

TESTY LEKÓW Z UDZIAŁEM DZIECI W ONKOLOGII PEDIATRYCZNEJ

– Marcin Waligóra –

Ania ma 12 lat, jakiś czas temu zdiagnozowano u niej złośliwy nowotwór kości – mięsaka Ewinga w IV stopniu zaawansowania. W tym stadium nowotwór jest już rozszany w organizmie. Standardowa terapia, tj. leczenie chirurgiczne skojarzone z leczeniem systemowym winkrystyną daktynomycyną i cyklofosfamidem nie przyniosła spodziewanych rezultatów. Ani i jej rodzicom zaproponowano udział w badaniu klinicznym fazy I. Zanim testowana substancja zostanie uznana za lek, zarejestrowana i dopuszczona do użytku, testuje się ją w trzech fazach badania klinicznego. W przypadku Ani lekarze chcą sprawdzić, czy podanie dzieciom kombinacji dwóch substancji cixutumumabu i temsirolimusu okaże się skuteczne w leczeniu m.in. mięsaka Ewinga. Temsirolimus jest już lekiem zarejestrowanym, cixutumumab nie wyszedł do tej pory poza fazę testów. Kombinację obu substancji testowano w tylko jednym badaniu fazy I, było to badanie dorosłych z rakiem piersi. Wyniki okazały się obiecujące i wkrótce rozpocznie się faza II takich badań z udziałem dorosłych. Oba leki należą do nowoczesnej klasy terapii celowanych, które uznane są za mniej toksyczne niż klasyczna chemoterapia.

Faza I badań klinicznych w onkologii – ta, w której ma wziąć udział Ania – ma na celu oszacowanie bezpieczeństwa, ustalenie dawki i wstępnej efektywności leku. Testowana w fazie I skuteczność leku w onkologii zwykle wiąże się z jego toksycznością. Większa toksyczność skuteczniej niszczy komórki nowotworowe, ale niesie ze sobą także silniejsze efekty uboczne. W fazie I badań identyfikuje się maksymalnie tolerowaną dawkę (MTD). Polega to, w uproszczeniu, na zwiększaniu dawki i ustalaniu takiego jej poziomu, który wywołuje akceptowalną ilość efektów ubocznych. Prawdopodobieństwo uzyskania efektu terapeutycznego, a więc bezpośredniej korzyści dla uczestnika, jest na tym etapie niskie. Dlatego uczestnikiem badania może być wyłącznie pacjent, w przypadku którego wyczerpano standardowe opcje leczenia. Trwają dyskusje, czy w ogóle należy eksponować potencjalną terapeutyczność takich badań.

Rozstrzygnięcie dyskusji dotyczącej potencjalnej terapeutyczności jest szczególnie istotne w przypadku badań klinicznych z udziałem dzieci. Jako że dzieci nie mogą wyrazić świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym, wprowadzono rozwiązania mające zabezpieczać ich prawa i maksymalizować bezpieczeństwo udziału w badaniu. W onkologii pediatrycznej reguły prowadzenia badań klinicznych wczesnych faz mają zwiększać szanse ich potencjalnej terapeutyczności. Dąży się do tego poprzez opóźnianie badań z udziałem dzieci, aż do uzyskania wstępnych informacji dotyczących MTD z badań klinicznych nad tą samą substancją z udziałem dorosłych. Oczekuje się, że ten zabieg zwiększy bezpieczeństwo i korzyść w pediatrycznej fazie I. Bardzo mało jest jednak danych, które pozwoliłyby ocenić, czy tak rzeczywiście się dzieje.

Takich danych dostarcza opublikowany przez nas przegląd systematyczny z meta-analizą. Chcieliśmy w nim sprawdzić, jak wygląda ryzyko i korzyść w badaniach fazy I w onkologii pediatrycznej i porównać uzyskane dane z badaniami fazy I z udziałem dorosłych. Naszą hipotezą było, że, ze względu na wymogi regulacyjne i zabiegi metodologiczne, badania kliniczne fazy I z udziałem dzieci są bezpieczniejsze, a udział w nich bardziej korzystny niż w przypadku badań z dorosłymi.

Korzyść w naszym przeglądzie systematycznym została zdefiniowana jako odpowiedź organizmu na testowaną substancję (badacze identyfikują taką odpowiedź w oparciu o predefiniowane kryteria, np. zmniejszenie guza). Tak mierzy się ją bowiem w badaniach fazy I (w rzeczywistości skuteczność leku określa się ostatecznie w oparciu o przedłużenie życia – miarę, którą uzyskujemy dopiero w kolejnych fazach badania klinicznego). Ryzyko zdefiniowaliśmy jako występowanie poważnych efektów ubocznych (3, 4 i 5 stopnia). Efekty uboczne 3 stopnia określone są jako ostre i niepożądane, 4 stopnia jako zagrażające życiu lub prowadzące do upośledzenia, 5 stopniem określa się śmierć z powodu działania testowanej substancji. Systematycznie wyszukaliśmy wyniki badań fazy I w onkologii pediatrycznej opublikowane w latach 2004-2015, w oparciu o uprzednio zdefiniowane kryteria włączenia opublikowane w protokole badawczym. W skład naszej analizy weszło 170 badań, w których łącznie udział brało 4604 pacjentów. Historia Ani bazuje na realnym przykładzie jednego z badań zawartych w naszym przeglądzie.

Z przeprowadzonych analiz wynika, że mimo regulacji i dodatkowych rozwiązań metodologicznych w pediatrii onkologicznej (np. oczekiwania na MTD z badań z udziałem dorosłych), bezpośrednia korzyść i ryzyko udziału w badaniu fazy I w onkologii pediatrycznej pozostaje na podobnym poziomie, co w badaniach z udziałem dorosłych. To zaskakujący wynik, który nie potwierdza naszej hipotezy i powszechnych intuicji.

Średnio dziesięcioro na sto dzieci biorących udział w badaniu uzyskało korzyść (rozumianą jako odpowiedź organizmu na lek). W tym, w przypadku guzów litych, średnio zaledwie troje na sto dzieci włączonych do badania fazy I. Natomiast w przypadku białaczek, niemal trzydziścioro dzieci na sto włączonych do badania.

Średnio na każdego uczestnika badania przypadał co najmniej jeden poważny efekt uboczny (3, 4 stopnia). Średnio dwoje na stu uczestników zmarło z powodu poważnych efektów ubocznych (5 stopnia).

Te wyniki mogą zostać wykorzystane na różnych etapach projektowania, oceny i prowadzenia badań fazy I w onkologii pediatrycznej: stanowią źródło informacji dla pacjentów, dostarczają informacji do ulepszenia formularzy świadomej zgody, ułatwiają proces decyzyjny komisjom bioetycznym i komisjom monitorującym dane, są wskazówką dla metodologów i badaczy-lekarzy.

Ale wyniki naszego badania to także przykład współczesnej, interdyscyplinarnej uprawianej etyki opisowej. To efekt wielomiesięcznej współpracy metodologów, statystyków, lekarzy, specjalistów nauk o zdrowiu, onkologów i etyków. Dzięki uzyskanym danym przekazujemy zestawione informacje o tym, czy system ochrony dzieci we wczesnych fazach onkologicznych badań klinicznych spełnia swoją funkcję. Ten system chronić ma pozostające ze sobą w konflikcie wartości: wartość jakości życia uczestnika badania i wartość społecznie użytecznego odkrycia naukowego. Wiarygod-

ność i efektywność prowadzonych badań klinicznych są, generalnie, odwrotnie proporcjonalne do dobra uczestnika badania. Etyka, prawo i metodologia badań naukowych w biomedycynie mają za zadanie pogodzić te wartości. Nasz przegląd systematyczny dostarcza częściowej odpowiedzi na pytanie, czy udało się to w przypadku badań fazy I w pediatrii onkologicznej.

Taki empiryczny materiał może stać się rzetelną podstawą do prac nad udoskonaleniem koncepcji normatywnych w ramach tzw. *Evidence Based Ethics*. Etyki, która propozycję normatywną ugruntowuje w krytycznej analizie empirycznej. Propozycja normatywna, która przyjmuje formę regulacji prawnej lub standardu etycznego obowiązującego w badaniach biomedycznych, wyłania się ostatecznie w efekcie długotrwałych debat. Dzieje się tak zarówno w wyniku ścierania się ze sobą koncepcji prezentowanych przez etyków medycznych, jak i na skutek weryfikacji skuteczności tych koncepcji. Weryfikacja skuteczności rozwiązań etycznych, to właśnie jedno z zadań naszego przeglądu systematycznego z meta-analizą.

Wracając do historii Ani: gdybym był rodzicem bardzo poważnie chorego dziecka i stał przed decyzją o włączeniu go do badania klinicznego, chciałbym przede wszystkim znać dane dotyczące ryzyka i korzyści. W przypadku leków Ani (terapia celowana zastosowana do guzów litych) zaledwie 2-3 przypadki na sto wykazywały odpowiedź na leczenie, przeciętnie każdy uczestnik doznał jednego poważnego lub zagrażającego życiu efektu ubocznego (3 lub 4 stopnia). Ostatecznie kombinacja leków, którą przyjmowała w badaniu klinicznym Ania, nie okazała się skuteczna. Do tej pory, pomimo kilkudziesięciu badań klinicznych, nie udało się także dowieść indywidualnej skuteczności jednej z dwóch testowanych u niej substancji, cixutumumabu. Tylko niewielka część leków (i ich kombinacji) testowanych w fazie I wykazuje skuteczność umożliwiającą ich rejestrację i wprowadzenie na rynek.

Decyzja o udziale w fazie I badań klinicznych w onkologii powinna uwzględniać wiele czynników – w tym stopień zaawansowania, typ nowotworu i rodzaj testowanej terapii. Niektórzy kierują się pobudkami altruistycznymi i biorą pod uwagę nie tylko korzyść indywidualną, ale także społeczną. Korzyść społeczna jest zaś w onkologii pediatricznej spektakularna: wynalezienie dzięki badaniom klinicznym nowe leki przyczyniły się do zmniejszenia śmiertelności w chorobach nowotworowych o ponad 50% w ciągu kilku dziesięcioleci. Nie ulega też wątpliwości, że w podejmowanej przez rodziców decyzji powinno w jakimś stopniu partycypować samo dziecko, adekwatnie do swego wieku, rozwoju i wiedzy.

Literatura

- Cooney E. (2018), *New Study Raises Questions About Early-Stage Cancer Therapies for Children*, STAT, 20.02.2018.
- Kimmelman J. (2017), *Is Participation in Cancer Phase I Trials Really Therapeutic?*, „Journal of Clinical Oncology”, 35 (2): 135–138.
- Miller F.G., Joffe S. (2008), *Benefit in Phase 1 Oncology Trials: Therapeutic Misconception or Reasonable Treatment Option?*, „Clinical Trials”, 5 (6): 617–623.

Waligora M., Bala M.M., Koperny M., Wasylewski M.T., Strzebonska K., Jaeschke R.R.,...
Kimmelman J. (2018), *Risk and Surrogate Benefit for Pediatric Phase 1 Trials in Oncology: A Systematic Review with Meta-analysis*, „PLOS Medicine”, 15 (2): e1002505.

Marcin Waligóra – adiunkt w Zakładzie Filozofii i Bioetyki UJ CM i Fulbright Visiting Scholar w Harvard Medical School Center for Bioethics. Kieruje zespołem REMEDY, Research Ethics in Medicine Study Group.

Badanie zostało sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki. Artykuł popularno-naukowy powstał dzięki dofinansowaniu z Instytutu Filozofii UJ w ramach projektu „Zintegrowany system zdalnego nauczania w IF UJ”.