

Роль современной системы клинических исследований в развитии лекарственного лечения злокачественных опухолей

Н.В. ЖУКОВ

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава РФ, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Появление цитостатиков совершило революцию в лечении злокачественных новообразований, позволив сделать излечимыми ранее фатальные заболевания и продлить жизнь многим больным неизлечимыми опухолями. В настоящее время зарегистрировано уже > 90 противоопухолевых препаратов, многие из которых разработаны с использованием самых современных технологий и знаний в области биологии опухолей. Однако абсолютный выигрыш от применения многих современных противоопухолевых препаратов весьма невелик, а их цена растет темпами, значительно опережающими увеличение эффективности. Возможным объяснением наблюдающейся ситуации является то, что сложившаяся в настоящее время система испытания и внедрения новых противоопухолевых препаратов значительно увеличивает их стоимость, не выполняя при этом исходно возложенных на нее задач по отбору наиболее эффективных и безопасных средств.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, противоопухолевая терапия, клинические исследования, стандарты лечения, фармакоэкономика.

ВВЕДЕНИЕ

С момента создания первого противоопухолевого препарата прошло не так уж много времени – всего около 70 лет. Не вызывает сомнений, что разработанные за эти годы противоопухолевые препараты совершили революцию в лечении злокачественных новообразований. Некоторые абсолютно фатальные опухоли перестали быть таковыми – в той или иной мере удалось увеличить выживаемость пациентов с неизлечимыми диссеминированными опухолями. При этом большинство препаратов в действительности изменивших судьбу онкологических больных были созданы в 50-х – 80-х годах прошлого века (доксорубицин, 5-фторурацил, цисплатин, циклофосфамид, винкристин, L-аспарагиназа, цитарабин, таксаны, иринотекан, этопозид, блеомицин, тамоксифен). К этому же периоду относится и создание многих очень успешных режимов химиотерапии, входящих в стандарты лечения до настоящего времени. И это несмотря на то, что тогда онкологи не располагали ни точным представлением о механизме действия противоопухолевых препаратов, ни современной системой клинических исследований.

За последние годы арсенал противоопухолевых препаратов значительно расширился (в настоящее время их более 90) и продолжает активно пополняться. В дополнение к «классическим» химиопрепаратам появились новые классы противоопухолевых средств – препараты для эндокринотерапии, иммунотерапии, целевые препараты и т.д. Из доступных препаратов составлено огромное количество режимов комбинированной терапии – только при раке молочной железы их насчитывается около 50. Значимо изменилась и методология адаптации новых препаратов: современные исследования предусматривают постоянно усложняющийся многоступенчатый механизм, потенциально призванный страховать пациентов от использования лекарств и методик с недоказанной эффективностью и/или безопасностью.

Однако уже очевидным является и то, что, несмотря на все теоретические предпосылки для нового прорыва в области лекарственного лечения опухолей, абсолютный выигрыш от внедрения большинства новых противоопухолевых препаратов крайне невелик (таблица 1), а их цена увеличивается темпами, значительно превышающими

Таблица 1.

Результаты регистрационных исследований эффективности некоторых современных противоопухолевых препаратов

Препарат (сравниваемые режимы)	Заболевание	Выживаемость (мес.)*	Абсолютное различие в выживаемости
Гемцитабин (гемцитабин vs 5-ФУ) [1]	Рак поджелудочной железы	5,65 vs 4,1	6 недель
Эрлотиниб (гемцитабин +/- эрлотиниб) [2]	Рак поджелудочной железы	6,24 vs 5,91	11 дней
Бевацизумаб (FOLFOX +/- бевацизумаб) [3]	Колоректальный рак I линия	8 vs 8,4	1,4 месяца**
Цетуксимаб (цетуксимаб +/- FOLFIRI) [4]	Колоректальный рак I линия, без учета статуса KRAS	8,9 vs 8,0	27 дней**
Бевацизумаб (бевацизумаб +/- доцетаксел)[5]	Рак молочной железы, I линия	8 vs 8,8	24 дня**
Эрибулин (эрибулин vs лечение выбора)[6]	Рак молочной железы, >II линии	13,1 vs 10,6	2,5 месяца
Лапатиниб (капецитабин +/- лапатиниб) [7]	Рак молочной железы, после терапии трастузумабом	6,2 vs 4,3	1,9 месяца**
Трастузумаб (адъювантная х/т +/- трастузумаб)[8]	Рак молочной железы, адъювантная терапия	2-летняя выживаемость 92,4% vs 89,7%	2,7%

* - все различия статистически значимы

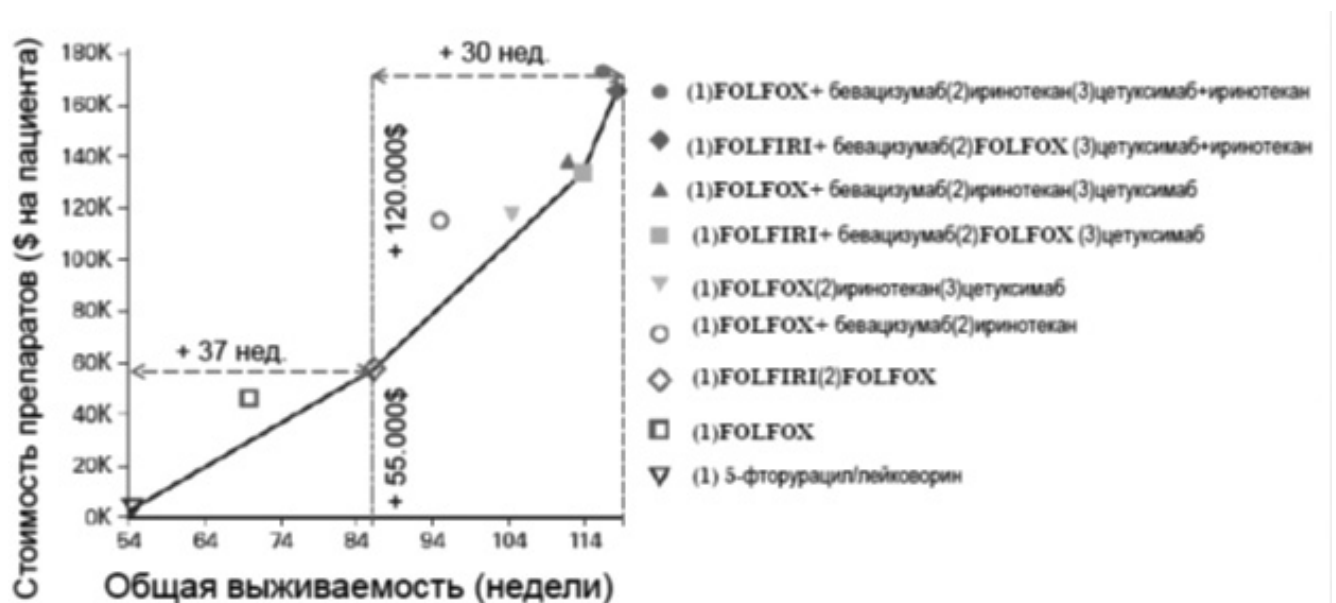
** - различия в общей выживаемости недостоверны, приведены данные выживаемости без прогрессирования

ми рост их эффективности (рисунок 1).

Почему же огромные вложения в экспериментальную онкологию и открытие все новых и новых мишеней для противоопухолевой терапии не приводят к достижению успехов, сопоставимых по величине с ростом цены противоопухолевого

лечения? Является ли это свидетельством того, что противоопухолевая терапия достигла максимума возможного? Как нам кажется – нет, т.к. наблюдаемые цифры являются не столько следствием низкой эффективности современных противоопухолевых препаратов, сколько следствием

Рисунок 1.[9, с изменениями и дополнениями]. Изменение стоимости и результатов лечения метастатического колоректального рака.



недостаточно эффективного подхода к их адаптации и внедрению.

Процесс совершенствования противоопухолевого лечения состоит из двух основных частей: научного поиска (изучения биологии опухолей, поиска мишеней для терапии и разработки направленных на них препаратов, а так же проведения исследований ранних фаз) и процесса апробации/регистрации новых препаратов (поздних фаз клинических исследований, одобрения регуляторами и т.д.).

Очевидно, что для достижения оптимального результата важны обе составляющие, но продуктивной является лишь первая часть процесса, позволяющая найти что-то новое. Регуляторные же нормы и огромные дорогостоящие исследования III фазы являются лишь «обслуживающей» составляющей, позволяющей (потенциально) валидировать полученные в результате научного поиска препараты и методики, оптимизировать их клиническое применение. Однако в настоящее время становится понятно, что система, созданная для облегчения научного поиска и оптимизации использования его результатов, превращается в тормоз развития.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

От момента выявления или создания субстанции, обладающей противоопухолевой активностью, до ее клинической адаптации обычно проходит не менее 5-10 лет. Все это время занимают доклинические и клинические исследования. И затраты на эти исследования, составляющие значительную (если не основную) часть стоимости новых противоопухолевых препаратов, продолжают неуклонно расти. Лишь за период с 2008 по 2011 г.г. средние затраты на участие одного пациента в исследовании III фазы выросли с \$25,707 до \$47,095. Применительно к онкологии эти цифры составили в 2011 г. в среднем \$65,900 для исследований III фазы.[10] В результате средняя стоимость исследований, необходимых для введения одного препарата на рынок, превысила 1 миллиард USD. Сами по себе клинические исследования превратились в хорошо налаженный и весьма прибыльный бизнес, обеспечивающий высокооплачиваемой работой различные регулирующие и контролирующие организации. При этом большая часть затрат приходится именно на исследования III фазы, выполняющие в большей степени регуляторную, а не научную роль.

Однако достигает ли существующая система клинических испытаний поставленных перед ней целей? Судя по результатам в области онкологии

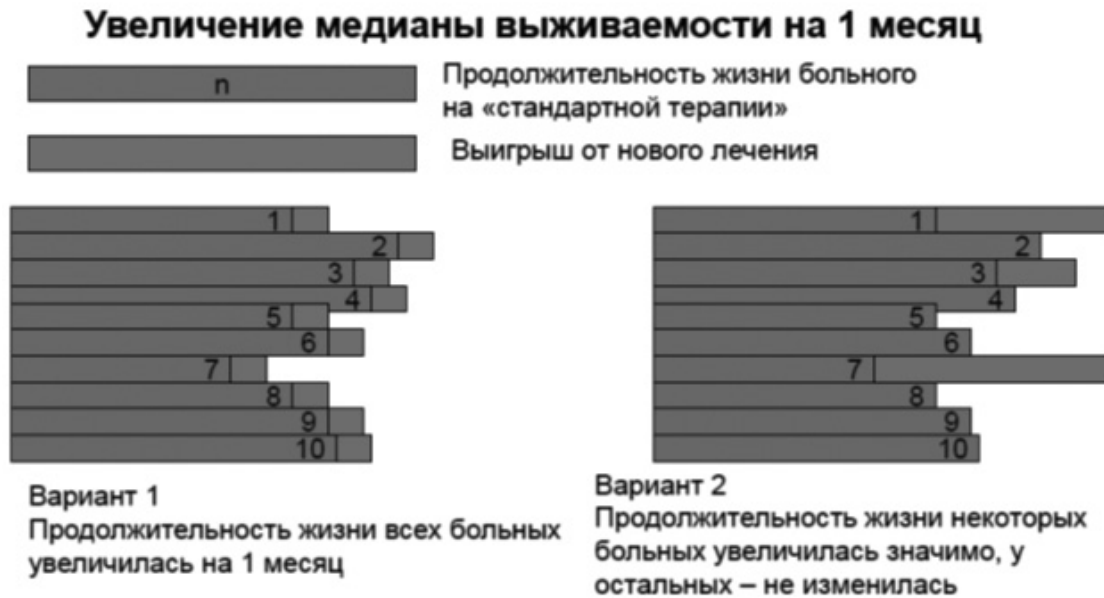
– нет.

Очевидно, что для регистрации препаратов и/или публикации результатов в престижном журнале, исследования должны строго соответствовать регуляторным нормам (GCP, GLP, GMP, всевозможным инструкциям по оптимизации и гармонизации исследований и т.д.). И эти нормы в большинстве случаев соблюдаются. Однако в большинстве своем они защищают потребителей (государство, страховые компании, пациентов и врачей) лишь от явной недобросовестности исследователя: подтасовок фактов и результатов, определенных видов статистических погрешностей и т.д., но при этом никоим образом не влияют на суть исследований.

Возможно, таблицу 1 и можно рассматривать как торжество доказательной медицины – ведь выигрыш в 11 дней медианы общей выживаемости от использования эрлотиниба при раке поджелудочной железы был доказан с применением прекрасно организованного двойного слепого исследования III фазы, включившего более 500 больных. Однако сколько бы ни было нулей после запятой у показателя « $p < 0,0...$ » это никоим образом не влияет на понимание того, что это катастрофически малый выигрыш от лечения, стоящего десятки и сотни тысяч долларов. Однако часто (как, например, произошло с тем же эрлотинибом при немелкоклеточном раке легкого) оказывается, что незначительный выигрыш связан не с тем, что это предел эффективности препарата, а с тем, что популяция больных, получивших терапию в рамках исследования, гораздо больше, чем популяция тех, кто от нее реально выигрывает (рис. 2). И основной причиной многочисленности больных в клинических исследованиях является не необходимость их высокой достоверности, а необходимость выявить весьма небольшое ожидаемое различие в результатах.

И эта ситуация сложилась уже достаточно давно. Так, например, согласно обобщенным результатам исследований, проводившимся в 1970-х – 1990-х годах, адъювантная терапия тамоксифеном при рецептор-позитивном раке молочной железы увеличивает 10-летнюю общую выживаемость с 69 до 77%, т.е. из 100 пролеченных больных 8 будут живы именно благодаря применению тамоксифена.[10] Но одновременно из этих цифр можно сделать и другой вывод – 92 из 100 женщин получают подобное лечение «впустую». Когда на «смену» тамоксифену в 1990-х пришли новые (более дорогостоящие) препараты – ингибиторы ароматазы, они вновь испытывались и внедрялись по аналогичному принципу и в той же популяции больных. Результат оказался ожидае-

Рисунок 2. Возможные объяснения небольшой прибавки в выживаемости.



мым, т.к. исследования изначально предусматривали поиск «малых различий в больших (точнее, очень больших) группах больных».[12, 13] Аналогичная ситуация наблюдалась и при внедрении многих других препаратов для лечения солидных опухолей.

Но может быть эта сложная многоступенчатая система клинических исследований и регистрации, многостраничные инструкции к препаратам и т.д. позволяют стандартизовать клиническую практику и избежать нецелевого назначения препаратов? Отнюдь! После блестяще организованных испытаний, направленных на то, чтобы полностью и однозначно определить показания к применению препаратов, они активно используются off-label или со всевозможными допущениями и отклонениями от инструкций, для разработки и одобрения которых и требовались все предшествующие испытания. Многотысячные исследования, стоившие, скорее всего, ни один миллиард долларов, посвященные исследованию новых антиангиогенных препаратов при раке почки (бевацизумаб, сорафениб, пазопаниб, сунитиниб, акситиниб), были проведены в популяции больных с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания по шкале MSKCC. Однако и в рутинной практике, и в рекомендациях признанных онкологических сообществ предусматривается их использование у пациентов, характеристики которых значимо отличаются от критериев отбора в регистрационные исследования. И с весьма спорными результатами: согласно исследованию Heng, et al [14] результаты применения этих пре-

паратов в популяции больных, отличных от участвовавших в клинических исследованиях, значимо уступали таковым, полученным в рамках исследований. Таким образом, препараты, на регистрационные испытания которых затрачены огромные средства (включенные в их стоимость), в итоге без всяких дополнительных формализованных исследований применяются в совсем другой популяции больных.

Так может быть существующая система позволяет подстраховать пациентов от непредвиденной токсичности нового лечения? Безусловно, существующая система репортирования побочных эффектов крайне надежна и предусматривает систематическое сообщение о любых нежелательных явлениях. К примеру, в одном из исследований уже зарегистрированного препарата за месяц было получено более 600 сообщений о серьезных нежелательных эффектах (SAE).[12] Однако согласно высказыванию Dr Greg Koski (бывшего директора US Office for Human Research Protection) современная система контроля безопасности в большей степени направлена на защиту от исков, чем на защиту пациентов от непредвиденной токсичности.[13] Хорошо видно несовершенство существующей системы клинических исследований в отношении заявленной цели «безопасность лечения» по постоянно появляющимся уже после регистрации препаратов «black box warning» (предупреждения о серьезных побочных эффектах) на их зарубежных инструкциях.

Однако наиболее негативным последствием работающей преимущественно на саму себя си-

стемы регистрации и клинических исследований является то, что ряд действительно важных и нужных идей не может быть реализован в связи с невозможностью пройти бюрократические барьеры. Даже в США многие небольшие исследовательские компании и академические институты не в состоянии преодолеть барьер административного регулирования. Согласования планируемого исследования может занять годы, после чего само исследование уже перестает представлять интерес.

Прекрасной иллюстрацией «результативности» современных клинических исследований может служить сопоставление зарубежных (Великобритания) инструкций к препаратам, содержащим одно и то же действующее вещество – доксорубин гидрохлорид, но в разных формах.[17] Список показаний, к «классическому» доксорубину гидрохлориду, зарегистрированному для применения в 1974 году, начинается со слов «возможными примерами применения являются», заканчивается словами «препарат часто используется в комбинации с другими цитостатиками», и содержит в качестве «примеров» применения 17 различных нозологий. Инструкция же к липосомальной форме доксорубина содержит предельно четкие показания, описывающие не только опухоли, при которых может применяться препарат, но и клинические ситуации в которых это возможно. Согласно инструкции препарат может применяться лишь при 4-х типах опухолей (в отличие от как минимум 13 для обычного доксорубина). Значит ли это, что липосомальная форма доксорубина менее эффективна и не может применяться при большинстве нозологий, при которых зарегистрирован «классический» доксорубин? Значит ли, что многократно больший по объему список возможных побочных эффектов липосомальной формы свидетельствует о ее большей токсичности? С нашей точки зрения современная система клинических исследований не дает ответы на эти вопросы, а лишь значительно ограничивает возможность использования новой формы препарата, имевшей «несчастье» появиться на 20 лет позже. То, что однозначно добавила существующая система клинических испытаний, так это стоимость препарата. Даже сразу после регистрации, когда доксорубин был столь же «революционен», как современные таргетные препараты, его стоимость составляла значительно меньше 100 долларов на цикл лечения. Терапия же липосомальной формой даже спустя 15 лет после регистрации составляет несколько тысяч долларов на цикл лечения. Могла бы липосомальная форма доксорубина использоваться

по тем же показаниям, что и исходный препарат, и, возможно, показать лучшие результаты (во всяком случае, в отношении кардиотоксичности)? Вполне возможно. Однако мы, скорее всего, никогда не узнаем ответа на этот вопрос, т.к. ее высокая цена, большую часть из которой составляет стоимость регистрационных исследований, делает абсолютно невыполнимым проведение дополнительных исследований, несущих уже научную, а не регуляторную задачу.

Клинические рекомендации, руководства, стандарты

Так может быть проблемы, возникающие на этапе клинических испытаний, исправляются на этапе осмысления экспертами, составляющими клинические рекомендации. К сожалению, и здесь формальный аспект продолжает доминировать над смыслом. Безусловно, с точки зрения доказательной медицины современные рекомендации выглядят безупречно – учитываются уровни доказательности исследований, степень консенсуса панели экспертов и т.д. Однако финальный документ чаще всего представляет собой дерево решений, состоящее из множества ветвей и имеющее огромное число «степеней свободы». Разумеется, наличие 20 вариантов адъювантных режимов лечения рака молочной железы дает возможность выбора. Однако это не имеет никакого отношения к индивидуализации лечения, т.к. в руководствах не предусмотрено такого же количества критериев для выбора индивидуализированного лечения из многочисленных доступных режимов. Ответы на вопрос как среди этого изобилия выбрать наилучший режим в рекомендациях и руководствах отсутствуют и посему остаются на усмотрение лечащего врача. В итоге «индивидуализация лечения», предусмотренная современными руководствами, сводится к предоставлению равных прав компаниям-производителям и появлению групп разнородно пролеченных пациентов, результат лечения которых не подлежит оценке и не позволяет получить ответы на клинически важные вопросы без генерации очередного дорогостоящего исследования.

Поиск новых мишеней и разработка новых противоопухолевых препаратов

Данная категория остается наиболее близкой к науке и творческому поиску, однако и ее реализация становится все более и более формальной.

Список потенциальных и валидированных мишеней для противоопухолевой терапии, для которых препараты воздействия уже находятся на разных стадиях предклинических и клинических

испытаний, огромен. RAF, RAS, IGFR, PDGFR, c-kit, PI3K, MEK, C-MET, mTOR, HDAC, mi-RNA, bcr-abl, EGFR, HER2, Akt, MYC, p53, Bcl, TGF, CCL5/RANTES, CDK, ALK, CD20, CD52, TS, TF, VEGF, VEGFR, NFKB – это далеко не полный перечень, и о каждом из его компонентов написаны десятки и сотни статей, сопоставимых по объему с этой. И в каждой из статей приведены предположения о том, почему воздействие на данную мишень должно привести к революционным изменениям лекарственной терапии. Часть из этих теоретических предпосылок подтверждена данными предклинических и клинических исследований разной степени зрелости. Казалось бы – вот он путь к быстрому совершенствованию лекарственного лечения опухолей.

Однако, несмотря на то, что с формальной точки зрения мы все дальше отходим от эмпирического поиска противоопухолевых препаратов в сторону направленного создания молекул, воздействующих на определенные пути жизнедеятельности опухолевой клетки, процесс разработки перестает быть эмпирическим лишь на этапе создания самой молекулы.

Вне зависимости от того каким образом был создан препарат, основным фактором определяющим его возможность показать не просто статистически значимый, а по настоящему клинически значимый эффект, является применение в популяции больных, опухоли которых к нему чувствительны. Для выявления выигрыша и регистрации препарата в таких популяциях не требуется проведения многотысячных дорогостоящих рандомизированных исследований. Выигрыш от использования иматиниба при хроническом миелоидном лейкозе и гастроинтестинальных стромальных опухолях, полностью транс-ретиноевой кислоты при остром промиелоцитарном лейкозе, цисплатина при герминогенных опухолях и кризотиниба при немелкоклеточном раке легкого столь значим, что был практически «виден на глаз». При всех описанных заболеваниях внедрение терапии привело к кардинальному изменению прогноза и достижению эффекта у подавляющего большинства больных.

В ряде случаев препарат применяется в популяции со значительной долей больных, опухоли которых несут мишень для терапии. При подобном развитии событий отмечалось значимое увеличение выживаемости (однако, не кардинальная смена прогноза). В большинстве случаев изначально подобные препараты испытывались в более широкой группе больных, которая по мере накопления данных несколько сужалась. Так препараты для эндокринотерапии рака молочной

железы изначально использовались «по диагнозу», исходя из предположения о зависимости от эстрогенов заболевания «в целом», и лишь потом область их применения была сужена до больных, опухоли которых несут рецепторы эстрогенов. Примерно на 40% были сужены показания к назначению моноклональных антител к EGFR при колоректальном раке, т.к. было показано, что они абсолютно неэффективны при мутации гена KRAS. Можно привести еще несколько подобных примеров, однако в большинстве случаев подобного «сужения» показаний все же не происходит, и мы продолжаем использовать препараты в широкой популяции (по диагнозу и стадии) с минимальным успехом, даже подозревая, что выигрыш от лечения получает лишь малая часть пролеченных больных, находящихся «на хвостах» кривых выживаемости.

К сожалению, выделению узкой целевой популяции препятствует явный конфликт интересов фармацевтических компаний (с одной стороны) и пациентов, врачей и финансирующих здравоохранение структур (с другой). Выделение подгрупп пациентов с предсказуемо высоким (или, наоборот, отсутствующим) ответом на определенный вид лечения, позволяет назначать (не назначать) препарат с наибольшим абсолютным выигрышем, однако значимо сокращает рынок продаж. Во многом именно этим, скорее всего, объясняется то, что многократно возросшие познания в области биологии опухолей, до настоящего времени не транслировались в столь же значимое увеличение числа факторов, предсказывающих эффективность или неэффективность лечения и позволяющих вести целенаправленный отбор больных на терапию. И, к сожалению, организации, контролирующие и регулирующие проведение клинических исследований, предпочитают оставаться «над схваткой» - контролируя и регулируя лишь формальную сторону процесса, но не его суть.

Фармакоэкономический анализ целесообразности терапии

С одной стороны, наличие фармакоэкономических барьеров сдерживает аппетиты фармацевтических компаний и позволяет выработать формализованные критерии для перераспределения затрат в сторону наиболее эффективных медицинских технологий. Отбор происходит по принципам военно-полевой медицины: сначала спасение легко-раненных ценой малых затрат, затем тяжелораненных ценой относительно малых затрат, затем – тяжелораненных, требующих высокотехнологичного и трудоемкого лечения. При разумном применении подобное перераспреде-

ление средств даст значимый эффект, т.к. проведение «урезанного» варианта лечения, но 100% больных, более целесообразно, чем проведение всего объема мероприятий, но лишь ограниченному кругу пациентов, в то время как остальным может не хватать ресурсов даже на минимальную терапию.

Однако необходимо понимать, что фармако-экономическому анализу подвергаются результаты исследований, дающие информацию об «усредненном» выигрыше на всю когорту больных. То есть те самые 1-2 месяца прибавки в выживаемости выявлены при анализе результатов лечения разнородных пациентов, объединенных лишь стадией и гистологическим типом опухоли. Что же потеряют больные, оказавшиеся в группе, требующей лечения, признанного экономически нецелесообразным? Казалось бы те самые 1 – 2 месяца выживаемости. Однако это верно лишь в весьма редкой ситуации, когда выигрыш равномерно распределен между всеми больными (рис. 2).

ВЫВОДЫ

Безусловно, клинические испытания нужны, так же как и формализованная система регистрации новых препаратов и методик. Однако, как и любой другой метод, применяемый в медицине, они должны использоваться разумно и вовремя приспосабливаться к изменяющимся реалиям. К сожалению, становится очевидным, что усилия регуляторов и многих специалистов в области доказательной медицины до настоящего времени направлены не на поиск новых методов, адекватных изменившейся ситуации, а на поиск способов «консервации» существующих подходов.

Как нам кажется, настает пора пересмотреть приоритеты при разработке, исследовании и внедрении новых препаратов для лечения злокачественных опухолей. Регуляторные нормы, конечно, представляют значительную часть этих процессов, однако они должны занять строго отведенное место и не оттеснять на второй план процесс научного поиска, направленного на совершенствование противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burris HAR, Moore MJ, Andersen J, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-2413
2. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial

of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-1966

3. Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab (bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:170s. Abstr. 4028
4. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:164s. Abstr. 4000
5. Miles, D., Chan, A., Romieu, et al. Final overall survival (OS) results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III AVADO study of bevacizumab (BV) plus docetaxel (D) compared with placebo (PL) plus D for the firstline treatment of locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research Suppl* 2009;69(24): Abstr. 41
6. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914–923
7. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15:924–934.
8. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:29-36
9. Meropol NJ, Schulman KA. Cost of cancer care: Issues and implications. *J Clin Oncol* 2007;25:180-186
10. Silverman E. Clinical Trial Costs Are Rising Rapidly. *PharmaBlog* 2011. URL:<http://www.pharmalot.com/2011/07/clinical-trial-costs-for-each-patient-rose-rapidly/>
11. Gabriel N. Hortobagyi. «Optimal Therapy for Primary and Metastatic Breast Cancer: Emerging Standards and New Approaches» San Antonio, Texas, December 13, 2001. URL: <http://www.medscape.org/viewprogram/1021>
12. J. Cuzick, I. Sestak, M. Baum et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncology* 2010; 11(12):1135–1141
13. Joerger M, Thürlimann B. Update of the BIG 1-98 Trial: where do we stand? *Breast* 2009;18,Suppl3:S78-82
14. Heng DY, Xie W, Regan M, M et al. A multicentered population-based analysis of outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) who do not meet eligibility criteria for clinical trials. *GUCS* 2012; abstr. 353.
15. David J. Stewart, Razelle Kurzrock. *Cancer: The Road to Amiens*. *J Clin Oncol* 2009;27(3):328-333
16. Koski G. Research ethics and oversight: Revolution, or just going around in circles? *The Monitor* 2007;21:55-57
17. URL:<http://www.medicines.org.uk/EMC/Default.aspx>