

Boštjan Šeruga<sup>1</sup>, Erika Matos<sup>2</sup>

# Klinično raziskovanje v onkologiji

## *Clinical Research in Oncology*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: klinično preskušanje, opazovalna raziskava, protokol raziskave, financiranje, poročanje o izsledkih

Sodobno zdravljenje in spremljajoča obravnava, ki bolnikom z rakom podaljša življenje in/ali kakovost njihovega življenja, ne bi bila možna brez kliničnega raziskovanja. Vir novih spoznanj v onkologiji je, podobno kot tudi v drugih medicinskih vedah, klinično preskušanje (angl. *clinical trials*), v okviru katerega poteka preskušanje novih oblik zdravljenja, in opazovalne klinične raziskave. Klinične raziskave je treba skrbno načrtovati in pred njihovim pričetkom pripraviti ustrezen raziskovalni protokol. Ključnega pomena je, da je ne glede na vrsto raziskave že na začetku k sodelovanju povabljen tudi statistik. Vsako klinično raziskavo mora pred njenim pričetkom odobriti pristojna etična komisija. Klinično raziskovalno delo je timsko delo in pogosto zahteva ustrezne vire financiranja, ki jih je v Sloveniji možno pridobiti na različne načine. Registracija klinične raziskave v ustreznem registru kliničnih raziskav zagotavlja preglednost same izvedbe klinične raziskave in poročanja o njenih izsledkih. Klinična raziskava je zares zaključena šele, ko so njeni izsledki v obliki znanstvenega članka objavljeni v znanstveni reviji. Za soavtorstvo v znanstvenem članku morajo biti izpolnjeni jasno definirani pogoji.

### ABSTRACT

KEY WORDS: clinical trial, observational study, research protocol, funding, reporting of study results

Modern anticancer treatments and concomitant care, which prolong the lives of cancer patients and/or their quality of life, would not have been possible without clinical research. The main source of new findings in oncology are clinical trials and observational clinical studies. Clinical research should be carefully planned, and a study protocol should be available before the commencement of a clinical study. It is crucial that, regardless of the type of study, a statistician is involved into the discussion and planning of clinical research from the very beginning. Every clinical study must be approved by competent ethical committees before its start. Clinical research is teamwork, which often also requires adequate funding. In Slovenia, funding for clinical research can be obtained from different available sources. The registration of a clinical study ensures transparency in its conduct and in the reporting of study results. A clinical study is completed when its findings are published in a scientific journal in the form of a scientific paper. Clearly defined requirements must be met for co-authoring a scientific paper.

<sup>1</sup> Izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; bseruga@onko-i.si

<sup>2</sup> Doc. dr. Erika Matos, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

## UVOD

Sodobno onkološko zdravljenje in spremljajoča zdravstvena oskrba, ki bolnikom z rakom podaljša življenje in/ali izboljša kakovost njihovega življenja, ne bi bila možna brez kliničnega raziskovanja. Govorimo o zdravljenju, ki temelji na dokazih (angl. *evidence-based medicine*) (1, 2). Klinične raziskave, v katere so vključeni bolniki z rakom, običajno sledijo predkliničnim, tj. laboratorijskim (*in vitro*) raziskavam in raziskavam na poskusnih živalih (*in vivo*), najpogosteje miših. Poleg tega so dandanes možne tudi raziskave različnih bioloških sistemov s pomočjo računalniške simulacije (*in silico*). Klinično raziskovalno delo je lažje in tudi bolj kakovostno, če večšine, potrebne za raziskovanje, usvojimo že zgođaj v procesu izobraževanja, po možnosti vsaj deloma že v času dodiplomskega študija. V tem procesu imajo ključno vlogo mentorji, ki imajo izkušnje z znanstveno-raziskovalnim delom in se z njim ukvarjajo skoraj vsakodnevno. Zato je za uspešen razvoj raziskovalca izbira primerne mentorja ključnega pomena. Klinično raziskovalno delo nas ves čas sili h kritičnemu razmisleku, obenem pa nas tudi uči ponižnosti in vztrajnosti. V tem prispevku so predstavljene možnosti klinično raziskovalnega dela na področju onkologije in ključni elementi klinično raziskovalnega dela.

## VRSTE KLINIČNIH RAZISKAV Intervencijske (eksperimentalne) klinične raziskave

V okviru intervencijske raziskave oz. kliničnega preskušanja (angl. *clinical trial*) so bolniki z rakom deležni določene intervencije (npr. zdravljenja z novim protirakavim zdravilom). Intervencija je jasno opredeljena v protokolu klinične raziskave (3). Preden ta intervencija (nova oblika zdravljenja) postane del vsakodnevne klinične prakse, moramo dokazati njeno varnost in učinkovitost, zato mora skozi več faz kliničnega preskušanja. Takšen postopek velja za vse oblike

zdravljenja, tako za nova protirakava zdravila kot tudi nove kirurške in obsevalne metode. V nadaljevanju bodo predstavljene faze kliničnega preskušanja, ki so ključnega pomena za vključitev novih protirakavih zdravil v vsakodnevno klinično prakso.

V fazi I kliničnega preskušanja raziskovalci želijo potrditi varnost preskušane protirakavega zdravila, določiti največji tolerančni odmerek zdravila in določiti odmerek zdravila, ki ga bodo bolniki prejeli v kasnejših fazah kliničnega preskušanja. V tej fazi gre za prvo preskušanje novega zdravila na ljudeh (bolnikih z rakom), zato raziskovalci podrobno spremljajo njegovo farmakodinamiko in farmakokinetiko ter tudi že učinkovitost. Medtem ko klinično preskušanje novih zdravil v okviru faze I v drugih vejah medicine lahko poteka tudi na zdravih prostovoljcih (npr. preskušanje novih antibiotikov), v kliničnih raziskavah faze I v onkologiji običajno sodelujejo bolniki z zelo napredovalo rakavo boleznijo. V klinične raziskave faze I je običajno vključenih med 15 in 30 bolnikov. V sodobne klinične raziskave faze I, v katerih poteka preskušanje tarčnih zdravil in imunoterapije, je običajno vključeno večje število bolnikov, ki nimajo nujno zelo napredovale rakave bolezni. Gre za zdravila, ki imajo dobro opredeljena biološka prijemališča za svoje delovanje (4).

V fazi II kliničnega preskušanja raziskovalci ocenijo protitumorsko učinkovitost novega zdravila. Učinkovitost novega zdravila je običajno predstavljena kot delež bolnikov, ki z novim zdravljenjem doseže popoln odgovor (na zdravljenje), delni odgovor in stabilno bolezen. Klinične raziskave faze II so lahko tudi randomizirane, kar pomeni, da so bolniki naključno razporejeni v primerjane skupine (npr. primerjava različnih režimov zdravljenja z novim zdravilom). V tem primeru primerjajo različne odmerke novega zdravila ali različne režime takšnega zdravljenja. Vanje je običajno vključenih od 25 do 100 bolnikov (4).

Klinična preskušanja faze III predstavljajo prvo neposredno primerjavo med novim zdravilom in trenutnim standardnim zdravljenjem. Te raziskave so vedno randomizirane. Z randomizacijo dosežemo enakomerno porazdelitev znanih in nezanih dejavnikov, ki lahko vplivajo na potek bolezni in odziv na zdravljenje. Ključni pogoj za vključitev bolnikov v klinično raziskavo faze III je iskrena negotovost (angl.  *equipoise* ) raziskovalcev glede prednosti ene ali druge oblike zdravljenja. Pristranskosti pri oceni učinkovitosti in varnosti novega zdravljenja se v največji meri izognemo, kadar niti bolnik niti zdravnik ne veda, katero vrsto zdravljenja bolnik prejema. V tem primeru govorimo o dvojno slepi klinični raziskavi (angl.  *double blind study* ). Z randomizacijo je zagotovljena notranja veljavnost (angl.  *internal validity* ) raziskave, kar pomeni, da opaženo razliko v učinkovitosti in toksičnosti med primerjanima skupinama dejansko lahko pripišemo preskušanemu zdravljenju in ne drugim zavajajočim dejavnikom. V okviru kliničnih raziskav faze III običajno želimo dokazati, da novo zdravljenje izboljša preživetje (npr. celokupno preživetje ali preživetje brez ponovitve bolezni) in/ali kakovost življenja. Zaradi pogosto zelo strogih vključitvenih in izključitvenih kriterijev za sodelovanje v kliničnih raziskavah faze III je lahko ogrožena njihova zunanja veljavnost (angl.  *external validity* ). To pomeni, da podatki o učinkovitosti in varnosti novih oblik zdravljenja lahko niso merodajni za večino bolnikov iz vsakodnevne klinične prakse. V klinične raziskave faze III je običajno vključenih od nekaj sto do nekaj tisoč bolnikov. Ker gre za zelo obsežne raziskave, je za njihovo izvedbo običajno potrebno mednarodno sodelovanje. Podatki iz kliničnih raziskav faze III in metaanaliz, ki temeljijo na kliničnih raziskavah faze III, predstavljajo najvišjo raven dokaza za klinično uporabnost določenega onkološkega zdravljenja (4).

Po odobritvi novega zdravljenja za uporabo v vsakodnevni klinični praksi sledi dolgoročno spremljanje poznih ali morebitnih redkih neželenih učinkov v postmarketingovskih raziskavah oz. kliničnih raziskavah faze IV (4).

### **Opazovalne (observacijske) klinične raziskave**

S pomočjo opazovalnih kliničnih raziskav lahko odgovorimo na pomembna znanstvena vprašanja, še posebej takrat, ko izvedba kliničnih raziskav faze III ni možna ali etična. Npr., bilo bi neetično proučevati vpliv kajenja na pojavnost raka v kliničnih raziskavah faze III. Za razliko od intervencijskih kliničnih preskušanj v opazovalnih kliničnih raziskavah opazujemo skupino bolnikov, zdravljenih v vsakodnevni klinični praksi, in proučujemo določen izid bolezni glede na vrsto zdravljenja ali pa vpliv različnih dejavnikov na določen izid bolezni. Npr., pri bolnikih z napredovalim rakom prostate, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo z docetakselom, želimo proučiti vpliv sarkopenije (tj. izguba skeletne mišične mase in moči) na celokupno preživetje. Za razliko od kliničnih raziskav faze III v tem primeru bolnikov ne razporedimo naključno v skupine, ki jih primerjamo med seboj, in tudi z nobeno novo intervencijo ne poskušamo vplivati na njihovo celokupno preživetje (5). Poznamo različne vrste opazovalnih kliničnih raziskav. V kohortnih raziskavah, ki so lahko prospektivne ali retrospektivne, v skupini bolnikov z rakom proučujemo povezanost določene vrste zdravljenja oz. lastnosti bolnikov ali njihovih tumorjev z vnaprej določenim izidom (npr. preživetjem). V tem primeru kontrolno skupino predstavljajo bolniki, ki določene vrste zdravljenja ne prejmejo oz. nimajo neke opredeljene lastnosti. Primer retrospektivne kohortne raziskave je naveden zgoraj. Raziskave tipa primer-kontrola so običajno retrospektivne narave. V skupino primerov so vključeni

bolniki, ki so utrpeli vnaprej določen izid ali dogodek, povezan z boleznijo, v skupino kontrol pa bolniki, ki tega enakega izida oz. dogodka niso utrpeli. Obe skupini nato primerjamo med seboj glede na različne dejavnike tveganja, ki bi lahko bili povezani s pojavom dogodka. S pomočjo presečnih kliničnih raziskav običajno ugotavljamo prevalenco oz. število primerov z določenim bolezenskim stanjem v določeni časovni točki. S pomočjo teh raziskav lahko ugotavljamo tudi povezanost med določenim dejavnikom tveganja in bolezenskim stanjem.

Notranjo veljavnost opazovalnih kliničnih raziskav pogosto ogrožata pristranskost (angl. *bias*) in zavajanje (angl. *confounding*) (5). Najpogostejša oblika pristranskosti, ki je posledica sistematske napake v izbiri bolnikov za sodelovanje v raziskavi, je pristranskost izbire (angl. *selection bias*). Npr., kohorta bolnikov, ki jo proučujemo, iz različnih razlogov lahko ni reprezentativna za vse bolnike v vsakodnevni klinični praksi. Ali pa, v retrospektivni kohortni raziskavi, v kateri primerjamo dve vrsti zdravljenja pri bolnikih z napredovalim rakom prostate, je izbira vrste zdravljenja odvisna od prognoze raka prostate. Pristranskost izbire lahko vodi tudi v zavajanje, ki je možno le, če se primerjani skupini razlikujeta glede na zavajajoč dejavnik. Zavajajoč dejavnik je tretja spremenljivka, ki je povezana tako z neodvisno oz. pojasnjevalno spremenljivko (npr. jasno opredeljena karakteristika tumorja) kot tudi z izidom bolezni (npr. ponovitev raka), ki je v tem primeru odvisna spremenljivka. Če na morebitne zavajajoče dejavnike ne pomislimo že pri načrtovanju opazovalne raziskave in jih ne upoštevamo kasneje v statistični analizi, lahko pridemo do napačnih zaključkov. Npr. v opazovalni klinični raziskavi proučujemo potencialne dejavnike tveganja za pojav raka trebušne slinavke in pridemo do zaključka, da je pitje kave povezano z rakom trebušne slinavke. V našem primeru smo

pozabili upoštevati kajenje, ki je povezano tako s pogostejšim pitjem kave in dejansko tudi z večjo pojavnostjo raka trebušne slinavke. V kliničnih raziskavah faze III, kjer določen izid, ki nas zanima (npr. ponovitev raka), vedno sledi intervenciji in se vplivu zavajanja v veliki meri izognemo z randomizacijo, lahko zanesljivo ugotavljamo vzročno povezanost med intervencijo in izidom bolezni. V nasprotju s kliničnimi raziskavami faze III pa v opazovalnih raziskavah zaradi razlogov, navedenih zgoraj, običajno lahko ugotavljamo le korelacijo oz. povezanost med nekim določenim zdravljenjem oz. dejavnikom tveganja in izidom bolezni. Vpliv zavajanja v opazovalnih kliničnih raziskavah lahko zmanjšamo s skrbnim načrtovanjem raziskav in uporabo ustreznih statističnih modelov (npr. regresijskih modelov). Zelo pomembno je, da je statistik povabljen k sodelovanju že pri načrtovanju klinične raziskave.

## **PROTOKOL KLINIČNE RAZISKAVE**

Protokol klinične raziskave predstavlja temeljni načrt za izvedbo klinične raziskave. Opredeljuje namen raziskave ter določa, kje in kako bo raziskava potekala. V protokolu klinične raziskave so navedene tudi administrativne in v primeru kliničnega preskušanja tudi regulatorne zahteve raziskave. Področje kliničnega preskušanja zdravil in medicinskih pripomočkov na ravni Evropske unije urejajo različne uredbe. Pripraviti kakovosten protokol klinične raziskave je zahtevno delo, vendar nam le-ta olajša etične in regulatorne postopke, potrebne za odobritev izvajanja raziskave, pritegne k sodelovanju druge raziskovalce in omogoča gladko izvedbo raziskave.

Osnova vsakega raziskovalnega dela je znanstveno vprašanje, ki mora biti klinično pomembno. Zastavljeno znanstveno vprašanje je osnova za oblikovanje ene ali več hipotez. Prvi korak pri pisanju protokola klinične raziskave je določitev načrta (angl.

*design*) klinične raziskave (intervencijska klinična raziskava ali opazovalna klinična raziskava), s pomočjo katerega raziskovalci lahko odgovorijo na zastavljeno znanstveno vprašanje in preverijo hipotezo. Hipotez je lahko več, morajo pa biti jasne, kratke in znanstveno preverljive. Kljub temu da obstajajo razlike med intervencijskimi in opazovalnimi kliničnimi raziskavami, se številni deli protokola obeh tipov kliničnih raziskav med seboj prekrivajo. Osnovni elementi kliničnega protokola so uvod, namen oz. cilj raziskave, hipoteze, primarni izid(i), sekundarni izid(i), statistični načrt, vključitveni in izključitveni kriteriji ter v primeru intervencijskih raziskav tudi poročanje o neželenih učinkih. Povzetek (sinopsis) je kratek oris klinične raziskave, ki povzema njene ključne elemente. Na spletu so na voljo različna orodja, ki so v pomoč pri pripravi protokola klinične raziskave, kot sta npr. Standardne postavke protokola: priporočila za intervencijska preskušanja (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials 2013 Statement, SPIRIT) in Standardne postavke protokola: priporočila za opazovalne raziskave (Standardized Protocol Items Recommendations for Observational Studies, SPIROS) (6, 7).

## OCENA PROTOKOLA KLINIČNE RAZISKAVE

Pred pričetkom vsake klinične raziskave je potrebna neodvisna presoja raziskovalnega protokola s strani etične komisije. V kontekstu kliničnega raziskovanja je treba upoštevati več različnih etičnih načel, med drugim tudi načelo spoštovanja avtonomije posameznika in dobronamernosti. Izvajanje vsake klinične raziskave na Onkološkem inštitutu Ljubljana mora na podlagi ocene protokola klinične raziskave in pojasnila o raziskavi za sodelujoče bolnike odobriti Komisija za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav in Etična komisija Onkološkega inštituta Ljubljana. Nekatere razi-

skave (npr. vse intervencijske raziskave, študentske Prešernove naloge, doktorske raziskovalne naloge) mora praviloma odobriti tudi Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME RS) (8). Vsa klinična preskušanja novih zdravil in medicinskih pripomočkov mora poleg zgoraj navedenih organov odobriti tudi Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) Republike Slovenije.

## SPONZORIRANJE IN FINANCIRANJE KLINIČNIH RAZISKAV

Sponsor klinične raziskave je običajno ustanova ali organizacija, ki prične, vodi, nadzira, lahko tudi financira raziskavo, vendar sama raziskave ne izvaja. V večini primerov sponsor za namen upravljanja klinične raziskave najame pogodbeno raziskovalno organizacijo (angl. *contract research organisation*, CRO). Viri financiranja kliničnih raziskav so lahko nepridobitni (angl. *not-for-profit*) (npr. vladne organizacije in dobrotelne) in/ali pridobitni (angl. *for-profit*) (npr. farmacevtska ali biotehnoška podjetja). V Sloveniji je možno pridobiti nepridobitna finančna sredstva za financiranje kliničnih raziskav na razpisih pri Javni agenciji za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS) (npr. raziskovalni programi in projekti) in v sklopu bolnišničnega terciarja pri Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) (9, 10). Finančna sredstva je možno pridobiti tudi na razpisih Evropske unije, kot je npr. program Obzorje Evropa (Horizon Europe) (11). Za pridobitev finančnih sredstev morajo običajno tako raziskovalci kot tudi sama raziskovalna organizacija ustrezati številnim kriterijem.

## MEDNARODNO SODELOVANJE V KLINIČNIH RAZISKAVAH

S pomočjo mednarodnega sodelovanja je klinične raziskave možno izvesti in zaključiti hitreje ter tako bolnikom omogočiti

zgodnejši dostop do novih oblik zdravljenja. Izsledke mednarodno opravljenih kliničnih raziskav je tudi lažje posplošiti na širši krog bolnikov z rakom (12, 13). Akademske kooperativne skupine (v nadaljevanju kooperativne skupine) so nepridobitne organizacije, v okviru katerih raziskovalci izvajajo raziskave na področju raka. Običajno kooperativne skupine vključujejo več držav, npr. skupina Evropska organizacija za raziskave in zdravljenje raka EORTC (European Organisation for Research and Treatment in Cancer) (14). Kooperativne skupine in farmacevtska podjetja, ki sicer zasledujejo tudi komercialne cilje, pogosto sodelujejo pri izvedbi velikih kliničnih raziskav faze III. Namen akademskih kliničnih raziskav je izboljšanje oskrbe bolnikov z rakom oz. optimizacija že uveljavljenih oblik zdravljenja. Za kooperativne skupine je pomembno, da v kar se da največji možni meri ohranjajo svojo akademsko neodvisnost, kar pa v praksi ni enostavno. Pri izvedbi velikih mednarodnih oz. globalnih kliničnih raziskav se kooperativne skupine med seboj lahko tudi povezujejo (angl. *intergroup collaboration*).

## **REGISTRACIJA KLINIČNIH RAZISKAV IN OBJAVA IZSELEKOV**

Medtem ko je v primeru intervencijskih kliničnih raziskav oz. kliničnega preskušanja registracija v ustreznih registrih kliničnih raziskav (npr. International Clinical Trials Registry Platform ali ClinicalTrials.gov) obvezna, je le-ta zaželeno tudi v primeru opazovalnih kliničnih raziskav (15, 16). Registracija klinične raziskave omogoča preglednost izvajanja raziskave, zmanjšuje možnost, da o negativnih izledkih klinične raziskave ne bi bilo poročano, in tudi zmanjšuje možnost, da bi sočasno potekalo več neodvisnih kliničnih raziskav, ki bi poskušale odgovoriti na enako znanstveno vprašanje. Objava izsledkov klinično raziskovalnega dela je podobno kot sama izved-

ba klinične raziskave izjemno zahtevna naloga. Izsledke klinične raziskave lahko predstavimo v obliki izvlečka na domačih ali tujih znanstvenih ter strokovnih srečanjih, svoje delo pa nato objavimo tudi v znanstveni reviji v obliki znanstvenega članka. Pred objavo v znanstveni reviji je znanstveni članek običajno podvržen postopku recenzije. Soavtor znanstvenega članka ne more biti kdor koli. Za soavtorstvo morajo biti izpolnjeni vsi štirje pogoji, ki jih jasno definira Mednarodni odbor urednikov medicinskih revij (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE): soavtor mora sodelovati pri načrtovanju raziskave, zbiranju podatkov ali njihovi analizi, sodelovati mora pri pripravi ali kritičnem pregledu besedila, potrditi mora končno verzijo znanstvenega članka in zmožen mora biti jamčiti za verodostojnost napisanega in ustrezno nasloviti vprašanja v povezavi s točnostjo in integriteto besedila (17). Pomembno je, da raziskovalci v znanstvenem članku jasno prikažejo ključne vidike raziskave, kar bralcu omogoči lažje vrednotenje izsledkov. V pomoč pri tem so standardizirana orodja, ki predstavljajo seznam različnih postavk v povezavi z izvedbo raziskave in analizo podatkov, ki jih morajo raziskovalci običajno na zahtevo znanstvene revije ustrezno nasloviti. V primeru kliničnih raziskav faze III je v uporabi izjava Konsolidirani standardi o poročanju poskusov (The Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT), v primeru opazovalnih raziskav pa izjava Okrepitev poročanja o opazovalnih raziskavah v epidemiologiji (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology, STROBE) (18, 19).

## **ZAKLJUČKI**

Klinične raziskave so ključnega pomena za napredek v onkologiji. Poleg kliničnega preskušanja, s pomočjo katerega vrednotimo nova onkološka zdravljenja, lahko na pomembna klinična vprašanja v onkologi-

ji odgovorimo tudi z izsledki opazovalnih raziskav. Protokol klinične raziskave mora jasno opredeliti namen in cilj raziskave, hipoteze in vse ostale podrobnosti glede njene izvedbe. Pomembno je, da že med načrtovanjem klinične raziskave k sodelovanju povabimo tudi statistika. Pred pričetkom klinične raziskave je treba pridobiti

vire financiranja in dovoljenja pristojnih komisij za izvajanje. Za soavtorstvo v znanstvenem članku morajo biti izpolnjeni vsi kriteriji, ki so jasno definirani in splošno znani. Zelo pomembno je, da izsledke raziskav predstavimo in jih objavimo, tudi kadar niso v skladu z našimi ali želenimi pričakovanji.



**LITERATURA**

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ*. 1996; 312 (7023): 71–2.
2. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992; 268 (17): 2420–5.
3. NIH: NIH Clinical Research Trials and You: The Basics [internet]. US National Institutes of Health; [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you>
4. FDA: The drug development process [internet]. US Food and Drug Administration; [citirano 2023 June 22]. Dosegljivo na: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>
5. Lu CY. Observational studies: A review of study designs, challenges and strategies to reduce confounding. *Int J Clin Pract*. 2009; 63 (5): 691–7.
6. SPIRIT: Guidance for clinical trial protocols [internet]. Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional trials; c2020 [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <https://www.spirit-statement.org>
7. Mahajan R, Burza S, Bouter LM, et al. Standardized protocol items recommendations for observational studies (SPIROS) for observational study protocol reporting guidelines: Protocol for a Delphi study. *JMIR Res Protoc*. 2020; 9 (10): e17864.
8. Ministrstvo za zdravje: Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko [internet]. Ljubljana: Republika Slovenija GOV.SI; c2023 [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <https://www.gov.si/zbirke/delovna-telesa/komisija-rs-za-medicinsko-etiko/>
9. ARIS [internet]. Ljubljana: Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije; 2023 [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <http://www.arrs.si/sl/>
10. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije [internet]. ZZZS; [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <https://www.zzs.si/>
11. Horizon Europe [internet]. European Commission; [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: [https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe\\_en](https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe_en).
12. Trimble EL, Abrams JS, Meyer RM, et al. Improving cancer outcomes through international collaboration in academic cancer treatment trials. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (30): 5109–14.
13. Tang M, Joensuu H, Simes RJ, et al. Challenges of international oncology trial collaboration—a call to action. *Br J Cancer*. 2019; 121 (7): 515–21.
14. EORTC: Our Mission [internet]. European Organisation for Research and Treatment of Cancer; [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <https://www.eortc.org/our-mission/>
15. About ClinicalTrials.gov [internet]. ClinicalTrials.gov; [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <https://clinicaltrials.gov/about-site/about-ctg>
16. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [internet]. WHO: ICTRP; [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>
17. ICMJE: Defining the Role of Authors and Contributors [internet]. International Committee of Medical Journals Editors; [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: <https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>
18. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [internet]. EQUATOR Network (equator-network.org); [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: [www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/](http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/)
19. STROBE: Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology [internet]. STROBE; [citirano 2023 Jun 22]. Dosegljivo na: [//www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org)