

Olli Tenhunen, Miia Turpeinen ja Pekka Kurki

## Kliinisen lääketutkimuksen uudet tutkimusasetelmat

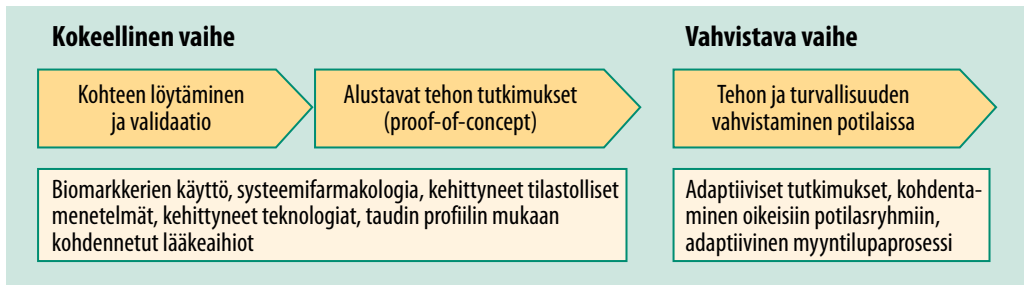
Uuden lääkkeen kliininen kehitys on tavanomaisesti nähty neljän vaiheen sarjana, jossa jokaisella vaiheella on omat tavoitteensa lääkkeen tehon ja turvallisuuden osoittamisessa. Yksilöllistyyvä lääketiede ja lääkkeiden vaikutusmekanismien muuttuminen muuttavat myös kliinisen lääketutkimuksen asetelmia. Kehitysvaiheiden rajat hämärtyvät, ja totunnaiset suuret kontrolloidut monikeskustutkimukset voivat osittain korvautua yksilöllisillä ja riskiperusteisillä lähestymistavoilla. Lääkkeiden käyttöaiheet kohdentuvat tarkemmin biologisista lähtökohdista, ja kohdelähtöinen kehitys voi ohjata kliinisen tutkimuksen asetelmia kaikissa kehitysvaiheissa. Myös rekisteritiedon ja mallinnusten hyödyntäminen kliinisessä lääketutkimuksessa yleistyy.

Uuden alkuperäislääkkeen teho ja turvallisuus osoitetaan aina kliinisissä lääketutkimuksissa. Sitä, millaisia nämä tutkimukset menetelmällisesti ovat, ei kuitenkaan ole välttämättä ennalta laissa tai ohjeistoissa määriteltä. Kliininen lääketutkimus on totunnaisesti voinut olla asetelmaltaan hyvin monenlainen ja vaihdella esimerkiksi pienestä yksihaaraisesta tai vaihtovuoroisesta tutkimuksesta tuhansia potilaita käsittävään satunnaisesti rinnakkaiseen tutkimukseen. Vakuuttavimpana tehon ja turvallisuuden osoittajana – kliinisen lääketutkimuksen kulmakivinä – on nähty juuri suuret, lumekontrolloidut monikeskustutkimukset. Toisaalta kliinisen lääketutkimuksen painopisteen siirtymistä näistä kohti yksilöllisempiä lähestymistapoja on ennustettu jo pitkään lääkkeiden vaikutusmekanismien muuttuessa ja siirryttäessä kohti yksilöllistä läkehoitoa.

### Vaiheiden rajat hämärtyvät

Lääkekehitys on vuosikymmenten ajan perustunut vaiheisiin. Ensimmäisessä vaiheessa tutkitaan lääkkeen turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa pienessä tutkimusjoukossa; toisessa

vaiheessa selvitetään turvallisuutta, alustavaa tehoa ja oikeaa annosta suuremmissa potilasaineistossa; kolmannessa tehdään tehon ja turvallisuuden varmistavat suuret kliiniset tutkimukset ja neljännessä myyntiluvan jälkeistä tehon ja turvallisuuden seuranta (1,2). Tätä teoreettista asetelmaa on todellisuudessa rikottu jo pitkään aikaa; eri vaiheet ovat käytännön lääkekehityksessä edenneet limittäin. Ensimmäisen vaiheen tutkimuksia on siirrytty monesti tekemään potilailla ja niissä etsitään jo alustavaa näyttöä tehosta, ja toisinaan lääkkeen myyntilupakin perustuu toisen vaiheen tutkimuksiin. Viime vuosina on nähty yhä enemmän eri vaiheiden suoraa yhdistämistä samaan tutkimukseen integroiduiksi vaiheen I/II- tai vaiheen II/III -tutkimuksiksi. Näissä on esimerkiksi ennalta määriteltä ensimmäisen ja toisen vaiheen osa ja ehdot, joilla seuraavan vaiheen osaan edetään. Tieteellisesti tarkastellen tällainen ei menetelmiltään välttämättä kovin suuresti eroa erillisistä varhaisen vaiheen tutkimuksista, mutta tutkimuksia käsitellään hallinnollisesti yhtenä kokonaisuutena, ja lähestymistapa saattaa sitenkin nopeuttaa kehitystyötä. Tulevaisuuden lääkekehitys jakautuu yhä enemmän vain kahteen osioon: kokeel-



**KUVA 1.** Tavanomainen neljään vaiheeseen perustuva kliininen lääkekehitys jakautunee tulevaisuudessa yhä useammin vain kahteen osioon: kokeelliseen tutkimusvaiheeseen ja vahvistavaan vaiheeseen.

liseen tutkimusvaiheeseen (exploratory phase) ja vahvistavaan tai varmistavaan tutkimukseen (confirmatory phase) (KUVA 1) (3). Edellisessä uudet joustavat tutkimusasetelmat yleistyvät, kun taas varmistavassa vaiheessa tavanomainen lumekontrolloitu, satunnaistettu rinnakkaisten ryhmien tutkimusasetelma pitää pintansa (4).

Jo neljä kymmenestä uudesta lääkkeestä on biologisia täsmälääkkeitä, bioteknologisesti valmistettuja terapeuttisia proteiineja ja tulevaisuudessa yhä useammin kehittyneiden terapioiden lääkkeitä, kuten soluterapia-, geeniterapia- ja kudosuokkaustuotteita (5). Tämä muutos tuo alkuvaiheen lääkekehitykseen uusia haasteita, koska totutut ei-kliiniset farmakologiset ja toksikologiset tutkimusmallit eivät ennusta riittävän hyvin lääkkeen vaikutuksia ihmisessä. Näin kävi esimerkiksi TGN-1412-vasta-ainelääkkeellä, joka aiheutti vakavan sytokiinioireyhtymän koehenkilöille. TGN-1412:n eläintutkimukset täyttivät silloiset minimivaatimukset eivätkä olleet osoittaneet toksisuutta, mutta niihin valittu eläinmalli oli väärä (6). Varhaisen vaiheen tutkimusasetelmia tulee näin ollen suunnitella kaavamaisen annoseskalaation ja kohorttien sijasta aiempaa enemmän kokonaisuuden, *in vitro* -tulosten ja erityisesti vaikutusmekanismin ja riskiperusteisen lähestymistavan kautta (7,8).

Aivan viimeaikainen kehitys on toisinaan johtanut vaiheiden lähes täydelliseen häviämiseen (9). Tällä tavoin rakennettuja kliinisiä lääketutkimuksia on kutsuttu saumattomiksi tutkimuksiksi (seamless trials). Tosiasiallisesti kyse on ensimmäisen vaiheen tutkimuksen suurentamisesta. Samaan tutkimukseen rekrytoidaan

laajennettuja kohortteja, ja muutaman kymmenen potilaan tutkimus voi kasvaa lopulta jopa tuhansia potilaita käsittäväksi. Malliesimerkkinä tällaisesta lääkkeen kehitysohjelmasta voidaan pitää uutta immunologista syöpälääkettä pembrolitsumabia (9). Epäilemättä tällainen tutkimusasetelma nopeuttaa lääkekehityksen kliinistä vaihetta oleellisesti, ja sitä voidaan perustella tilanteessa, jossa lääkkeestä näyttää olevan huomattavaa kliinistä hyötyä. Samalla on kuitenkin huomattava, että kehitys ei tapahdu kontrolloidussa asetelmassa, turvallisuusriskit kasvavat ja tutkimuksen ennalta tehty tilastollinen suunnittelu heikkenee (9).

## Adaptiiviset tutkimusasetelmat

Adaptiivisella tutkimusasetelmalla tarkoitetaan tilannetta, jossa tutkimussuunnitelma sisältää ennalta määritellyn mahdollisuuden muuttaa asetelman yhtä tai useampaa ominaisuutta välianalyysin tulosten perusteella. Muutettava ominaisuus voi esimerkiksi koskea tutkimuksen sisäänottokriteerejä, satunnaistamista, otoskokoa, lääkkeen annosta, lääkityksen kestoa, jonkin hoitohaaran keskeyttämistä tai tutkimuksen päätemuuttujia (10,11,12). Adaptiivisen tutkimusasetelman lähtökohdan tulisi olla ensisijaisesti tieteellinen eikä tutkimuksen käytännön toteutukseen perustuva. Adaptiivisen asetelman syinä olevat epävarmuustekijät täytyy pystyä perustelemaan, samoin kuin se, miksi näihin epävarmuustekijöihin ei ole tarkoituksenmukaista vastata erillisillä kokeellisen vaiheen kliinisillä tutkimuksilla. Käytännöllisestä näkökulmasta adaptiivinen tutkimusase-

**TAULUKKO.** Adaptiivisten tutkimusasetelmien etuja ja ongelmia kliinisessä lääketutkimuksessa.

Edut		Ongelmat	
Joustavuus	Mahdollisuus muuttaa tutkimusparametreja ennalta määritellysti, kertyvää tietoa hyödyntäen. Mahdollisuus useisiin tutkimushaaroihin.	Suunnittelu	Mallintaminen ja simulointi osana tutkimuksen suunnittelua, tutkimuksen suunnittelu aiempaa kalliimpaa. Tiedonkeruun tulee mahdollistaa ajantasainen tietojen käsittely välianalyysijä varten.
Tehokkuus, nopeus	Onnistumistodennäköisyys ja ennustettavuus suurenevat. Epäonnistuvat projektit pystytään lopettamaan aikaisin. Tutkimus nopeutuu, kustannukset alenevat.	Tilastollinen käsittely	Tyyppin I virheen hallinta. Hoitovaihtokäytön arviointi.
Hyödyt tutkittavalle	Todennäköisyys saada vaikuttava annos suurenee. Todennäköisyys saada toksinen tai tehoton annos pienenee. Lumehoidolle altistetaan harvempia tutkittavia.	Tulkinta	Ennakoimaton harha tai variaatio. Vastaako lopputulos alkuperäiseen kysymyksenasetteluun?
Otoskoko	Mahdollisuus muuttaa otoskokoa tutkimuksen edistymisen perusteella	Valvonta, myyntilupamenettely	Tapauskohtainen hyväksyntä, standardien ja harmonisaation puute. Liian suuret tai hallitsemattomat muutokset voivat kyseenalaistaa tutkimuksen luotettavuuden (esim. päämuuttujan tai päähypoteesin muuttaminen).

telma voi onnistuessaan johtaa resurssien tehokkaaseen käyttöön sekä informatiivisempaan ja nopeampaan lopputulokseen, kun mahdollisia virhearvioita voidaan korjata tutkimustulosten perusteella (11). Toisaalta adaptiivinen tutkimussuunnitelma mahdollistaa ikään kuin useampien vaihtoehtojen tutkimisen saman tutkimuksen sisällä esimerkiksi annoksen tai tutkimuspopulaation osalta.

Adaptiivisiin tutkimusasetelmiin sisältyy ilmeisiä metodologisia riskejä ja harhan mahdollisuuksia. Oleellista adaptiivisessa tutkimusasetelmassa on ennalta määrittely ja välianalyysin tulosten luotettavuus sekä huolellinen tilastotieteellinen suunnittelu. Harhainen tai väärin perustein tehty välianalyysi johtaa luonnollisesti koko tutkimuksen epäonnistumiseen. Tilastotieteellisestä näkökulmasta keskeisintä on tyyppin I virheen eli nollassa hypoteesin virheellisen hylkäämisen ja väärän positiivisen tuloksen riskin hallinta. On myös ilmeistä, että kovin monen seikan muuttaminen välianalyysin perusteella johtaa hallitsemattomaan asetelmaan. Menetelmällisesti kyseenalaisena pidetään edelleen esimerkiksi tutkimuksen en-

sisijaisen päätemuuttujan vaihtoa tai tilastollisen perusasetelman muuttamista esimerkiksi paremmuutta osoittavasta vertailukelpoisuudesta (non-inferiority) osoittavaan (11) (TAULUKKO).

## Kohdelähtöinen lääkekehitys

Erityisesti syöpälääkkeiden kohdalla viime vuosina on julkaistu niin sanottuja koritutkimuksia (basket trials), joissa samaan kliiniseen tutkimukseen otetaan potilaita esimerkiksi tietyn mutaation eikä kliinisen sairauden tai käyttöaiheen perusteella. Esimerkkinä tällaisesta on tutkimus, johon valittiin potilaat kasvaimessa esiintyvän BRAF-mutaation perusteella, ja lopullinen perusjoukko käsitti useita eri syöpätyyppejä paksusuolisyövästä multippleliin myeloomaan (13). Koritutkimuksen asetelma muuttaa perusteellisesti päätemuuttujan valintaa, ja tulosten analysointi on koritutkimuksessa vaikeaa. Valitun vastemuuttujan merkitys voi eri kliinisissä aiheissa olla lopulta aivan erilainen taustalla olevasta samasta mutaatiosta tai biologisesta taustatekijästä huolimatta, eikä tuloksia voi analysoida yhtenä perusjoukkona.

## Ydinasiat

- ▶ Lääkehoitojen aiempaa tarkempi kohdentuminen muuttaa kliinisen lääketutkimuksen asetelmia kohti yksilöllisempiä lähestymistapoja.
- ▶ Lääkkeen tehon ja turvallisuuden osoittamisessa hyödynnetään yhä enemmän integroituja tutkimuksia, adaptiivisia tutkimusasetelmia ja käytetään apuna mallinnusta ja rekisteritietoja.
- ▶ Uudet tutkimusasetelmat vaativat yhä huolellisempaa tutkimuksen suunnittelua.

Toistaiseksi tällaiset tutkimukset yksinään eivät olekaan vielä johtaneet Euroopassa uusiin myyntilupiin tai lääkkeen käyttöaiheiden laajentamiseen vaan enemmänkin soveltuneet uusien mahdollisten kohdeaiheiden tunnistamiseen. Tällaisten tutkimusasetelmien ajatellaan olevan otollisia myös biopankkien hyödyntämisen kannalta (Carpen ja Helander tässä numerossa).

Koritutkimukset ovat periaatteessa osa laajempaa ilmiötä, jossa koko lääkekehitys lähtee kohdemolekyylin tunnistamisesta kohdesairauden tai käyttöaiheen sijaan. Tällaisessa kehitysohjelmassa varsinkin varhaisen vaiheen tutkimusasetelmaa ohjaa tehon ja turvallisuuden osoittamisen lisäksi myös tavoite kohdemolekyylin ja sen merkityksen lisäarakterisoimiseen kohdepopulaatiossa ja -sairaudessa. Samalla kohdekudoksissa ja molekyyileissä tapahtuvista biologisista muutoksista tulee tärkeitä kokeellisia, kliinisiä päätemuuttujia tukevia tehon mittareita. Kohdemolekyyliin perustuva kliininen lääkekehitys tarjoaa myös mahdollisuuden lääkkeen mukana syntyvien rinnakkaisien diagnostisen menetelmien kehittämiseen (companion diagnostics), joilla voi olla myös oma vaikutuksena tutkimusasetelmaan valintaan. Ideaalitulanteessa kliininen tutkimus auttaa validoimaan samalla biomerkkiaineen ennustavuuden ja sen testausmenetelmän.

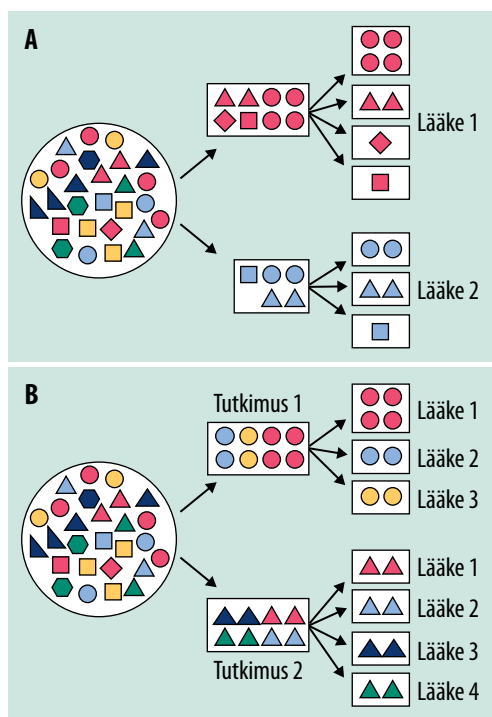
Lääkemolekyylin ominaisuudet eivät yksinään toki määrittele ennalta kliinisen lääketut-

kimuksen asetelmaa, mutta lääkkeen biologisen rakenteen monimutkaistuessa usein myös farmakologinen mekanismi muuttuu monitahoisemmaksi tavanomaisesta reseptori-vaste-tyyppisestä mekanismista. Monoklonaalisia vasta-aineita pidetään usein esimerkkinä kohdennetusta lääkähoidosta, ja näin antigeenitasolla onkin. Silti niillä voi olla esimerkiksi immunologisten mekanismien kautta hyvin monia farmakodynaamisia vaikutuksia. Yhä vaikeammaksi kohteiden ja tarkan mekanismin määrittely käy esimerkiksi solu- ja geeniterapia-tuotteiden kohdalla. Saattaa siis olla, että kohdelähtöisen lääkekehityksen ideaalinen asetelma yhdestä diagnostisesta tai prediktivisistä testistä ja yhdestä vaikutusmekanismista toteutuu tulevaisuuden lääkkeiden kohdalla yhä harvemmin.

Eräänlainen kohdelähtöisen lääkekehityksen sivujuonne ovat myös tutkimukset, joissa voidaan tutkia useita lääkeaineita rinnakkaisissa, riippumattomissa tietyn biomerkkiaineen määrittämissä kohorteissa saman tutkimusprotokollan alaisuudessa (master protocol tai umbrella trials). Asetelma mahdollistaa tavallaan hyvin monen rinnakkaisen hoitohaaran tutkimisen saman kliinisen käyttöaiheen sisällä – esimerkkinä tutkimus, jossa tutkitaan ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan kohdennettuja lääkkeitä eri mutaatioiden määrittämissä kohorteissa (KUVA 2) (14).

## Rekisterien hyödyntäminen kliinisessä lääketutkimuksessa

Tarve saada lääkkeiden tehoa ja turvallisuutta koskevaa tietoa kliinisten lääketutkimusten ulkopuolelta kasvaa sekä terveydenhuollossa että viranomaisten ja lääkekehittäjien tahoilla. Terveydenhuollon rekisterit kehittyvät ja laajenevat jatkuvasti, mutta niiden sisältämien tietojen ja varsinkin eri rekistereistä saatavien tietojen yhdistämisen hyödyntäminen on vaikeaa. Rekisteritieto antaa mahdollisuuden täydentää niitä ilmeisiä rajoitteita, joita tarkkaan kontrolloiduilla kliinisillä lääketutkimuksilla on verrattuna todelliseen kliiniseen käyttöön laajassa potilasjoukossa. Toisinaan syntyy tilanteita, joissa rekisteritiedolla voidaan myös suoraan



**KUVA 2.** Esimerkki kohdelähtöisen lääketutkimuksen periaatteista. **A)** genotyyppiohjattu koritutkimus, jossa voidaan tutkia lääkkeen vaikutuksia eri kasvaintyypeissä (symboli), jotka omaavat tietyn mutaation (väri) ja **B)** sateenvarjotutkimus, jossa voidaan verrata lääkkeiden vaikutusta kasvaimissa, joissa on sama histologia, mutta eri genotyyppi.

täydentää kliinistä tutkimusta. Kaikkein lupaavimmille lääkkeille suunnitellaan kehityspolkuja, jossa hyödynnetään rekistereitä kliinisten lääketutkimusten ohella, jotta lääke saataisiin nopeasti käyttöön (15). Etenevää, satunnaisesti tutkimusta voidaan esimerkiksi täydentää lisäanalyysillä, jossa hoitoryhmän vertailu tehdään rekisteristä haettuihin kaltaistettuihin verrokkipotilaisiin. Joskus tehdään myös lisäanalyyssejä, joissa verrokkiryhmän tulokset yhdistetään historialliseen rekisteritietoon. Lääkkeen myyntiluvan kannalta tällaiset tulokset on nähtävä kuitenkin ensisijaisesti tukevana lisätietona, eivätkä ne toistaiseksi korvaa rinnakkaisen, todellisen verrokkiryhmän asemaa. Useissa käyttöaiheissa ei myöskään toistaiseksi ole löydettävissä riittävän yhteensopivia, kattavia ja edustavia rekistereitä.

Toinen tapa rekisteritiedon hyödyntämiseen on sen etenevä kerääminen erityisesti lääkkeen myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Tällä voi-

daan toisinaan merkittävästikin vähentää esimerkiksi lääkkeen turvallisuusprofiiliin liittyviä epävarmuustekijöitä, ja rekisteritiedon kerääminen voidaan asettaa lääkkeen myyntiluvan ehdoksi (16). Viime vuosina on myös keskusteltu rekistereiden käytöstä riskinjakomalleissa, joilla hintaviranomaiset ja lääketeollisuus voisivat aikaistaa lääkkeen pääsyä markkinoille.

## Mallinnus muuttaa farmakokineettisiä tutkimuksia

Lääkekehitys ei tapahdu irrallaan muun teknologian kehityksestä. Erilaisia informaatioteknologiaan perustuvia mallinnuksia on hyödynnetty jo pitkään uusien lääkkeiden varhaisessa ei-kliinisessä kehityksessä ja esimerkiksi lääkeaine-yhteisvaikutusten ennustamisessa. Mallinnusten hyödyntäminen näyttää laajenevan vähitellen myös lääketutkimuksen kliiniseen vaiheeseen. Mallinnuksella voidaan esimerkiksi

testata erilaisia kliinisen tutkimuksen toimintasuunnitelmia ennen tutkimuksen aloittamista tai mallintaa taudin etenemistä (17).

Lääkkeen farmakokinetiikka on tutkittava huolellisesti osana kliinistä kehitysohjelmaa. Tämä voi merkitä esimerkiksi lukuisia kohdentettuja ensimmäisen vaiheen farmakokineettisiä tutkimuksia terveillä vapaaehtoisilla potilaissa ja erityisryhmissä. Populaatiofarmakokineettiset mallinnukset voivat osaltaan vähentää näiden tarvetta ja tuoda merkittävää lisätietoa ala- ja erityisryhmiä koskien.

### Lopuksi

Yksilöllistytävä lääketiede ja kehittyvä molekyyli diagnostiikka kohdentavat lääkehoitoja aiempaa tarkemmin. Kliininen lääketutkimus määrittelee lääkkeen käyttöaiheen. Näin ollen kliinisen lääketutkimuksen asetelmien on kyettävä vastaamaan tähän vaatimukseen. Tavanomainen tuhansia potilaita käsittävä kolmannen vaiheen monikeskustutkimus on usein erittäin luotettava näyttö suuren kansantaudin hoitoon käytettävän lääkkeen tehosta ja tur-

vallisuudesta mutta soveltuu huonosti osoittamaan harvinaisen perinnöllisen sairauden lääkkeen hyöty- tai haittasuhdetta. On hyvä myös huomata, että tehon, hyödyn ja turvallisuuden mittarit muuttuvat sairauksien hoidon, potilaiden ja heidän odotustensa muuttuessa. Niin sanottujen kovien, esimerkiksi elossaoloa mittaavien päätemuuttujien rinnalle on tuotu potilaiden elämänlaatua koskevia päätemuuttujia, jotka vaativat kliinisessä tutkimuksessa toisenlaista tarkastelua. Kliinisen tutkimuksen perusasetelmaa ei voi koskaan valita irrallaan hyödyn, tehon ja turvallisuuden mittareista ja arvostuksista.

Kahden vuosikymmenen takainen kliinisten lääketutkimusten kansainvälinen ohjeisto määrittelee lääkekehityksen ytimen lyhyesti: oleellisinta on kysyä tärkeitä kysymyksiä ja vastata niihin asianmukaisilla kliinisillä lääketutkimuksilla. Tätä perusperiaatetta lääketutkimusten uudet asetelmat eivät muuta (1). Ne lisäävät erilaisia vaihtoehtoja lääkkeen tehon ja turvallisuuden osoittamiseen, mutta toisaalta korostavat myös ennalta tapahtuvan huolellisen tieteellisen suunnittelun merkitystä. ■

**OLLI TENHUNEN, LT, syöpätautien erikoislääkäri**  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus FIMEA ja  
OYS, syöpätautien ja hematologian vastuualue

**MIIA TURPEINEN, LT, dosentti, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri**  
OYS, yhtymähallinto ja  
Oulun yliopisto, biolääketieteen tutkimusyksikkö

**PEKKA KURKI, LKT, dosentti, sisätautien ja reumatologian erikoislääkäri**  
Helsingin yliopisto

#### SIDONNAISUDET

Olli Tenhunen: Ei sidonnaisuuksia

Miia Turpeinen: Asiantuntijapalkkio (PPSHP, Valvira)

Pekka Kurki: Asiantuntijapalkkio (Fimea), palkkio artikkelin käsikirjoituksesta (Fimea)

#### SUMMARY

##### New study designs in clinical drug development

Clinical development of a novel drug has traditionally been seen as a series of four phases, each having its own objectives in establishing the efficacy and safety of the drug. Increasingly individualized medicine and the changing mechanisms of drug action are also changing the designs of clinical drug testing. The borders of development phases become blurred and the traditional large, controlled multicenter studies may in part be replaced by individual and risk-based approaches. The indications for drugs are more precisely targeted from biological starting points, and a target-oriented development may guide the designs of clinical testing at all stages of development. Utilization of data from registries along with modeling will become more common in clinical drug testing.

## KIRJALLISUUTTA

1. ICH Topic E 8: General considerations for clinical trials. CPMP/ICH/291/95. European Medicines Agency 1998. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
2. Happonen P, Saano V. Uuden lääkkeen tehon ja turvallisuuden osoittaminen on monivaiheista ja kestää kauan. *Duodecim* 2006;122:953–60.
3. Orloff J, Douglas F, Pinheiro J, ym. The future of drug development: advancing clinical trial design. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:949–57.
4. Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/83/EY, annettu 6. päivänä marraskuuta 2001, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä. EYVL L311 2001;44:67.
5. EMA annual report 2015. European Medicines Agency 2016. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
6. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, ym. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med* 2006;355:1018–28.
7. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. EMEA/CHMP/SWP/28367/07. European Medicines Agency 2007. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
8. Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products. EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006. European Medicines Agency 2008. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
9. Mullard A. Reining in the supersized phase I cancer trial. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:371–3.
10. Guidance for industry: adaptive design clinical trials for drugs and biologics. Food and Drug Administration 2010. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
11. Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design. CHMP/EWP/2459/02. European Medicines Agency 2007. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
12. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive designs for clinical trials. *N Engl J Med* 2016;375:65–74.
13. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, ym. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015;373:726–36.
14. Zardavas D, Piccart-Gebhart M. Clinical trials of precision medicine through molecular profiling: focus on breast cancer. Kirjassa: Dizon DS, toim. ASCO 2015 educational book. Alexandria: American Society of Clinical Oncology 2015, e183–90. <http://meetinglibrary.asco.org/EdBook>.
15. Initiative for patient registries: strategy and pilot phase. EMA/176050/2014. European Medicines Agency 2015. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
16. Pilot project on adaptive licensing. EMA/254350/2012. European Medicines Agency 2014. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
17. Dorsey ER, Venuto C, Venkataraman V, ym. Novel methods and technologies for 21st-century clinical trials: a review. *JAMA Neurol* 2015;72:582–8.