

Boštjan Šeruga<sup>1</sup>

# Kritično vrednotenje izsledkov randomiziranih kliničnih raziskav v onkologiji

## *Critical Appraisal of Results of Randomized Clinical Trials in Oncology*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kritično vrednotenje, klinična raziskava, sistemska zdravljenje, rak

Kljub temu da so registrirana za širšo uporabo, vsa sistemska zdravljenja za bolnike z rakom niso enako pomembna. Pomembno je, da se pri interpretaciji izsledkov kliničnih raziskav ne osredotočimo samo na en vidik raziskave (npr. statistično značilnost izsledkov), ampak da pogledamo širše. Treba se je vprašati o izbiri primarnega izida v klinični raziskavi, o velikosti prikazane relativne in absolutne dobrobiti novega zdravljenja in o njegovi prenosljivosti. Ob vsem tem se je treba dodatno vprašati, kaj izsledki klinične raziskave pomenijo za bolnike, ki jih bomo z novim sistemskim zdravljenjem zdravili v vsakodnevni klinični praksi. Vrednotenje klinične pomembnosti dobrobiti novih sistemskih zdravljenj v onkologiji zahteva določeno mero kritičnosti, ki jo moramo zavestno gojiti in usvojiti.

### ABSTRACT

KEY WORDS: critical appraisal, clinical trial, systemic therapy, cancer

Despite being registered for wider use, not all systemic treatments are equally important for cancer patients. It is important not to focus only on one aspect of the results of a clinical trial (e.g. statistically significant results), but to look more broadly. When assessing results of a clinical trial one should inquire about the choice of the primary endpoint, about the size of the relative and absolute benefit of new systemic treatment and about its tolerability. Another important question is whether results of a clinical trial can be generalized to patients treated in a daily clinical practice. Appraisal of a clinical relevance of new systemic therapies requires a certain degree of criticality, which must be consciously cultivated and adopted.

<sup>1</sup> Izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med., Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

## UVOD

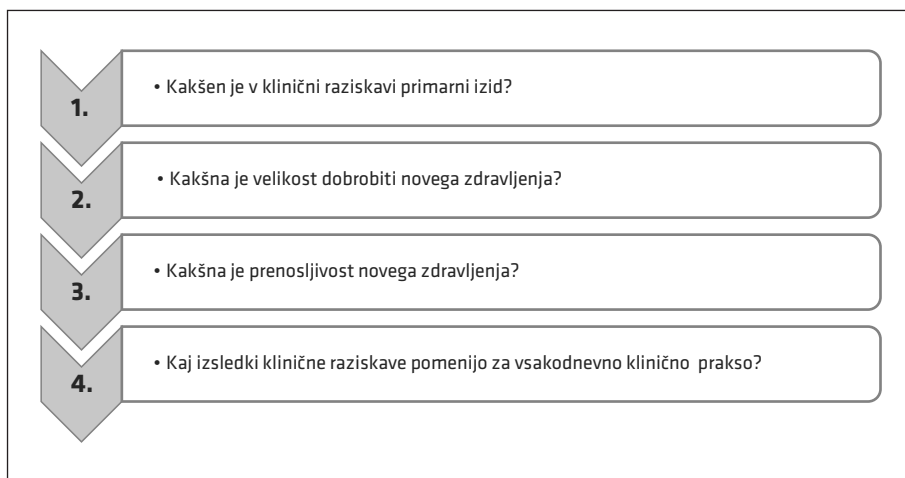
Odločitve glede zdravljenja bolnikov z rakom v vsakodnevni klinični praksi temeljijo na z dokazi podprti medicini. V onkologiji ti dokazi običajno temeljijo na izsledkih randomiziranih kliničnih raziskav faze III (klinične raziskave), ki preizkušajo nova protirakava zdravila ali njihove kombinacije (sistemsko zdravljenje). V onkologiji želimo bolnikom predvsem podaljšati življenje in/ali izboljšati kakovost njihovega življenja. Kljub temu v številnih onkoloških kliničnih raziskavah, na osnovi katerih so nova sistemska zdravljenja registrirana za širšo uporabo (t. i. registracijske klinične raziskave), klinično pomembne dobrobiti novih sistemskih zdravljenj niso jasno prikazane. V onkologiji je to še posebej problematično, saj lahko z zdravljenjem povzročamo hude neželene učinke in posledično bolnikom prej škodimo kot koristimo. Za optimalno izbiro sistemskega zdravljenja v vsakodnevni klinični praksi je zato potrebna kritična presoja oziroma interpretacija izsledkov kliničnih raziskav. Kritično branje izsledkov kliničnih raziskav člankov je večšina, ki ni samoumevna in jo je med študijem in specialističnim izobraževanjem treba usvojiti in kasneje

tudi negovati. V tem preglednem članku so predstavljena ključna vprašanja, ki si jih med kritično interpretacijo izsledkov kliničnih raziskav v onkologiji moramo zastaviti (slika 1).

## KAKŠEN JE BIL V KLINIČNI RAZISKAVI PRIMARNI IZID?

V randomiziranih kliničnih raziskavah, kjer so bolniki naključno razporejeni v primerjane skupine, želimo ugotoviti, ali je novo sistemsko zdravljenje boljše od že uveljavljenega standardnega zdravljenja. Merilo, po katerem ocenjujemo uspešnost novega zdravljenja, imenujemo izid.

V onkologiji imajo klinične raziskave enega ali dva primarna izida in več sekundarnih izidov. Klinični izidi so lahko bolj ali manj pomembni. Praviloma bi moral biti primarni izid, na osnovi katerega je narejen statistični načrt raziskave in s pomočjo katerega dokazujemo korist novega zdravljenja, izbran tako, da je za bolnika pomemben. V onkologiji je za bolnika najpomembnejše, da mu z zdravljenjem podaljšamo življenje in/ali ohranimo oz. izboljšamo kakovost življenja. Za razumevanje dobrobiti novih protirakavih zdravljenj je zato pomembno vsaj osnovno razumevanje



**Slika 1.** Ključna vprašanja za kritično vrednotenje izsledkov randomiziranih kliničnih raziskav.

statistične analize preživetja (angl. *survival analysis*) in krivulj preživetja (1).

Pričakovali bi, da je v večini onkoloških kliničnih raziskav primarni izid celokupno preživetje (angl. *overall survival*, OS), pri katerem kot dogodek upoštevamo le smrt bolnika. V nasprotju s pričakovanji pa je pogosto namesto OS primarni izid t. i. vmesni ali nadomestni izid. Pri napredovalem raku je to preživetje brez napredovanja bolezni (angl. *progression-free survival*, PFS) in pri zgodnjem raku preživetje brez ponovitve bolezni. Iz analize 296 kliničnih raziskav, ki so bile opravljene v zadnjih petih desetletjih, je razvidno, da se je delež kliničnih raziskav, v katerih je bil primarni izid OS, postopoma znižal s 60 na 30 %. V nasprotju s tem pa se je v tem času delež kliničnih raziskav, ki jih financira farmacevtska industrija, zvišal z 20 na 90 % (2). Medtem ko je sodelovanje med onkološko akademsko sredino in farmacevtsko industrijo nujno potrebno za razvoj novih zdravil in napredek v onkologiji, pa farmacevtska industrija zasleduje tudi svoje komercialne cilje. Dejstvo je, da je razliko med preskušanim in standardnim zdravljenjem (ki ni nujno pomembna za bolnike) lažje dokazati s pomočjo PFS kot OS in tako klinično raziskavo tudi prej zaključiti. Dokazana dobrobit v PFS in v drugih podobnih izidih se žal pogosto ne odrazi v daljšem preživetju ali boljši kakovosti življenja bolnikov z rakom (3, 4).

PFS je sestavljen izid, pri katerem je v analizi preživetja kot dogodek poleg smrti upoštevano tudi povečanje oziroma progres tumorskega bremena. Če z novim sistemskim zdravljenjem tumorsko breme zmanjšamo večjemu deležu bolnikov kot s primerjanim, standardnim zdravljenjem, govorimo o izboljšanju PFS. Velikokrat ni jasno, kaj dokazana dobrobit v PFS brez sočasne dokazane dobrobiti v OS in/ali kakovosti življenja za bolnika dejansko pomeni. Samo zmanjšanje tumorskega bremena z novim zdravilom bolniku namreč ne

zagotavlja, da bo živel dlje in/ali bolje (5). Kljub začetnemu zmanjšanju tumorskega bremena se narava bolezni namreč kasneje lahko spremeni in rak napreduje hitreje, kot bi sicer, ali pa bolnik med zdravljenjem utрпи hude in potencialno smrtno neželene učinke. Poleg tega se v samo interpretaciji PFS lahko prikraadejo tudi različne oblike pristranskosti (npr. ocenjevanje tumorskega bremena bolezni v primerjanih skupinah ob različnih časovnih intervalih ali z različnimi metodami) in posledično je prikazana razlika v PFS v korist novega zdravljenja precenjena. Ne tako redek in pogosto podcenjen vzrok za pretirano prikazano dobrobit novega zdravljenja v PFS je informativno krnjenje. Do njega pride, kadar bolniki v primerjanih skupinah v klinični raziskavi niso okrnjeni naključno (6). Delež bolnikov, ki sodelovanje v klinični raziskavi zaključijo predčasno zaradi neželenih učinkov in ne zaradi napredovanja bolezni, je lahko večji v skupini bolnikov, ki prejema novo in bolj toksično zdravljenje, kot pa v skupini bolnikov, ki prejema standardno zdravljenje.

V klinični raziskavi BOLERO-2, ki je pri bolnicah z metastatskim rakom dojke primerjala kombinacijo everolimusa in ekzemestana (eksperimentalna skupina) s placebom in ekzemestanom (kontrolna skupina), je znašal delež bolnic, ki je zaradi neželenih učinkov prekinil zdravljenje, v eksperimentalni skupini 26,8 % in v kontrolni skupini 6,1 %. V tej raziskavi je statistično značilna dobrobit everolimusa in ekzemestana v srednjem PFS znašala impresivnih 6,5 meseca, kar pa se kasneje ni odrazilo v statistično značilnem izboljšanju OS ali v izboljšani kakovosti življenja bolnic (7, 8). Kljub temu je danes ta kombinacija zdravil registrirana za uporabo v vsakodnevni klinični praksi. Po prekinitvi sistema zdravljenja zaradi neželenih učinkov rak dojke običajno nezadržno napreduje in zato bolnice hitro potrebujejo zamenjavo sistema zdravljenja. Morda bi bilo pravilneje, da

v analizi preživetja bolnice s hudimi neželenimi učinki ne bi bile okrnjene, ampak bi prekinitev njihovega zdravljenja v analizi preživetja upoštevali kot dogodek (napredovanje rakave bolezni). Naknadna neodvisna analiza izsledkov klinične raziskave BOLERO-2 je pokazala, da se v tem primeru prej prikazana razlika 6,5 meseca v srednjem PFS zmanjša na samo 1,1 meseca (9). Tako tudi lažje razložimo, zakaj se prvotno prikazana razlika v PFS ni odrazila tudi v izboljšanju OS. Naš primer nazorno kaže, kako težavna je v analizi preživetja lahko interpretacija dobroti novih protirakavih zdravil v izidih, ki niso OS.

## **DOBROBIT NOVEGA ZDRAVLJENJA**

Poleg izbire primarnega izida je za vrednotenje izsledkov klinične raziskave pomembno tudi razumevanje velikosti dobroti novega zdravila in same statistične vrednosti  $p$ . V sporočilu za javnost na svetovnem spletu farmacevtsko podjetje na primer pompozno oznanja, da novo protirakavo zdravilo zmanjša tveganje za napredovanje bolezni in smrt (tj. PFS) za 30%. Spletna novica temelji na prikazanem razmerju tveganj, v klinični raziskavi, ki v danem primeru znaša 0,70, in predstavlja relativno mero koristi (10). Če izsledke omenjene raziskave preučimo iz drugega zornega kota, ugotovimo, da je dobrobit novega zdravila v srednjem PFS, ki v tem primeru predstavlja absolutno korist, le 1,8 meseca oziroma je dobrobit v PFS po enem letu od pričetka zdravljenja 6%. Vidimo lahko, da na prvi pogled sicer številčno impresivna relativna korist ne odraža nujno klinično pomembne dobroti novega zdravila.

V kliničnih raziskavah je poleg samih izidov zdravljenja pogosto narobe razumljena in interpretirana tudi statistična značilnost ali vrednosti  $p$ . V kliničnih raziskavah v onkologiji, ki običajno vključujejo več sto ali več tisoč bolnikov, so tudi zelo majhne razlike v določenem izidu lahko statistično značilne (tj.  $p$ -vrednost je manjša

od arbitrarno določene vrednosti 0,05). V teh t. i. pozitivnih kliničnih raziskavah se postavi vprašanje glede klinične pomembnosti prikazane dobroti, sploh če primarni izid ni OS. Ali je statistično značilna dobrobit novega zdravila v srednjem PFS, ki znaša 2 meseca, dejansko pomembna za bolnike? Vrednost  $p$  je verjetnost, da do opaženega odstopanja od ničelne domneve na podatkih pride le po naključju in ne zaradi dejanskih razlik med primerjanima skupinama (11).  $P$ -vrednost 0,03 pomeni, da je verjetnost, da je dobljen rezultat naključen, enaka 3%. Ne odraža pa niti velikosti niti pomembnosti dokazane dobroti novega zdravljenja v klinični raziskavi (12). Statistično značilna vrednost  $p$  zato ne more biti edini in najpomembnejši kriterij za registracijo novih sistemskih zdraviljenj v t. i. pozitivnih kliničnih raziskavah.

## **PRENOSLJIVOST NOVEGA ZDRAVLJENJA**

V kliničnih raziskavah so neželeni učinki novih protirakavih zdravil lahko neustrezno oziroma nezadostno vrednoteni in predstavljeni. Medtem ko nekaterih zelo redkih, vendar potencialno resnih neželenih učinkov v kliničnih raziskavah zaradi relativno majhnega števila bolnikov in/ali kratkega časa njihovega spremljanja preprosto ne moremo zaznati, lahko nekatere druge podcenimo. Kar se slednjih tiče, so še posebej problematični neželeni učinki, ki jih bolniki občutijo oziroma doživljajo, mi pa jih ne moremo objektivno oceniti ali izmeriti (t. i. simptomatski neželeni učinki) (13). Za razliko od kožnega izpuščaja ali motenj srčnega ritma, ki ju lahko objektivno ovrednotimo, v primeru dispneje (težkega dihanja) ali utrudljivosti nimamo jasnih objektivnih meril za njuno vrednotenje. V raziskavah je bilo jasno pokazano, da med zdravniki pogosto pride do nestrinjanja v ocenjevanju simptomatskih neželenih učinkov, kar ima lahko za bolnika pomembne posledice (14). Če zaradi podcenjenega neželenega

ga učinka zdravljenje ni pravočasno ustrezno prilagojeno ali celo prekinjeno, lahko nastanejo resni zapleti, ki zahtevajo hospitalizacijo ali vodijo celo v smrt. V primeru pravočasnega in pravilnega ukrepanja bi lahko takšne dogodke preprečili. V onkologiji se zato tako v kliničnih raziskavah kot tudi v vsakodnevni klinični praksi vse pogosteje upošteva tudi bolnikova samoocena zdravstvenega stanja. Na voljo so orodja v obliki vprašalnikov, s pomočjo katerih lahko natančneje izluščimo, kaj bolnik med zdravljenjem raka doživlja, in tako tudi pravočasno ukrepamo (15).

Prenosljivost novih protirakavih zdravil je zato treba spremljati tudi po registraciji v vsakodnevni klinični praksi in o opaženih neželenih učinkih, tudi nenađejanih, poročati pristojnim organom. Tako dobljeni postmarketinški podatki o prenosljivosti protirakavih zdravil v vsakodnevni klinični praksi in podatki, ki jih sproti dobimo iz še potekajočih kliničnih raziskav, so osnova za posodobitev povzetka temeljnih značilnosti zdravil (angl. *summary of product characteristics*, SmPC). V analizi posodobljenih temeljnih značilnosti 12 registriranih tarčnih protirakavih zdravil o 39 % hudih neželenih učinkih, ki so v posodobljenih SmPC-jih bili navedeni, nikoli ni bilo poročano v ustreznih registracijskih kliničnih raziskavah, mnogi tudi niso bili navedeni v SmPC-ju ob registraciji tarčnih zdravil (16). To pomeni, da v kliničnih raziskavah niso bili zaznani ali pa so bili podcenjeni. Poleg izsledkov registracijskih kliničnih raziskav je za onkologa tudi pomembno, da se občasno seznanj s posodobljenimi SmPC-ji protirakavih zdravil.

Pomanjkljivo poročanje o neželenih učinkih novih zdravil ima lahko posledice tako za bolnike kot tudi za odločevalce v zdravstveni politiki. Medtem ko bolniki ne morejo točno vedeti, kakšne neželene učinke, povezane z zdravljenjem, lahko pričakujejo, odločevalci ne morejo ustrezno vrednotiti razmerja med dobrobitjo in poten-

cialno toksičnostjo novih zdravljenj. Prav tako ne morejo točno oceniti dodatnih stroškov, ki nastanejo zaradi obravnave toksičnih zapletov v že tako obremenjenem zdravstvenem sistemu.

## KAJ IZSLEDKI KLINIČNE RAZISKAVE POMENIJO ZA VSAKODNEVNO KLINIČNO PRAKSO?

V analizi protokolov onkoloških kliničnih raziskav, ki so vključevale bolnike med letoma 1987 in 2012, je bilo ugotovljeno, da vključitveni kriteriji za sodelovanje v kliničnih raziskavah postajajo vse strožji (17). To pomeni, da izsledke kliničnih raziskav vse težje posplošimo na bolnike v vsakodnevni klinični praksi. Bolniki z rakom v vsakodnevni klinični praksi so namreč pogosto starejši, imajo več pridruženih bolezni in jemljejo več drugih zdravil kot tisti, ki sodelujejo v kliničnih raziskavah. V tem primeru govorimo o t. i. vrzeli v učinkovitosti novih zdravil med vsakodnevno klinično prakso in kliničnimi raziskavami (angl. *efficacy-effectiveness gap*).

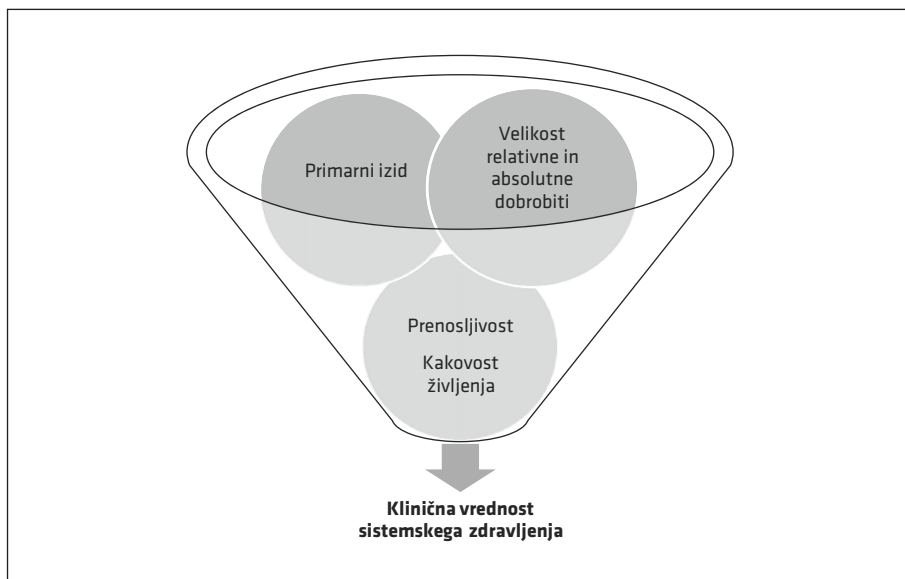
Izsledki raziskave, opravljene v kanadskem akademskem centru za zdravljenje raka, so pokazali, da so bolniki z napredovalim rakom prostate med zdravljenjem s kemoterapijo v vsakodnevni klinični praksi utrpeli več toksičnih zapletov in imeli slabše preživetje kot bolniki, ki so kemoterapijo v tem istem centru prejeli v okviru predhodnih kliničnih raziskav (18). Podobno izsledki obsežne ameriške raziskave kažejo, da je srednje preživetje bolnikov z napredovalim rakom, zdravljenih z novimi zdravili, v vsakodnevni klinični praksi bilo v povprečju za 6,3 meseca krajše od preživetja bolnikov v ustreznih registracijskih kliničnih raziskavah. V tej raziskavi je bilo tudi ugotovljeno, da so bili odmerki zdravil v vsakodnevni klinični praksi pogosteje znižani kot v kliničnih raziskavah, kar kaže na njihovo večjo toksičnost izven kliničnih raziskav (19).

V onkologiji so poleg kliničnih raziskav zato potrebne tudi raziskave v vsakodnevni klinični praksi, v katerih vrednotimo nova sistemska zdravljenja. V populacijskih raziskavah naj bi bili v središču registri raka, ki so povezani z različnimi administrativnimi podatkovnimi bazami. Projekt Epidemiološka strategija in medicinska ekonomika že od leta 2008 vključuje bolnice z metastatskim rakom dojč v 18 francoskih onkoloških centrih. V ta projekt je bilo do leta 2017 vključenih že več kot 20.000 bolnic in omogoča pomemben vpogled v oskrbo bolnic z napredovalim rakom dojč v vsakodnevem življenju in v njihov izhod bolezni. Zanimivo je, da se kljub več odobrenim novim sistemskim zdravljenjem, vključno s kombinacijo everolimusa in ekzemestana, omenjeno zgoraj, srednje OS bolnic s hormonsko odvisnim rakom v zadnjih dveh desetletjih praktično ni spremenilo in ostaja okrog 44 mesecev. V nasprotju s tem pa se je srednje OS bolnic z receptorjem človeškega epidermalnega rastnega faktorja 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) pozitivnim rakom v tem obdobju

izrazito izboljšalo (20). To ne preseneča, saj je bilo v številnih kliničnih raziskavah, ki so preskušale nova sistemska zdravljenja pri HER2-pozitivnem raku, OS izboljšano. V slednjem primeru gre torej za zdravljenja, ki imajo pomembno klinično korist in bi morala biti široko dostopna bolnicam.

## ZAKLJUČEK

V kliničnih raziskavah torej prikazana razlika v primarnem izidu v korist novega sistemskega zdravljenja ne pomeni, da je prikazana dobrobit pomembna tudi za bolnike. Pomemben korak naprej predstavlja razvoj koncepta klinične vrednosti (angl. *clinical value*) sistemskega zdravljenja. Ocena klinične vrednosti sistemskega zdravljenja temelji na izbiri primarnega izida, v katerem je dobrobit prikazana, na velikosti prikazanih relativne in absolutne dobrobiti, prenosljivosti zdravljenja ter na kakovosti življenja (slika 2). Na osnovi teh postavk je Evropsko združenje za internistično onkologijo (angl. *European Society of Medical Oncology*, ESMO) oblikovalo ločena točkovnika za vrednotenje klinične vrednosti



**Slika 2.** Ocena klinične vrednosti sistemskega zdravljenja.

novih sistemskih zdravljenj pri zgodnjem in napredovalem raku (angl. *European Society of Medical Oncology – Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS*) (21). Sistemska zdravljenja, ki pri napredovalem raku izboljšajo OS in so dobro prenosljiva, imajo večjo klinično vrednost kot tista, ki izboljšajo zgolj PFS in so po možnosti dodatno še težje prenosljiva. Na lestvici od 1 do 5 točk ocena večja ali enaka 4 točkam pomeni, da ima sistemsko zdravljenje pomembno klinično vrednost za bolnike z napredovalim rakom in bi zato bolnikom moralo biti široko dostopno. Na primer, prej omenjena kombinacija everolimusa in ekzemestana, ki je registrirana za zdravljenje bolnic z napredovalim rakom dojke, je na

tej lestvici vrednotena z 2 točkama, kar pomeni, da na splošno nima pomembnejše klinične vrednosti (22). To pa seveda ne pomeni, da redke posamezne bolnice z rakom dojke ne morejo imeti klinično pomembne koristi od tovrstnega zdravljenja. Pomembno je, da imajo v primeru omejenih finančnih virov prednost pri financiranju nova sistemska zdravljenja z jasno dokazano klinično vrednostjo. Vsekakor je pomembno, da smo pri vrednotenju klinične pomembnosti prikazanih dobrobiti novih sistemskih zdravljenj kritični. Le tako lahko zagotovimo bolnikom z rakom optimalen izhod bolezni in hkrati prispevamo tudi h gospodarnemu ravnanju z javnimi sredstvi.

**LITERATURA**

1. Stare J. Krivulje preživetja. *Med Razgl* 2001; 40: 173–81.
2. Del Paggio JC, Berry JS, Hopman WJ, et al. Evolution of the randomized clinical trial in the era of precision oncology. *JAMA Oncol*. 2021; 7 (5): 728–34. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0379
3. Prasad V, Kim C, Burotto M, et al. The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med*. 2015; 175 (8): 1389–98. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2829
4. 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. doi: 10.1002/ijc.31957
5. Booth CM, Eisenhauer EA, Gyawali B, et al. progression-free survival should not be used as a primary end point for registration of anticancer drugs. *J Clin Oncol*. 2023 ;41 (32): 4968–72. doi: 10.1200/JCO.23.01423
6. Campigotto F, Weller E. Impact of informative censoring on the Kaplan-Meier estimate of progression-free survival in phase II clinical trials. *J Clin Oncol*. 2014; 32 (27): 3068–74. doi: 10.1200/JCO.2014.55.6340
7. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. everolimus in postmenopausal hormone-receptor–positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366: 520–9. doi: 10.1056/NEJMoa1109653
8. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: Overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol*. 2014; 25 (12): 2357–62. doi: 10.1093/annonc/mdu456
9. Templeton AJ, Ace O, Amir E, et al. Influence of censoring on conclusions of trials for women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2015; 51 (6): 721–4. doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.016
10. Letnar G. Razmerje tveganj in razmerje obetov [delo diplomskega seminarja]. Ljubljana: Fakulteta za matematiko in fiziko, Univerza v Ljubljani, 2019.
11. Pohar Perme M. Statistika v kliničnem raziskovanju. In: Matos E, Šeruga B, eds. *Klinično raziskovanje v onkologiji*. Ljubljana: Onkološki Inštitut Ljubljana; 2024. 99–104.
12. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA statement on p-values: Context, process, and purpose. *The American Statistician*. 2016; 70 (2): 129–33.
13. Šeruga B, Templeton AJ, Vera Badillo FB, et al. Under-reporting of harm in clinical trials. *Lancet Oncol*. 2016; 17 (5): e209–19. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00152-2
14. Atkinson TM, Li Y, Coffey CW, et al. Reliability of adverse symptom event reporting by clinicians. *Qual Life Res*. 2012; 21 (7): 1159–64. doi: 10.1007/s11136-011-0031-4
15. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, et al. Development of the national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106 (9): dju244. doi: 10.1093/jnci/dju244
16. Šeruga B, Sterling L, Wang L, et al. Reporting of serious adverse drug reactions of targeted anticancer agents in pivotal phase III clinical trials. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (2): 174–85. doi: 10.1200/JCO.2010.31.9624
17. Srikanthan A, Vera-Badillo F, Ethier J, et al. Evolution in the eligibility criteria of randomized controlled trials for systemic cancer therapies. *Cancer Treat Rev*. 2016; 43: 67–73. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.12.006
18. Templeton AJ, Vera-Badillo FE, Wang L, et al. Translating clinical trials to clinical practice: Outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. *Ann Oncol*. 2013; 24 (12): 2972–7. doi: 10.1093/annonc/mdt397
19. Green AK, Curry M, Trivedi N, et al. Assessment of outcomes associated with the use of newly approved oncology drugs in medicare beneficiaries. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (2): e210030. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0030
20. Grinda T, A, Jacot W, et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESMO cohort. *ESMO Open*. 2021; 6 (3): 100114. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100114
21. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017; 28 (10): 2340–66. doi: 10.1093/annonc/mdx310
22. European Society of Medical Oncology: ESMO-MCBS scorecards. Lugano: ESMO [citirano 2024 September]. Dosegljivo na: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards>