



ANALYSIS

Cancer drugs, survival, and ethics

Despite considerable investment and innovation, chemotherapy drugs have had little effect on survival in adults with metastatic cancer. **Peter Wise** explores the ethical issues relating to research, regulation, and practice

Peter H Wise *former consultant physician and senior lecturer*

Charing Cross Hospital and Imperial College School of Medicine, London, UK

Traduzione A. Corbella

Farmaci antitumorali, sopravvivenza ed etica.

Nonostante i considerevoli investimenti e le innovazioni i chemioterapici hanno avuto un effetto limitato sulla sopravvivenza degli adulti con tumore metastatico. Peter Wise analizza le istanze etiche relative alla ricerca, alla regolamentazione e alla pratica.

La sopravvivenza delle persone affette da tumore è migliorata negli ultimi decenni. I trends negli USA dimostrano che la sopravvivenza relativa a 5 anni negli adulti con tumori solidi è aumentata dal 49% al 68% negli ultimi 40 anni ⁽¹⁾. Negli anni recenti vi sono stati importanti avanzamenti nella chemioterapia, inclusa quella per il melanoma, cancro midollare della tiroide e cancro della prostata. L'immunoterapia, insieme agli approcci di precisione e personalizzati guidati dai pazienti e dai biomarcatori, hanno anche prodotto benefici in sottogruppi di pazienti affetti dai tumori più comuni ⁽²⁾. Ma quanto del miglioramento nella sopravvivenza dei pazienti con tumore può essere attribuito ai farmaci?

Sopravvivenza

Una metanalisi pubblicata nel 2004 analizzava il contributo della chemioterapia citotossica a 5 anni di sopravvivenza in 250.000 adulti con tumori solidi arruolati in RCT (studi randomizzati controllati) in Australia e USA ⁽³⁾. Un effetto significativo è stato dimostrato su 5 anni di sopravvivenza solo nel cancro del testicolo (40%) malattia di Hodgkin (37%) cancro della cervice (12%), linfoma (10.5%) cancro dell'ovaio (8.8%). Tutti insieme questi rappresentano meno del 10% di tutti i casi. Nel rimanente 90% dei pazienti inclusi quelli con i più comuni tumori del polmone, prostata, colon retto e mammella, la terapia farmacologica ha aumentato la sopravvivenza a 5 anni di meno del 2.5% - un beneficio complessivo di sopravvivenza di circa 3 mesi ⁽³⁾. Analogamente 14 nuovi schemi di terapia farmacologica per tumore solido negli adulti approvati dalla European Medicines Agency (EMA) hanno consentito un beneficio di una media di 1.2 mesi di sopravvivenza complessiva confrontata con altri schemi terapeutici ⁽⁴⁾. Farmaci più nuovi non hanno ottenuto risultati migliori: 48 nuovi schemi approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) USA tra il 2002 e il 2014 conferivano una media di 2.1 mesi di beneficio complessivo di sopravvivenza ⁽⁵⁾.

I trattamenti farmacologici possono quindi spiegare solo parzialmente il 20% di miglioramento di sopravvivenza a 5 anni sopra menzionato. Gli sviluppi nella diagnosi precoce e nel trattamento possono aver contribuito molto di più ⁽⁶⁾.

L'approvazione di farmaci con benefici di sopravvivenza così modesti pone interrogativi etici; tra cui: se i destinatari sono consapevoli dei limitati benefici dei farmaci, se l'elevato costo rispetto ai benefici è giustificato e se i trials (RCT nota: di seguito denominati trial/trials) forniscono le corrette informazioni.

Preoccupazioni / criticità rispetto ai trials sui tumori

Circa il 3% dei pazienti adulti con cancro partecipa ai trials ⁽⁷⁾ e, tenuto conto del numero elevato di nuovi farmaci e schemi terapeutici, l'obiettivo di aumentare l'arruolamento dei pazienti è costantemente perseguito. Poiché i trials sono per la maggior parte finanziati dall'industria farmaceutica, essi possono ridurre significativamente la spesa nazionale per farmaci antitumorali in questa fase di aumento dei costi globali: nel 2015 per farmaci antitumorali sono stati spesi circa \$ 110 miliardi ⁽⁸⁾. I trials offrono anche ai pazienti l'opportunità di ricevere trattamenti altrimenti non disponibili o economicamente insostenibili, sotto stretta supervisione di un centro di sperimentazione, anche se la maggior parte degli studi dimostra che i pazienti non si rendono conto che partecipare ad una sperimentazione arrecherà benefici / vantaggi soprattutto ad altri ⁽⁹⁾. Una pressione immorale per arruolare i pazienti emerge da diversi studi che dimostrano come fino alla metà dei pazienti in sperimentazioni con farmaci antitumorali sono stati indotti a credere che tale partecipazione fosse la loro unica opzione ⁽⁹⁾.

Inoltre, non si può desumere che i benefici osservati nel piccolo numero di partecipanti alla sperimentazione verranno replicati nel 97% o più dei pazienti trattati al di fuori dei centri di sperimentazione, dove il personale, l'organico, le procedure e le strutture potrebbero essere differenti. Anche se ci sono alcuni report di risultati simili tra pazienti arruolati nei trials e quelli non arruolati, la natura incontrollata di questi studi e le caratteristiche non omogenee dei pazienti non consentono di formulare un'ipotesi di analogia su più ampia scala ⁽¹⁰⁾.

Attualmente le industrie farmaceutiche, aggirando precedenti procedure di sperimentazioni implementate presso le università, esternalizzano molti trials con contratti commerciali a favore di Contract Research Organizations (CROs - organizzazioni di ricerca a contratto) che rispondono solo all'industria che li assume. Un recente studio olandese supportato dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha concluso che molti di questi trials "pongono i pazienti a rischio etico" ⁽¹¹⁾.

L'endpoint¹ concordato in termini di sopravvivenza globale – “da tempo di inizio assunzione del farmaco a morte per qualsiasi causa” - è significativo e, soprattutto, comprensibile da parte dei pazienti. Tuttavia per ridurre la durata del trial, minimizzare il numero dei partecipanti al trial, e consentire una rapida immissione dei farmaci sul mercato, molti trials usano endpoints surrogati. Questi includono tasso di risposta cumulativa, precoce riduzione della massa tumorale e, più frequentemente, sopravvivenza senza progressione della malattia (da tempo di arruolamento a progressione della malattia o mortalità per qualsiasi causa). Questi endpoints sono basati sull'imaging (diagnostica per immagini) e rapidamente disponibili ma, a parte alcune eccezioni, si sono dimostrati scarsamente correlati alla sopravvivenza complessiva ^(12, 13).

¹ END-POINT è la definizione della misura di efficacia e sicurezza del farmaco che si prende in considerazione per valutare il raggiungimento dell'obiettivo dello studio clinico. END-POINT PRIMARIO: deve essere unico e ben definito. Sulla base di questo si stabilirà se l'ipotesi scientifica iniziale è stata verificata oppure no. END-POINT SECONDARI: sono misure dell'efficacia e sicurezza del farmaco che non possono sostituire il mancato raggiungimento dell'obiettivo primario, oggetto dell'ipotesi.

Molti farmaci approvati sulla base di una migliore sopravvivenza libera da progressione non si sono successivamente dimostrati in grado di migliorare la sopravvivenza globale rispetto al farmaco di confronto ⁽¹⁴⁾. Alcuni di questi farmaci sono stati logicamente ritirati dal commercio ma altri rimangono inspiegabilmente sul mercato ⁽¹⁵⁾.

Endpoints surrogati vengono anche utilizzati dalla FDA e EMA per approvazioni accelerate e condizionate, rispettivamente, di quelli che vengono considerati farmaci urgentemente necessari. Una revisione della FDA del 2010 ha evidenziato che il 45% dei farmaci antitumorali a cui era stata concessa un'approvazione accelerata non erano poi stati approvati in via definitiva, sia perché i trials successivi non ne avevano confermato l'efficacia o perché i risultati dei trials non erano pervenuti ⁽¹⁶⁾. Una ragione può essere la riluttanza delle industrie a comunicare risultati negativi ⁽¹⁷⁾ (sono state introdotte solo recentemente pesanti sanzioni per ritardata o mancata presentazione dei risultati di conferma dei trials). Tenuto conto dei benefici di sopravvivenza di solito marginali, qualsiasi urgenza per l'approvazione può essere giustificata solo occasionalmente.

La decisione della FDA di introdurre una categoria di "eccezione" nel 2012 aggrava il rischio di approvazione prematura del farmaco a fronte di limitate evidenze ⁽¹⁸⁾. La pressione per l'approvazione anticipata aumenta con l'attività di lobbying da parte di gruppi di difesa dei pazienti (patient advocacy groups) indotta dall'industria attraverso annunci sui media spesso prematuri di farmaci che *"cambiano radicalmente il gioco / lo scenario"*, *"innovativo"*, *"rivoluzionario"*, *"miracolo"*, o altri superlativi ingiustificabili. La pratica a rischio di approvare il farmaco prima di disporre di solide evidenze acquista sempre più slancio / forza.

Le valutazioni sulla qualità di vita sono sempre più spesso inserite nei trials sui farmaci antitumorali. Tuttavia molte valutazioni sono invalidate da un uso selettivo degli items dei questionari e dagli intervalli temporali per dimostrare i benefici del farmaco ⁽¹⁹⁾ oltre a frequenti abbandoni (drop-out) di pazienti, impossibilità o rifiuto di rispondere ai questionari e altre cause di dati mancanti. Pochi studi dimostrano solo miglioramenti limitati e transitori nella qualità di vita derivanti dalla chemioterapia, la maggior parte riflettono la riduzione temporanea del tumore.

Approvazione di farmaci

La bassa soglia per l'approvazione (asticella di efficacia) per questi farmaci costosi ignora il principio etico di imparzialità ed equità ⁽²⁰⁾. Promuovendo il trattamento di tumori scarsamente rispondenti si negano preziose risorse agli approcci di diagnosi precoce e di altri bisogni di salute. Un'approvazione "munifica" può beneficiare alcuni pazienti, ma aiuta anche l'industria farmaceutica e il governo a trarre profitto. La tassazione delle imprese del 30-35% sui margini di profitto del settore tumori - media 22% su 50 miliardi di dollari di vendite di farmaci nazionali ⁽²¹⁾ - ha fruttato solo al governo degli Stati Uniti una cifra stimata di \$ 3,8 miliardi nel 2015.

In un'ulteriore pratica di dubbia eticità l'industria farmaceutica attrae /assume ⁽²²⁾ personale precedentemente impiegato nelle agenzie di regolamentazione (come FDA e EMA) per garantire un percorso facilitato alle nuove domande di approvazione farmaci ⁽²³⁾. Così l'organo di regolamentazione rischia di essere sotto il controllo dell'industria stessa che invece avrebbe dovuto essere controllata. Questo fenomeno, denominato delle porte girevoli, si è dimostrato difficile da eliminare come nel caso di altre interazioni tra industria e governo.

In Inghilterra il NICE (National Institute of Health and Care Excellence) ha ora assunto il controllo del *"Fondo per i farmaci antitumorali"* (Cancer Drugs Fund) che consente ai singoli pazienti di ricevere un finanziamento per farmaci non pagati di routine dal NHS (National Health Service) ⁽²⁴⁾.

Il fondo è stato criticato a causa di uno scarso monitoraggio della performance, crescita esponenziale dei costi annuali (più di £300m) e approvazioni inappropriate. Il NICE è consapevole degli alti costi ed è auspicabile che vi sarà un'evoluzione verso un principio di approvazione meno permissivo. Al fine di raggiungere il medesimo obiettivo, le valutazioni, utilizzando lo strumento validato per misurare i benefici clinici dell'European Society of Medical Oncology (Magnitude of Clinical Benefit Scale - MCBS) devono aiutare a chiarire eticamente importanti rapporti costi-benefici ⁽²⁵⁾.

Un importante passo avanti sarebbe quello di aumentare le valutazioni dei farmaci antitumorali post-approvazione cioè nel "mondo reale". L'integrazione del "*Fondo per i farmaci antitumorali*" nel NICE, insieme all'industria, potrebbe facilitare una valutazione sistematica e di elevata rilevanza a livello nazionale sui benefici per la comunità dei farmaci antitumorali.

Nei paesi a basso e medio reddito, il finanziamento di farmaci, a causa di un rapido aumento dell'incidenza dei tumori, è ancora più difficile. Con un rapporto costo-benefici probabilmente anche più alto, resta da vedere quanto si dimostreranno utili / di valore i farmaci antitumorali inseriti nell'elenco recentemente pubblicato dall'OMS dei farmaci essenziali ⁽²⁶⁾.

Inadeguatezza del consenso informato

Negli USA il trattamento del tumore rappresenta oggi la causa principale di bancarotta personale ⁽²⁷⁾. I farmaci antitumorali hanno un maggiore squilibrio di rischi e benefici rispetto a molte procedure chirurgiche, e quindi meritano un documento di consenso. Tuttavia tale documento spesso non è emesso o firmato ⁽²⁸⁾. Inoltre il consenso è valido solo se si riferisce alla informazione individuale discussa con quel paziente ⁽²⁰⁾; ciò solitamente è documentato in maniera ancora meno accurata.

Vi sono pochi dati sulla consapevolezza del paziente rispetto all'efficacia dei farmaci o all'incidenza e potenziale gravità dei loro effetti collaterali. Molti arrivano a non essere informati / consapevoli del rischio dell'80% degli effetti collaterali dei quali il 64% sono gravi (grado 3-4) ⁽²⁹⁾. Vi è anche un rischio di morte dipendente dal trattamento stesso soprattutto nei primi mesi di terapia ⁽³⁰⁾. Inoltre i pazienti spesso non vengono informati dell'aumentato rischio di morire in ospedale rispetto ai pazienti che hanno ricevuto solo terapia di supporto ⁽³¹⁾. Ciò è importante in quanto gli studi dimostrano che la maggior parte dei pazienti preferisce morire nella propria casa o in un hospice piuttosto che in ospedale ⁽³²⁾. La mancata consapevolezza degli outcomes limitati del trattamento farmacologico fa sì che i pazienti solo raramente mettano in discussione la proposta di un medico per la chemioterapia ⁽³³⁾.

I pazienti sovrastimano i potenziali benefici dei farmaci. In un importante studio multicentrico circa il 75% dei 1200 pazienti con tumore metastatico del colon retto e del polmone riteneva probabile che i loro tumori potessero essere curati dalla chemioterapia ⁽³⁴⁾. Eppure una cura in queste situazioni è praticamente sconosciuta. In un altro studio sul processo decisionale relativo alla chemioterapia nelle discussioni tra medici e pazienti, i problemi relativi alla sopravvivenza sono stati adeguatamente trattati solo nel 30% dei casi ⁽³⁵⁾. Studi olandesi e australiani hanno evidenziato che l'opzione di cure di supporto viene presentata solo in un quarto delle visite oncologiche ^(33, 36), probabilmente a causa delle aspettative dei pazienti e delle famiglie a favore di un trattamento attivo. I medici hanno anche conflitti di interesse che influenzano la scelta del farmaco e anche la decisione sull'opportunità di trattare ⁽³⁷⁾. Eppure la terapia di supporto può allungare la vita e migliorarne la qualità, specialmente se introdotta precocemente ⁽³⁸⁾.

Il consenso informato è chiaramente un processo complesso che va ben oltre la firma di un modulo ⁽³⁹⁾. Deve seguire discussioni basate su un'informazione verbale e scritta bilanciata e pienamente documentata, che forse sarebbe più eticamente fornita da counsellors formati e indipendenti meno esposti a conflitti di interesse ⁽²⁰⁾. I pazienti devono avere pieni poteri nella discussione e conseguente scelta tra somministrazione di farmaci antitumorali, arruolamento in un trial clinico, miglior cura di supporto disponibile, realizzando che una decisione di non essere sottoposti a trattamento farmacologico (spesso indicato in termini peggiorativi come “*rifiuto*”) è eticamente e moralmente appropriata ⁽²⁰⁾. In uno studio di 128 pazienti con tumore del polmone circa un terzo dei pazienti desideravano condividere le decisioni, eppure tale bisogno era stato non era stato soddisfatto in maniera adeguata ⁽⁴⁰⁾.

In cerca di etica

Molte irregolarità e conflitti di interesse – nell'industria farmaceutica, nei trials, nelle approvazioni di farmaci e nell'utilizzo clinico dei farmaci antitumorali – hanno un impatto etico sulla cura e sui costi dei pazienti con tumore. Trials clinici con scarsa validità, con endpoints imprecisi, pazienti mal informati e aspettative irrealistiche, impongono interventi che nella maggior parte dei casi non rispondono ai migliori interessi dei pazienti stessi. Spendere una somma a sei cifre per prolungare la vita di qualche settimana o mese è già insostenibile e inappropriato per molti pazienti appartenenti al 20% della popolazione dell'occidente che quasi inevitabilmente morirà di metastasi da tumore solido.

Una cura etica del tumore richiede empowerment dei pazienti con informazioni accurate e imparziali seguite da un consenso realmente informato sia nella sperimentazione clinica che nei contesti terapeutici. Le priorità importanti, purtroppo sotto finanziate, nel controllo dei tumori sono: potenziamento della prevenzione, diagnosi precoce, trattamento precoce e radicale della malattia a livello locoregionale, abbinata a cure di supporto precoci e altamente qualificate. Gli ostacoli etici ad una pratica efficace devono essere discussi e corretti. Soprattutto l'asticella dell'efficacia per i requisiti di approvazione necessita di essere alzata sia per i nuovi farmaci che per quelli esistenti ⁽⁴¹⁾ – utilizzando criteri statistici e specifici di malattia più significativi in termini di rischio-beneficio e costo-beneficio ⁽²⁵⁾. Infine mirare in maniera aggressiva alle azioni del tutto contrarie all'etica degli stakeholders del complesso medico-industriale pesantemente opaco, può essere l'unica via da seguire: le priorità e le pratiche attuali guidate dalle logiche di mercato piuttosto che dalla salute non arrecano beneficio ai pazienti affetti da tumore.

Messaggi chiave

- Le innovazioni e gli avanzamenti della chemioterapia hanno contribuito in maniera limitata alla sopravvivenza della popolazione affetta da tumore;
- Le risposte dei pazienti arruolati nei trials clinici possono non essere applicabili ai pazienti trattati a livello di comunità;
- E' essenziale una valutazione esterna dei centri di sperimentazione per garantire che le risorse scarse non vengano sperperate;
- Sono necessari criteri più restrittivi per l'approvazione dei farmaci antitumorali per trarre un trattamento etico e ridurre i costi;
- Occorre promuovere un consenso informato “etico” e l'empowerment dei pazienti.

Contributors and sources: PHW has had a career long involvement with medical ethics, including major responsibilities to research, ethical, and drug evaluation committees at hospital, university and government levels in Australia and the UK. He represented the Royal College of Physicians for many years on the clinical research ethics committee of the Royal College of General Practitioners, London, latterly as its vice chairman. As an endocrinologist and researcher, he has a particular interest in paraneoplastic endocrinopathies, which has brought him into contact with many patients with advanced cancer.

Competing interests: I have read and understood BMJ policy on declaration of interests and declare that I have no competing interests.

Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed.

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29. doi:10.3322/caac.21254 pmid:25559415.
- 2 Masters GA, Krilov L, Bailey HH et al. Clinical cancer advances 2015: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *JCO*, 2014.
- 3 Morgan G, Ward R, Barton M. The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004;16:549-60. doi:10.1016/j.clon.2004.06.007 pmid:15630849.
- 4 Apolone G, Joppi R, Bertele V, et al. Ten years of marketing approvals of cancer drugs in Europe. *Br J Cancer* 2005;93:504-9. doi:10.1038/sj.bjc.6602750 pmid:16136026.
- 5 Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics—the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: the John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:1225-36. doi:10.1001/jamaoto.2014.1570 pmid:25068501.
- 6 Hiom SC. Diagnosing cancer earlier: reviewing the evidence for improving cancer survival. *Br J Cancer* 2015;112(Suppl 1):S1-5. doi:10.1038/bjc.2015.23 pmid:25734391.
- 7 Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA* 2004;291:2720-6. doi:10.1001/jama.291.22.2720 pmid:15187053.
- 8 Constantino T. Global market for cancer treatments grows to \$107 billion in 2015. 2 Jun 2016. <http://www.statista.com/statistics/461646/global-market-for-cancer-treatments-grows-107-billion-2015/>
- 9 Nurgat ZA, Craig W, Campbell NC, Bissett JD, Cassidy J, Nicolson MC. Patient motivations surrounding participation in phase I and phase II clinical trials of cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 2005;92:1001-5. doi:10.1038/sj.bjc.6602423 pmid:15770219.
- 10 Peppercorn JM, Weeks JC, Cook EF, Joffe S. Comparison of outcomes in cancer patients treated within and outside clinical trials: conceptual framework and structured review. *Lancet* 2004;363:263-70. doi:10.1016/S0140-6736(03)15383-4 pmid:14751698.
- 11 Van Huijstee M, Schipper I. Ethical concerns. In: *Putting contract research organisations on the radar*. Social Sciences Research Network, 2011: 55-72.

- 12 Prasad V, Kim C, Burotto M, et al. The strength of association between surrogate endpoints and survival in oncology. *JAMA Intern Med* 2015;175:1389-98. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2829 pmid:26098871.
- 13 Wilson MK, Collyar D, Chingos DT, et al. Outcomes and endpoints in cancer trials: bridging the divide. *Lancet Oncol* 2015;16:e43-52. doi:10.1016/S1470-2045(14)70380-8 pmid:25638556.
- 14 Kim C, Prasad V. Strength of validation for surrogate end points used in the US Food and Drug Administration's approval of oncology drugs. *Mayo Clin Proc* 2016;91:713-25. doi:10.1016/j.mayocp.2016.02.012.
- 15 Nabors LB. The role of bevacizumab in glioblastoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1201-2.pmid:25190689.
- 16 Johnson JR, Ning Y-M, Farrell A, Justice R, Keegan P, Pazdur R. Accelerated approval of oncology products: the food and drug administration experience. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:636-44. doi:10.1093/jnci/djr062 pmid:21422403.
- 17 Wise P, Drury M. Pharmaceutical trials in general practice: the first 100 protocols. An audit by the clinical research ethics committee of the Royal College of General Practitioners. *BMJ* 1996;313:1245-8. doi:10.1136/bmj.313.7067.1245 pmid:8939118.
- 18 Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. New FDA breakthrough-drug category--implications for patients. *N Engl J Med* 2014;370:1252-8. doi:10.1056/NEJMhle1311493 pmid:24670173.
- 19 Joly F, Vardy J, Pintilie M, Tannock IF. Quality of life and/or symptom control in randomized clinical trials for patients with advanced cancer. *Ann Oncol* 2007;18:1935-42. doi:10.1093/annonc/mdm121 pmid:17698837.
- 20 English V, Sommerville A, Brannan S. Medical ethics today. Blackwell, 2012.
- 21 QuintilesIMS Institute. Global oncology trend report. 2016. <http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/quintilesims-institute/reports/global-oncology-trend-report-a-review-of-2015-and-outlook-to-2020>
- 22 Abraham J. The pharmaceutical industry as a political player. *Lancet* 2002;360:1498-502. doi:10.1016/S0140-6736(02)11477-2 pmid:12433532.
- 23 Bien J, Prasad V. Future jobs of FDA's haematology-oncology reviewers. *BMJ* 2016;354:i5055. doi:10.1136/bmj.i5055 pmid:27677772.
- 24 NICE/NHS. Proposals for a new Cancer Drugs Fund (CDF) operating model. 2015. <https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/cdf-consultation>
- 25 Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015;26:1547-73. doi:10.1093/annonc/mdv249 pmid:26026162.
- 26 Shulman LN, Wagner CM, Barr R, et al. Proposing essential medicines to treat cancer: methodologies, processes and outcomes. *J Clin Oncol* 2016;34:69-75. doi:10.1200/JCO.2015.61.8736 pmid:26578613.
- 27 Zafar SY, Peppercorn JM, Schrag D, et al. The financial toxicity of cancer treatment: a pilot study assessing out-of-pocket expenses and the insured cancer patient's experience. *Oncologist* 2013;18:381-90. doi:10.1634/theoncologist.2012-0279 pmid:23442307.
- 28 Weingart SN, Flug J, Brouillard D, et al. Oral chemotherapy safety practices at US cancer centres: questionnaire survey. *BMJ* 2007;334:407. doi:10.1136/bmj.39069.489757.55 pmid:17223629.
- 29 Chan JK, Kiet TK, Monk BJ, et al. Applications for oncologic drugs: a descriptive analysis of the oncologic drugs advisory committee reviews. *Oncologist* 2014;19:299-304. doi:10.1634/theoncologist.2013-0276 pmid:24599479.
- 30 Wallington M, Saxon EB, Bomb M, et al. 30-day mortality after systemic anticancer treatment for breast and lung cancer in England: a population-based, observational study. *Lancet Oncol* 2016;17:1203-16. doi:10.1016/S1470-2045(16)30383-7 pmid:27599138.
- 31 Wright AA, Zhang B, Keating NL, Weeks JC, Prigerson HG. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. *BMJ* 2014;348:g1219. doi:10.1136/bmj.g1219 pmid:24594868.
- 32 Higginson IJ, Sen-Gupta GJ. Place of care in advanced cancer: a qualitative systematic literature review of patient preferences. *J Palliat Med* 2000;3:287-300. doi:10.1089/jpm.2000.3.287 pmid:15859670.
- 33 Gattellari M, Voigt KJ, Butow PN, Tattersall MH. When the treatment goal is not cure: are cancer patients equipped to make informed decisions? *J Clin Oncol* 2002;20:503-13. doi:10.1200/JCO.20.2.503 pmid:11786580.
- 34 Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, et al. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1616-25. doi:10.1056/NEJMoa1204410 pmid:23094723.
- 35 Audrey S, Abel J, Blazeby JM, Falk S, Campbell R. What oncologists tell patients about survival benefits of palliative chemotherapy and implications for informed consent: qualitative study. *BMJ* 2008;337:a752. doi:10.1136/bmj.a752 pmid:18669570.
- 36 Koedoot CG, Oort FJ, de Haan RJ, Bakker PJ, de Graeff A, de Haes JC. The content and amount of information given by medical oncologists when telling patients with advanced cancer what their treatment options are. palliative chemotherapy and watchful-waiting. *Eur J Cancer* 2004;40:225-35. doi:10.1016/j.ejca.2003.10.008 pmid:14728937.
- 37 Malin JL, Weeks JC, Potosky AL, Hornbrook MC, Keating NL. Medical oncologists' perceptions of financial incentives in cancer care. *J Clin Oncol* 2013;31:530-5. doi:10.1200/JCO.2012.43.6063 pmid:23269996.
- 38 Bauman JR, Temel JS. The integration of early palliative care with oncology care: the time has come for a new tradition. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1763-71. quiz 1771.pmid:25505216.
- 39 Hall DE, Prochazka AV, Fink AS. Informed consent for clinical treatment. *CMAJ* 2012;184:533-40. doi:10.1503/cmaj.112120 pmid:22392947.
- 40 Pardon K, Deschepper R, Vander Stichele R, et al. Are patients' preferences for information and participation in medical decision-making being met? Interview study with lung cancer patients. *Palliat Med* 2011;25:62-70. doi:10.1177/0269216310373169 pmid:20621948.
- 41 Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* 2014;32:1277-80. doi:10.1200/JCO.2013.53.8009 pmid:24638016.

Accepted: 24 10 2016