej aktywnej zmiany genetycznej w przypadku wykrycia wielu zmian może nie tylko przekładać się na zmniejszone prawdopodobieństwo korzyści zdrowotnej dla uczestników, ale także na brak reprezentatywności wyników badania klinicznego.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Styczeń T. Etyka. W: Czochorowski M, red. naukowy działu etyka. Powszechna Encyklopedia Filozofii, t.3; Polskie Towarzystwo Tomasza z Akwinu, Lublin 2002, str.269-270.
- [2] Sykuna S, red. Etyka prawnicza. Zagadnienia podstawowe. Biblioteka Etyki Prawniczej, wyd. C.H. Beck, Warszawa 2018, str.1-14.
- [3] Biesaga T. Metaetyka. W: Czochorowski M, red. naukowy działu etyka. Powszechna Encyklopedia Filozofii, t.7; Polskie Towarzystwo Tomasza z Akwinu, Lublin 2006, str.80.
- [4] Apanowicz J. Metodologia Ogólna. Wydawnictwo Diecezji Pelplińskiej „BERNARDIUM”, Gdynia 2002, str.19.
- [5] All European Academies (ALLEA). Europejski kodeks postępowania w zakresie rzetelności badawczej. Wydanie zmienione. Berlin 2020. Dostęp: https://allea.org/wp-content/uploads/2020/09/Polish_European_Code_of_Conduct_for_Research_Integrity_2010.pdf.
- [6] Zespół do Spraw Dobrych Praktyk Akademickich - MNiSW. Rzetelność w badaniach naukowych oraz poszanowanie własności intelektualnej. Warszawa 2012. Dostęp: <https://www.bip.pw.edu.pl/Wladze/Zespoły-Rady-Komisje-Kapituły-Rzecznicy/Archiwum/kadencja-2012-2016/Komisja-ds.-Etyki-Zawodowej/Materialy-pomocnicze/Rzetelnosc-w-badaniach-naukowych-oraz-poszanowanie-wlasnosci-intelektualnej>.
- [7] Galewicz W. O etyce badań naukowych. *Diametros*; 2009, 19:48-57. Dostęp: https://diametros.uj.edu.pl/serwis/pdf/diam19_galewicz.PDF.
- [8] Wasilewska-Roszkiewicz P. Etyka badacza. W: Różyńska J, Chańska W, red. Bioetyka. Wolters Kluwer, Warszawa 2013, str.423-437.
- [9] Chańska W, Pasiński T. Konflikt interesów w badaniach biomedycznych. W: Różyńska J, Waligóra M, red. Badania naukowe w biomedycynie z udziałem ludzi. Standardy międzynarodowe. Wolters Kluwer, Warszawa 2012, str.217-233.
- [10] Burdzik T. Drapieżne czasopisma jako przykład nieetycznego publikowania. *Filozofia i nauka. Studia filozoficzne i interdyscyplinarne*; 2017; 5:131-149. Dostęp: https://sbc.org.pl/Content/275381/burdzik_tomasz_drapiezne_czasopisma.pdf.
- [11] Burdzik T. Drapieżne konferencje: nieetyczne praktyki konferencyjne zagrażające nauce. *Konteksty Społeczne*; 2017; 5(2):118-124. Dostęp: http://www.pbc.biaman.pl/Content/54068/drapiezne_konferencje.pdf.
- [12] World Medical Association. Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *Fortaleza* 2013. Dostęp: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
- [13] Waligóra M. Etyka lekarza a etyka badacza. W: Różyńska J, Waligóra M, red. Badania naukowe z udziałem ludzi w biomedycynie. Standardy międzynarodowe. Wolters Kluwer, Warszawa 2012, str.50-64.
- [14] Wnukiewicz-Kozłowska A. Rozwój międzynarodowych regulacji dotyczących badań biomedycznych z udziałem człowieka. W: Różyńska J, Waligóra M, red. Badania naukowe z udziałem ludzi w biomedycynie. Standardy międzynarodowe. Wolters Kluwer, Warszawa 2012, str.30-49.
- [15] The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Washington D.C. 1979. Dostęp: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/read-the-belmont-report/index.html>.
- [16] Dos Santos Silva I. *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*. International Agency for Research on Cancer. WHO, Lyon 1999, str.83-101.
- [17] Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. O zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U. 1997 Nr 28 poz.152; z późniejszymi zmianami).

- [18] Różyńska J. Eksperyment leczniczy – dwa w jednym? *Prawo i Medycyna* 2016; 68;18(2), str.5-30.
- [19] Szumowski W. Historia medycyny filozoficznie ujęta. Wydawnictwo Marek Derewiecki. Warszawa 1994, str.27-42, 438-444.
- [20] Resnik DB. *The Ethics of Research with Human Subjects: Protecting People, Advancing Science, Promoting Trust*. International Library of Ethics, Law, and the New Medicine vol.74, 1st ed. Springer 2018, str.13-51.
- [21] Szawarski Z. Początki i rozwój etyki badań naukowych w biomedycynie. W: Różyńska J, Waligóra M, red. *Badania naukowe w biomedycynie z udziałem ludzi. Standardy międzynarodowe*. Wolters Kluwer, Warszawa 2012, str.13-29.
- [22] Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspect Clin Res*. 2010; 1(1):6-10.
- [23] Beecher HK. Ethics and clinical research. *N Engl J Med*. 1966; 274:1354-1360. Doi: 10.1056/NEJM196606162742405.
- [24] Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006; 355(10):1018-1028. Doi: 10.1056/NEJMoa063842.
- [25] Matthews G. Ten years after the ‘Elephant Man’ drug trial. Leigh Day 2016. Dostęp: <https://www.leighday.co.uk/latest-updates/blog/2016-blogs/ten-years-after-the-elephant-man-drug-trial/>.
- [26] Kuhse H, Singer P. What is Bioethics? A Historical Introduction. W: Kuhse H, Singer P, red. *A Companion to Bioethics*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishers Ltd, 2009, str.3-11.
- [27] Gifford RW. Primum Non Nocere. *JAMA*. 1977; 238(7):589-590. Doi:10.1001/jama.1977.03280070029018.
- [28] The Nuremberg Code. W: *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals*. US Government Printing Office, Washington, D.C. 1949, t. II, str.181-182.
- [29] The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*. Genewa 2016. Dostęp: <https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>.
- [30] Rada Europy. Konwencja o ochronie praw człowieka i godności istoty ludzkiej wobec zastosowań biologii i medycyny. Konwencja o prawach człowieka i biomedycynie. Oviedo 1997 (CETS No.164). Dostęp: https://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/texts_and_documents/ETS164Polish.pdf.
- [31] Council of Europe. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Biomedical Research. Strasburg 2005 (CETS No.195). Dostęp: <https://rm.coe.int/168008371a>.
- [32] Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2001 Nr 126 poz. 1381; z późniejszymi zmianami).
- [33] Ustawa z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz.U. 2010 Nr 107 poz. 679; z późniejszymi zmianami).
- [34] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012 r. poz. 489).
- [35] Naczelna Izba Lekarska. Kodeks Etyki Lekarskiej. Dostęp: <https://nil.org.pl/dokumenty/kodeks-etyki-lekarskiej>.
- [36] Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000; 283:2701-2711. Doi: 10.1001/jama.283.20.2701.
- [37] Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. An Ethical Framework for Biomedical Research. W: *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. Oxford; New York: Oxford University Press 2008, str.123-135.

- [38] World Health Organization. Clinical trials. Dostęp: https://www.who.int/health-topics/clinical-trials/#tab=tab_1.
- [39] National Cancer Institute. Clinical Trial. Dostęp: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/clinical-trial>.
- [40] Czarkowski M, Różyńska J. Świadoma zgoda na udział w eksperymencie medycznym. Przewodnik badacza. Naczelna Izba Lekarska. Warszawa, 2008. Dostęp: https://nil.org.pl/uploaded_files/art_1585655390_nil-etyka-swiadomy-udzial-w-eksp-med-suma.pdf.
- [41] Akhondzadeh S. The importance of clinical trials in drug development. Avicenna J Med Biotechnol. 2016;8(4):151.
- [42] Sertkaya A, Wong HH, Jessup A, Beleche T. Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States. Clin Trials. 2016;13(2):117-126. Doi: 10.1177/1740774515625964.
- [43] Marchetti S, Schellens JHM. The impact of FDA and EMEA guidelines on drug development in relation to phase 0 trials. Br J Cancer. 2007; 97(5):577-581. Doi: 10.1038/sj.bjc.6603925.
- [44] Soszyński P. Badania i rozwój produktów leczniczych. W: Walter M, red. Badania kliniczne, organizacja, nadzór, monitorowanie. OINPHARMA, Warszawa 2004, str.40-43.
- [45] Clinical Development Success Rates 2006-2015. Dostęp: <https://www.bio.org/sites/default/files/legacy/bioorg/docs/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf>.
- [46] Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011-2020. Dostęp: <https://pharmaintelligence.informa.com/resources/product-content/2021-clinical-development-success-rates>.
- [47] World Health Organization. Cancer. Dostęp: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- [48] ResMedica. Nowotwory cz. 1. Dostęp: <https://web.archive.org/web/20100620012538/http://resmedica.pl/pl/archiwum/nowotwory1.html>.
- [49] National Cancer Institute. Cancer. Dostęp: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cancer>.
- [50] Wojciechowska U, Kościańska B, Nowaczyk M. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób dla Onkologii. Centrum Onkologii - Instytut, Warszawa 2007. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/ICD_O_3_PL.pdf.
- [51] World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Dostęp: <https://covid19.who.int/>.
- [52] International Agency for Research on Cancer. Cancer Tomorrow. Dostęp: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?types=1&single_unit=500000&years=2040.
- [53] National Cancer Institute. Chemotherapy to Treat Cancer. Dostęp: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy>.
- [54] National Cancer Institute. Radiotherapy. Dostęp: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/radiotherapy>.
- [55] National Cancer Institute. Targeted Therapy to Treat Cancer. Dostęp: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>.
- [56] National Cancer Institute. Immunotherapy to Treat Cancer. Dostęp: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>.
- [57] National Cancer Institute. Types of Cancer Treatment. Dostęp: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>.
- [58] Mayo Clinic Health System. Cancer Survival rate. Dostęp: <https://www.mayoclinichealthsystem.org/locations/mankato/services-and-treatments/oncology/cancer-diagnosis/cancer-survival-rate>.
- [59] Eisenhower EA, Twelves C, Buyse M. Phase I cancer clinical trials: A practical guide. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2015.

- [60] Cook N, Hansen AR, Siu LL, Abdul Razak AR. Early phase clinical trials to identify optimal dosing and safety. *Mol Oncol.* 2015; 9(5):997-1007. Doi: 10.1016/j.molonc.2014.07.025.
- [61] Iasonos A. Early phase clinical trials – are dose expansion cohorts needed? *Nat Rev Clin Oncol.* 2015; 12(11):626-628. Doi: 10.1038/nrclinonc.2015.174.
- [62] Manji A, Brana I, Amir E, Tomlinson G, Tannock IF, Bedard PL, et al. Evolution of clinical trial design in early drug development: systematic review of expansion cohort use in single-agent phase I cancer trials. *J Clin Oncol.* 2013; 31(33):4260-4267. Doi: 10.1200/JCO.2012.47.4957.
- [63] Brown SR, Gregory WM, Twelves CJ, Brown J. *A Practical Guide to Designing Phase II trials in Oncology.* New York, NY, John Wiley & Sons, 2014. Doi:10.1002/9781118763612.
- [64] Różyńska J. Spór o fundamenty etyki randomizowanych badań klinicznych. W: Basińska K, Halasz J, red. *Etyka w medycynie – wczoraj i dziś. Wybrane zagadnienia.* Oficyna Wydawnicza 'Impuls', Kraków 2013, str.171-183.
- [65] Waligóra M. Sprawiedliwość, efektywność i metodologia w badaniach klinicznych. *Interdyscyplinarne Centrum Etyki UJ,* 2016. Doi: 10.13140/RG.2.1.3485.3365.
- [66] Władysiuk M, Szmurło D, Wojciechowski P. Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii – analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce. *Onkol. Prak. Klin.* 2014; 10:138-147.
- [67] Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology – a primer. *Am J Cancer Res.* 2021; 11(4):1121-1131.
- [68] Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Evaluating the evidence behind the surrogate measures included in the FDA's table of surrogate endpoints as supporting approval of cancer drugs. *EClinicalMedicine.* 2020; 21:100332. Doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100332.
- [69] Kilickap S, Demirci U, Karadurmus N, Dogan M, Akinci B, Sendur MAN. Endpoints in oncology clinical trials. *J BUON.* 2018; 23(7):1-6.
- [70] Haslam A, Hey SP, Gill J, Prasad V. A systematic review of trial-level meta-analyses measuring the strength of association between surrogate end-points and overall survival in oncology. *Eur J Cancer.* 2019; 106:196–211. Doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.012.
- [71] Kim C, Prasad V. Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival. An analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals. *JAMA Intern Med.* 2015;175(12):1992–1994. Doi:10.1001/jamainternmed.2015.5868.
- [72] Kovic B, Jin X, Kennedy SA, Hylands M, Pędziwiatr M, Kuriyama A, et al. Evaluating progression-free survival as a surrogate outcome for health related quality of life in oncology. a systematic review and quantitative analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(12):1586–1596. Doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4710.
- [73] Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Nowotwory Journal of Oncology.* 2014; 64(4):331-335. Doi: 10.5603/NJO.2014.0055.
- [74] Proschan M, Evans S. Resist the temptation of response-adaptive randomization. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(11):3002-3004. Doi: 10.1093/cid/ciaa334.
- [75] Hobbs BP, Barata PC, Kanjanapan Y, Paller CJ, Perlmutter J, Pond GR, et al. Seamless designs: current practice and considerations for early-phase drug development in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 2019; 111(2):118-128. Doi: 10.1093/jnci/djy196.
- [76] Meyer EL, Mesenbrink P, Dunger-Baldauf C, Fülle HJ, Glimm E, Li Y, et. al. The Evolution of Master Protocol Clinical Trial Designs: A Systematic Literature Review. *Clin Ther.* 2020; 42(7):1330-1360. Doi: 10.1016/j.clinthera.2020.05.010.
- [77] Siden EG, Park JJH, Zoratti MJ, Dron L, Harari O, Thorlund K, et al. Reporting of master protocols towards a standardized approach: a systematic review. *Contemp Clin Trials Commun.* 2019; 15:100406. Doi: 10.1016/j.conctc.2019.100406.
- [78] Park JJH, Hsu G, Siden EG, Thorlund K, Mills EJ. An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(2):125-137. Doi: 10.3322/caac.21600.

- [79] West HJ. Novel precision medicine trial designs: umbrellas and baskets. *JAMA Oncol.* 2017;3(3):423. Doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5299.
- [80] Joffe S, Ellenberg SS. Commentary on Hey and Kimmelman. *Clin Trials.* 2015; 12(2):116-118. Doi: 10.1177/1740774515568917.
- [81] Nass SJ, Rothenberg ML, Pentz R, Hricak H, Abernethy A, Anderson K, et al. Accelerating anticancer drug development – opportunities and trade-offs. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(12):777-786. Doi: 10.1038/s41571-018-0102-3.
- [82] Saxman SB. Ethical considerations for outcome-adaptive trial designs: a clinical researcher's perspective. *Bioethics.* 2015;29(2):59-65. Doi: 10.1111/bioe.12084.
- [83] Czarkowski M. Jak zapobiegać zagrożeniom i ograniczać ryzyko w badaniach klinicznych? *Polski Mercuriusz Lekarski.* 2008; 150:534-538.
- [84] Czarkowski M. Zagrożenie, ryzyko i szkoda w badaniach klinicznych. *Polski Mercuriusz Lekarski.* 2008; 146:105-109.
- [85] Różyńska J. Ocena ryzyka i korzyści badania biomedycznego. W: Różyńska J, Waligóra M, red. *Badania naukowe z udziałem ludzi w biomedycynie. Standardy międzynarodowe.* Warszawa: Wolters Kluwer; 2012; str.65-86.
- [86] Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- [87] Friedman A, Robbins E, Wendler D. Which Benefits of Research Participation Counts as 'Direct'? *Bioethics.* 2012; 26(2):60-67. Doi: 10.1111/j.1467-8519.2010.01825.x.
- [88] National Bioethics Advisory Commission Report: Ethical and Policy Issues in International Research. *IRB: Ethics and Human Research.* 2001;23(4):9-12. Doi: <https://doi.org/10.2307/3563679>.
- [89] Horng S, Grady C. Misunderstanding in Clinical Research: Distinguishing Therapeutic Misconception, Therapeutic Misestimation, & Therapeutic Optimism. *IRB: Ethics and Human Research.* 2003; 25(1):11-16. Doi: 10.2307/3564408.
- [90] Appelbaum PS, Lidz CW, Grisso T. Therapeutic Misconception in Clinical Research: Frequency and Risk Factors. *IRB: Ethics and Human Research.* 2004; 26:1-8.
- [91] Strzebonska K, Waligóra M. Underestimation of harms in phase I trials. *J Law Med Ethics.* 2019; 47:334-335. Doi: 10.1177/1073110519857290.
- [92] Kimmelman J. The Therapeutic Misconception at 25: Treatment, Research, and Confusion. *Hastings Cent Rep.* 2007; 37:36-42. Doi: 10.1353/hcr.2007.0092.
- [93] Wasylewski MT, Strzebonska K, Koperny M, Polak M, Kimmelman J, Waligóra M. Clinical development success rates and social value of pediatric phase 1 trials in oncology. *PLoS One;* 2020, 15(6):e0234911. Doi: 10.1371/journal.pone.0234911.
- [94] Strzebonska K, Wasylewski MT, Zaborowska L, Riedel N, Wieschowski S, Strech D, et al. Results dissemination of registered clinical trials across Polish academic institutions: a cross-sectional analysis. *BMJ Open;* 2020, 10(1):e034666. Doi: 10.1136/bmjopen-2019-034666.
- [95] King NM. Defining and describing benefit appropriately in clinical trials. *J Law Med Ethics.* 2000; 28(4): 332-343. Doi: 10.1111/j.1748-720x.2000.tb00685.x.
- [96] Narodowa Doradcza Komisja Bioetyczna (USA). Ryzyko szkód i potencjalne korzyści dla uczestników badań i dla społeczeństwa. W: Galewicz W. *Badania z udziałem ludzi, Antologia bioetyki,* t.3, wyd. UNIVERSITAS, Kraków 2011, str.133-142.
- [97] Czarkowski M. Teoria i praktyka działania komisji bioetycznych. W: Różyńska J, Waligóra M, red. *Badania naukowe z udziałem ludzi w biomedycynie. Standardy międzynarodowe.* Warszawa: Wolters Kluwer; 2012; str.181-199.
- [98] Zalewski Z. Ochrona osób szczególnie podatnych na wykorzystanie (vulnerable subjects) w badaniach biomedycznych. W: Różyńska J, Waligóra M, red. *Badania naukowe z udziałem ludzi w biomedycynie. Standardy międzynarodowe.* Warszawa: Wolters Kluwer; 2012; str.106-120.
- [99] Różyńska J. Regulacja ryzyka i potencjalnych korzyści badania biomedycznego z udziałem człowieka w standardach międzynarodowych. *Prawo i Medycyna* 2016; 68:18(2), str.58-78.

- [100] Różyńska J. Standard minimalnego ryzyka. *Prawo i Medycyna* 2011; 13(43):5-22.
- [101] Łuków P. Zgoda na udział w badaniu naukowym w biomedycynie. W: Różyńska J, Waligóra M, red. *Badania naukowe z udziałem ludzi w biomedycynie. Standardy międzynarodowe*. Warszawa: Wolters Kluwer; 2012; str.86-105.
- [102] Doussau A, Asselain B, Le Deley MC, Georger B, Doz F, Vassal G, et al. Innovations for phase I dose-finding designs in pediatric oncology clinical trials. *Contemp Clin Trials*. 2016; 47:217-227. Doi: 10.1016/j.cct.2016.01.009.
- [103] Paoletti X, Georger B, Doz F, Baruchel A, Lokiec F, Le Tourneau C. A comparative analysis of paediatric dose-finding trials of molecularly targeted agent with adults' trials. *Eur J Cancer*. 2013; 49(10): 2392-2402. Doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.028.
- [104] Waligora M, Bala MM, Koperny M, Wasylewski MT, Strzebonska K, Jaeschke RR, et al. Risk and surrogate benefit for pediatric phase I trials in oncology: a systematic review with meta-analysis. *PLoS Med*. 2018, 15(2):e1002505. Doi: 10.1371/journal.pmed.1002505.
- [105] Strzebonska K, Wasylewski MT, Zaborowska L, Polak M, Slugocka E, Stras J, et al. Risk and benefit for targeted therapy agents in pediatric phase II trials in oncology: a systematic review with a meta-analysis. *Target Oncol*. 2021, 16(4):415-424; Doi: 10.1007/s11523-021-00822-5.
- [106] Higgins JPT, Green S, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.2. The Cochrane Collaboration, 2021. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
- [107] *Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care*. Centre for Reviews and Dissemination. University of York. 2008. Dostęp: https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf.
- [108] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- [109] Waligora M, Strzebonska K, Wasylewski MT, Koperny M, Polak M, Kimmelman J. Children in Phase I trials in oncology. Social value and clinical development success rate. PROSPERO CRD42018106213; 2018. Dostęp: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018106213.
- [110] Waligora M, Strzebonska K, Wasylewski M, Polak M, Gyawali B. Risk and benefit for pediatric Phase II targeted therapy trials in oncology: A systematic review with meta-analysis. CRD42020146491. PROSPERO; 2020. Dostęp: https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/display_record.php?ID=CRD42020146491.
- [111] Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. Doi: 10.1136/bmj.n160.
- [112] StatSoft Polska. Metaanaliza. Dostęp: <https://www.statsoft.pl/tag/metaanaliza/>.
- [113] Strzebonska K, Waligora M. Umbrella and basket trials in oncology: ethical challenges. *BMC Med Ethics*. 2019, 20(1):58; Doi: 10.1186/s12910-019-0395-5.
- [114] McManus L, Davis A, Forcier RL, Fisher JA. Appraising harm in phase I trials: healthy volunteers' accounts of adverse events. *J Law Med Ethics*. 2019; 47(2):323-333. Doi:10.1177/1073110519857289.
- [115] Waligora M, Strzebonska K, Wasylewski MT. Neither the harm principle nor the best interest standard should be applied to pediatric research. *Am J Bioeth*. 2018, 18(8):72-74. Doi: 10.1080/15265161.2018.1485762.
- [116] Narodowe Centrum Nauki. Projekty finansowane przez NCN. Dostęp: https://projekty.ncn.gov.pl/index.php?projekt_id=464084.

OŚWIADCZENIA WSPÓLAUTORÓW

Krakow, dnia 15.10.2021 r.

Dr hab. Marcin Waligora, prof. UJ
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)


OSWIADCZENIE

Jako autor pracy pt. *Risk and surrogate benefit for pediatric Phase I trials in oncology: A systematic review with meta-analysis* (PLoS Medicine; 2018, 15(2):e1002505; doi: 10.1371/journal.pmed.1002505) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- koncepcja i projekt pracy;
- metodologia;
- udział w gromadzeniu danych;
- analiza teoretyczna i etyczna;
- zarządzanie zespołem badawczym;
- zarządzanie danymi;
- interpretacja wyników;
- opracowanie manuskryptu.

Procentowy udział w jego powstanie określam na **15%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **mgr in. Karoliny Strzebonskiej** przy przeprowadzaniu analiz, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

..D. 1 
.....

(podpis współautora)

Krakow, dnia 15.10.2021 r.

Prof. dr hab. Malgorzata Bala
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Risk and surrogate benefit for pediatric Phase I trials in oncology: A systematic review with meta-analysis* (PLoS Medicine; 2018, 15(2):e1002505; doi: 10.1371/journal.pmed.1002505) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- udział w opracowaniu hipotezy badawczej, projektowaniu badania i przygotowaniu protokołu, gromadzeniu, analizie i interpretacji danych;
- krytyczna ocena manuskryptu;
- pełnienie funkcji autora korespondującego w kwestiach metodologicznych.

Procentowy udział w jego powstanie określam na **14%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **mgr inż. Karoliny Strzebonskiej** przy przeprowadzaniu analiz, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....

(podpis współautora)

Krakow, dnia 15.10.2021 r.

Dr Magdalena Koperny
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Risk and surrogate benefit for pediatric Phase I trials in oncology: A systematic review with meta-analysis* (PLoS Medicine; 2018, 15(2):e1002505; doi: 10.1371/journal.pmed.1002505) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- udział w opracowaniu metodologii badania;
- udział w gromadzeniu danych;
- analiza i interpretacja danych;
- pomoc w opracowaniu manuskryptu.

Procentowy udział w jego powstanie określam na **12%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **mgr inż. Karoliny Strzebonskiej** przy przeprowadzaniu analiz, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

...**K**,
(podpis współautora)

Krakow. dnia 15.10.2021 r.

Mgr Mateu W 1rw Id
(tytuł zawodowy • imię i nazwisko)

WIDZIE

ako współautor pracy pt *Ru t. ,md 11rro ,m • h nc/it for p ,Jiam Phast. • f tnul in*
on olo ,,,, ASJ. temari re 1-ii' u-1111 m •tu--anab b (P 1 8. I (_ } :el 002 0 : doi:
10 | 71/journal.pmed.100250! u i dczam. iz m l " ta,n · wkład merytoryczny
" p zyg IO\, \ani • pu cpro\ dz ni i opr. l o anic badan oraz prz d la\ le ni pracy w formie
p bh j l to:

- udział w gromadzeniu danych;
- analiza i interpretacja danych;
- pomiar i powołanie manuskryptu.

Procentowy udział w jego powstanie określam na 11%.

w 1 l. k za m. ii ., a, Tk. x1 zu: lna i m zliw Jn d bni nia 2 , \ w pra w , , rojc
ind) idu ln w d lgr ini. K r lin Strzebońskiej przy r. t. p w < l zam , n. liz.
pro, aniu i interpretacji • JI ym O\ ii: J pm).



(podpis, pl hmtoro J

Krakow, dnia 26.10.2021 r.

Mgr inż. Karolina Strzebonska
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Risk and surrogate benefit for pediatric Phase I trials in oncology: A systematic review with meta-analysis* (PLoS Medicine; 2018, 15(2):e1002505; doi: 10.1371/journal.pmed.1002505) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- udział w gromadzeniu danych;
- analiza i interpretacja wyników;
- wizualizacja wyników;
- pomoc w opracowaniu manuskryptu.

Procentowy udział w jego powstanie określam na **10%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje mój indywidualny wkład przy przeprowadzaniu analiz, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Karolina Strzebonska

(podpis współautora)

Krakow, dnia 15.10.2021 r.

Dr n. med. Rafal Jaeschke
specjalista psychiatrii

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Risk and surrogate benefit for pediatric Phase I trials in oncology: A systematic review with meta-analysis* (PLoS Medicine; 2018, 15(2):e1002505; doi: 10.1371/journal.pmed.1002505) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- udział w gromadzeniu danych;
- pomoc w analizie i interpretacja danych;
- pomoc w opracowaniu manuskryptu.

Procentowy udział w jego powstanie określam na **4%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **mgr inż. Karoliny Strzebonskiej** przy przeprowadzaniu analiz, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 18.10.2021 r.

mgr Agnieszka Wozniak

(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

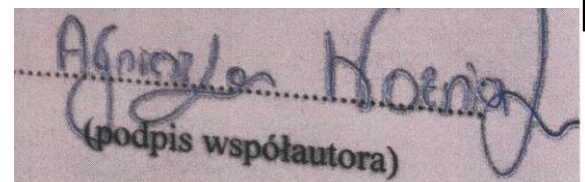
OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Risk and surrogate benefit for pediatric Phase I trials in oncology: A systematic review with meta-analysis* (PLoS Medicine; 2018, 15(2):e1002505 ; doi: 10.1371/journal.pmed.1002505) oświadczam, iż: mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- **udział w gromadzeniu danych;**
- **pomoc w analizie i interpretacja danych;**
- **pomoc w opracowaniu manuskryptu.**

Procentowy **udział** w **jego** powstanie określam na 3%.

Oświadczam, iż samodzielnie możliwa do wybnienia c ww. pracy \\tJkazuje indywidualny wkład Y St nszej przy przeprowadzaniu anal opracowania i i11ts'ntllac i wyników tej pracy.



(podpis współautora)

Krakow, dnia 15.10.2021 r.

Dr Jan Piasecki

(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

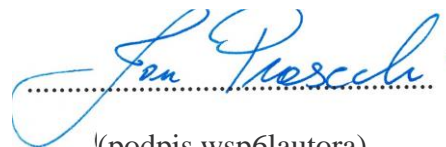
OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Risk and surrogate benefit for pediatric Phase I trials in oncology: A systematic review with meta-analysis* (PLoS Medicine; 2018, 15(2):el 002505; doi: 10.1371/journal.pmed.1002505) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- udział w gromadzeniu danych;
- pomoc w analizie i interpretacja danych;
- pomoc w opracowaniu manuskryptu.

Procentowy udział w jego powstanie określam na **3%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **mgr in.z. Karoliny Strzebonskiej** przy przeprowadzaniu analiz, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(podpis współautora)

Krakow, dnia 15.10.2021 r.

Dr Agnieszka Sliwka
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Risk and surrogate benefit for pediatric Phase I trials in oncology: A systematic review with meta-analysis* (PLoS Medicine; 2018, 15(2):e1002505; doi: 10.1371/journal.pmed.1002505) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- udział w gromadzeniu danych;
- pomoc w analizie i interpretacja danych;
- pomoc w opracowaniu manuskryptu.

Procentowy udział w jego powstanie określam na **3%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **mgr inż. Karoliny Strzebonskiej** przy przeprowadzaniu analiz, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(podpis współautora)

Krak6w, dnia 18.10.2021 r.

Dr Maciej Polak
(tytuł zawodowy, imi i nazwisko)

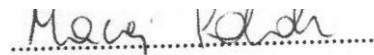
OSWIADCZENIE

Jako wsp6lautor pracy pt. *Risk and surrogate benefit for pediatric Phase I trials in oncology: A systematic review with meta-analysis* (PLoS Medicine; 2018, 15(2):el 002505; doi: J0.1371/journal.pmed.1002505) oswiadczam, iz m6j wlasny wklad merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badan oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- pomoc w opracowaniu metodologii;
- przeprowadzenie analiz statystycznych;
- pomoc w interpretacji danych;
- pomoc w opracowaniu manuskryptu.

Procentowy udzial w jego powstanie okreslarn na **3%**.

Oswiadczam, iz sarnodzielna i mozliwa do wyodrybnienia c2ysc ww. pracy wykazuje indywidualny wklad **mgr int. Karoliny Strzebonskiej** przy przeprowadzaniu analiz, opracowaniu i interpretacji wynik6w tej pracy.



(podpis wsp6lautora)

Krakow, dnia 18.10.2021 r.

Prof. dr hab. n. med. Dominika Nowis
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Risk and surrogate benefit for pediatric Phase I trials in oncology: A systematic review with meta-analysis* (PLoS Medicine; 2018, 15(2):e1002505; doi: 10.1371/journal.pmed.1002505) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- pomoc w analizie i walidacji danych;
- pomoc w przygotowaniu manuskryptu.

Procentowy udział w jego powstanie określam na **2%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **mgr inż. Karoliny Strzebonskiej** przy przeprowadzaniu analiz, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Libondorium

„„„„„_ **metl. DomtllllN** _____)

(podpis współautora)

Ottawa, 19 October 2021

Prof. Dean Fergusson, PhD

As a co-author of the publication: "*Risk and surrogate benefit for pediatric Phase I trials in oncology: A systematic review with meta-analysis*" (PLoS Medicine; 2018, 15(2):e1002505; doi: 10.1371/journal.pmed.1002505) I declare that my input in the research included:

- a) formal analysis,
- b) methodology,
- c) writing: review and editing.

I assess my involvement in performing this study as about 2%.



Dean A. Fergusson, MHA, PhD, FCAHS
Senior Scientist & Director, Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital Research
Institute
Full Professor, Departments of Medicine & Surgery, & School of Epidemiology and Public
Health, University of Ottawa
OHRI/uOttawa Clinical Epidemiology Program Endowed Chair

Montreal, 19 October 2021

Prof. Jonathan Kimmelman, PhD

As a co-author of the publication: "*Risk and surrogate benefit for pediatric Phase I trials in oncology: A systematic review with meta-analysis*" (PLoS Medicine; 2018, 15(2):e1002505; doi: 10.1371/journal.pmed.1002505) I declare that my input in the research included:

- a) conceptualization,
- b) formal analysis,
- c) methodology,
- d) supervision,
- e) validation,
- f) writing: original draft,
- g) writing: review and editing.

I assess my involvement in performing this study as about 15%.



Jonathan Kimmelman, PhD
McGill University

Krakow, dnia 27.10.2021 r.

Mgr inż. Karolina Strzebońska
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Umbrella and basket trials in oncology: ethical challenges* (BMC Medical Ethics; 2019, 20(1):58; doi: 10.1186/s12910-019-0395-5) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- koncepcja i projekt pracy;
- analiza teoretyczna i etyczna;
- opracowanie manuskryptu i przygotowanie artykułu do publikacji.

Procentowy udział w jego powstanie określam na **91%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje mój indywidualny wkład przy opracowywaniu koncepcji oraz przeprowadzaniu analiz etycznych i teoretycznych tej pracy.

.....*Karolina Strzebońska*.....

(podpis współautora)

Krakow, dnia 27.10.2021 r.

Dr hab. Marcin Waligora, prof. UJ
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Umbrella and basket trials in oncology: ethical challenges* (BMC Medical Ethics; 2019, 20(1):58; doi: 10.1186/s12910-019-0395-5) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- koncepcja i projekt pracy;
- analiza teoretyczna i etyczna;
- pomoc w opracowaniu manuskryptu;

Procentowy udział w jego powstanie określam na **9%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **mgr inż. Karoliny Strzebonskiej** przy opracowywaniu koncepcji oraz przeprowadzaniu analiz etycznych i teoretycznych tej pracy.

(podpis współautora)

Krakow, dnia 26.10.2021 r.

Mgr inż. Karolina Strzebonska
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Risk and benefit for targeted therapy agents in pediatric phase II trials in oncology: a systematic review with a meta-analysis* (Targeted Oncology; 2021, 16(4):415-424; doi: 10.1007/s1 1523-021-00822-5) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- koncepcja i projekt pracy;
- metodologia;
- udział w gromadzeniu danych;
- zarządzanie danymi;
- analiza i interpretacja wyników;
- wizualizacja wyników;
- opracowanie manuskryptu i przygotowanie artykułu do publikacji.

Procentowy udział w jego powstanie określam na **40%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje mój indywidualny wkład przy opracowywaniu koncepcji, przeprowadzaniu analiz, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....*Karolina Strzebonska*.....

(podpis współautora)

Krakow, dnia 16.06.2021 r.

Mgr Mateusz Wasylewski
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Risk and benefit for targeted therapy agents in pediatric phase II trials in oncology: a systematic review with a meta-analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- koncepcja i projekt pracy;
- metodologia;
- udział w gromadzeniu danych;
- pomoc w analizie i interpretacji danych;
- pomoc w opracowaniu manuskryptu;

Procentowy udział w jego powstanie określam na **15%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład (imię i nazwisko doktoranta/ki) **mgr inż. Karoliny Strzebonskiej** przy opracowywaniu koncepcji, przeprowadzaniu analiz, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



.....

(podpis współautora)

Krakow, dnia 16.06.2021 r.

Lucja Zaborowska

(tytuł zawodowy, imiy i nazwisko)

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Risk and benefit for targeted therapy agents in pediatric phase II trials in oncology: a systematic review with a meta-analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- pomoc w opracowaniu koncepcji i projektu pracy;
- udział w gromadzeniu danych;
- pomoc w analizie i interpretacji danych;
- pomoc w opracowaniu manuskryptu;

Procentowy udział w jego powstanie określam na **12%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrybnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład (imiy i nazwisko doktoranta/ki) **mgr inż. Karoliny Strzebonskiej** przy opracowywaniu koncepcji, przeprowadzaniu analiz, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(podpis współautora)

Krakow, dnia 16.06.2021 r.

Dr Maciej Polak

(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Risk and benefit for targeted therapy agents in pediatric phase II trials in oncology: a systematic review with a meta-analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- pomoc w opracowaniu koncepcji i projektu pracy;
- analiza i interpretacja danych;
- pomoc w opracowaniu manuskryptu;

Procentowy udział w jego powstanie określam na **5%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład (imię i nazwisko doktoranta/ki) **mgr inż. Karoliny Strzebonskiej** przy opracowywaniu koncepcji, przeprowadzaniu analiz, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

..... QJh

(podpis współautora)

Krakow, dnia 16.06.2021 r.

Mgr Emilia Slugocka
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Risk and benefit for targeted therapy agents in pediatric phase II trials in oncology: a systematic review with a meta-analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań, oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- pomoc w opracowaniu koncepcji i projektu pracy;
- udział w gromadzeniu danych;
- pomoc w opracowaniu manuskryptu.

Procentowy udział w jego powstanie określam na **9%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład (imię i nazwisko doktoranta/ki) **mgr inż. Karoliny Strzebonskiej** przy opracowywaniu koncepcji, przeprowadzaniu analiz, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Emilia A. Slugocka

(podpis współautora)

Krakow, dnia 16.06.2021 r.

Lie. Jakub Stras

(tytuł zawodowy, imiy i nazwisko)

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Risk and benefit for targeted therapy agents in pediatric phase II trials in oncology: a systematic review with a meta-analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- pomoc w opracowaniu koncepcji i projektu pracy;
- udział w gromadzeniu danych ;
- pomoc w opracowaniu manuskryptu.

Procentowy udział w jego powstanie określam na 7%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład (imiy i nazwisko doktoranta/ki) **mgr inż. Karoliny Strzebonskiej** przy opracowywaniu koncepcji, przeprowadzaniu analiz, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(podpis współautora)

Krakow, dnia 16.06.2021 r.

Mgr Mateusz Blukacz

(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Risk and benefit for targeted therapy agents in pediatric phase II trials in oncology: a systematic review with a meta-analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- pomoc w opracowaniu koncepcji i projektu pracy;
- udział w gromadzeniu danych;
- pomoc w opracowaniu manuskryptu.

Procentowy udział w jego powstanie określam na **2%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład (imię i nazwisko doktoranta/ki) **mgr in.z. Karoliny Strzebonskiej** przy opracowywaniu koncepcji, przeprowadzaniu analiz, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(podpis współautora)

Krakow, dnia 26.10.2021 r.

Dr hab. Marcin Waligora, prof. UJ
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Risk and benefit for targeted therapy agents in pediatric phase II trials in oncology: a systematic review with a meta-analysis* (Targeted Oncology; 2021, 16(4):415-424; doi: 10.1007/s1 1523-021-00822-5) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- koncepcja i projekt pracy;
- analiza teoretyczna i etyczna;
- pomoc w opracowaniu manuskryptu;

Procentowy udział w jego powstaniu określam na 7%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **mgr inż. Karoliny Strzebo-riskiej** przy opracowywaniu koncepcji, przeprowadzaniu analiz, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(podpis współautora)

Krakow, dnia 27.10.2021 r.

Mgr inż. Karolina Strzebonska
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Underestimation of harms in phase I trials* (The Journal of Law, Medicine & Ethics; 2019, 47(2): 334-335; doi:10.1177/1073110519857290) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- koncepcja i projekt pracy;
- analiza teoretyczna i etyczna;
- opracowanie manuskryptu i przygotowanie artykułu do publikacji.

Procentowy udział w jego powstanie określam na **91%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje mój indywidualny wkład przy opracowywaniu koncepcji oraz przeprowadzaniu analiz etycznych i teoretycznych tej pracy.

.....*Karolina Strzebonska*.....

(podpis współautora)

Krakow, dnia 27.10.2021 r.

Dr hab. Marcin Waligora, prof. UJ
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OSWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Underestimation of harms in phase I trials* (The Journal of Law, Medicine & Ethics; 2019, 47(2): 334-335; doi:10.1177/1073110519857290) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- koncepcja i projekt pracy;
- analiza teoretyczna i etyczna;
- pomoc w opracowaniu manuskryptu;

Procentowy udział w jego powstanie określam na **9%**.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wydrybnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **mgr inż. Karoliny Strzebonskiej** przy opracowywaniu koncepcji oraz przeprowadzaniu analiz etycznych i teoretycznych tej pracy.



(podpis współautora)