

Kalle Mattila, Kirsi Penttilä ja Pia Vihinen

Tutkijalähtöinen kliininen lääketutkimus syöpäpotilailla – miten pystytän ja hoidan

Kliinisen lääketutkimuksen tavoitteena on löytää potilaille nykyistä parempi hoito. Tutkijalähtöisen tutkimuksen idea syntyy usein kliinisestä ongelmasta, joka ei välttämättä ole kaupallisesti tarpeeksi mielenkiintoinen tutkittavaksi. Tutkijalähtöisiä lääketutkimuksia tarvitaan lääkekehityksessä tutkimusten ulkopuolelle jäävien potilasryhmien hoidon kehittämiseen. Kliininen lääketutkimus suoritetaan hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteiden mukaisesti. Tutkimusta varten tarvitaan yksityiskohtainen tutkimussuunnitelma, eettisen toimikunnan puoltava lausunto ja valvojan viranomaisen myöntämä tutkimuslupa. Tutkimukseen osallistumisen edellytyksenä on tutkittavan allekirjoittama tietoon perustuva suostumus, ja tärkeintä on tutkittavien etu ja terveys. Tutkimuksessa suoritettavat toimet kirjataan tarkasti lähdeaineistoon ja tietojenkeruulomakkeeseen. Tutkimustulokset raportoidaan vertaisarvioituissa tieteellisissä julkaisuissa. Kansallisten ja kansainvälisten tutkijaverkostojen avulla voidaan toteuttaa tutkijalähtöisiä tutkimushankkeita ja edistää potilaiden pääsyä kliinisiin lääketutkimuksiin.

Tutkijalähtöisen kliinisen lääketutkimuksen toimeenpanijana eli sponsorina on akateeminen tutkija tai yleensä tutkijaryhmä. Tutkijalähtöisen tutkimuksen tutkimussuunnitelma kannattaa tehdä yhdessä hyvän kliinisen tutkimustavan osaavan ja sitoutuneen tutkijaryhmän kanssa. Kaikki kansainväliset kliiniset lääketutkimukset rekisteröidään, joten on hyvä tarkistaa tietokannoista (muun muassa www.clinicaltrials.gov), onko samanlainen tutkimus jo tekeillä muualla ja olisiko yhteistyö tämän ryhmän kanssa mahdollista. Kliinisellä lääketutkimuksella on useita vaiheita (I, II, III ja IV), ja adaptiivisia tutkimusasetelmia kuten kori- ja sateenvarjotutkimukset on kehitetty (1,2). Tutkijalähtöiset lääketutkimukset ovat usein toisen vaiheen tutkimuksia.

Tutkijalähtöisen kliinisen lääketutkimuksen suunnitteluvaihe

Kliinisessä lääketutkimuksessa tutkijat asettavat hypoteesin, esimerkiksi ”uusi hoito lisää elinai-

kaa kolmella kuukaudella”, jota testataan tutkimuspotilailla. Verrokkiryhmän potilaat voivat saada nykyistä käypää hoitoa tai lumelääkettä. Yksihaaraisissa, lähinnä hoidon turvallisuutta testaavissa tutkimuksissa saatetaan verrata hoidon tehoa aiemmissa tutkimuksissa saavutettuihin historiallisiin tuloksiin. Tieteellisten tutkimustulosten heikosta toistettavuudesta ja tutkimusten virhelähteistä käydään aiheellisesti vilkasta keskustelua (3–5).

Koska tilastollisten menetelmien perusteita ja soveltamista opetetaan lääkäreille vain vähän, on tärkeää, että tutkimusryhmässä on mukana tilastollisten menetelmien käyttöön koulutettu henkilö, joka osallistuu tulosten analysoinnin lisäksi tutkimuksen suunnitteluun alusta lähtien. Tutkimuksen alussa tilastikko tekee voimalaskelman tutkimukseen tarvittavasta otoskoosta (kuinka monta potilasta tarvitaan hoito- ja verrokkiryhmään). Hänen näkemystään kannattaa hyödyntää myös tutkimuksessa käytettävän tietojenkeruulomakkeen (case report form, CRF) suunnittelussa, jotta tutkittavista saadaan kerät-

TAULUKKO 1. Esimerkki tutkijakansion sisällöstä.

Tutkimuksen nimi
Päättäjän ja tutkimuskeskusten yhteystiedot
Allekirjoitettu tutkimussuunnitelma ja mahdolliset lisäykset tutkimussuunnitelmaan
Tutkimuksen sopimusasiakirjat (sisältäen mm.)
Eettisen toimikunnan puoltava lausunto (Tukija)
Fimean lausunto
Tutkimuksen tiedote ja suostumusasiakirja
Tutkimuskeskuksen henkilökunta
Tutkimushenkilökunnan allekirjoitetut CV:t ja GCP-koulutustodistukset
Tutkimushenkilökunnan tehtäväloki allekirjoitettuna
Tutkimuspotilaat
Tutkimukseen suunnitellut potilaat
Tutkimukseen otetut potilaat
Allekirjoitetut suostumusasiakirjat
Tutkimusvalmisteen tiedot (sisältäen mm.)
Tutkimusvalmisteen kuvaus, käsittely ja annokset
Tutkimusvalmisteen ja -materiaalien toimitus
Lääkeloki ja säilytyslämpötilaloki
Tiedot satunnaistuksesta ja sen purkamisesta
Laboratorio- ja tekniset tiedot
Turvallisuustiedot
Vakavan haittavaikutuksen ja odottamattoman vakavan haittavaikutuksen epäilyn raportointikaavake ja ohjeet
Ohjeet haittavaikutusten varalle
Monitorointi
Monitorointisuunnitelma ja raportit
Lähdeaineisto
Tietojenkeruulomakkeen malli ja täytetyt tietojenkeruulomakkeet
Tutkimuksen väli- ja loppuraportit
Tutkimukseen liittyvä kirjeenvaihto ja kokousmuistiot

GCP = hyvä kliininen tutkimustapa (good clinical practice)

tyä kattavasti tarvittavat tiedot ennalta suunniteltuja tilastollisia analyysejä varten.

Vaikka lääkärin osaamisen ydinaluetta on kliinisesti merkityksellisen tutkimusaiheen valinta ja tutkimuksen tulosten kliinisen merkittävyyden arviointi, on lääkäreiden hyvä tuntee tilastollisten menetelmien perusteet ja tutkimusasetelmiin liittyvät rajoitteet. Omia tietojaa tilastollisista menetelmistä voi täydentää biostatistiikan oppikirjojen lisäksi esimerkiksi Tilastokunto-blogista (6).

Tutkimussuunnitelman pohjalta tutkimusryhmän jäsenet arvioivat, onko tutkimuksen tavoite kliinisesti mielekäs, ovatko tutkimus-

suunnitelman mukaiset toimet (esimerkiksi näytteenotto, kuvantaminen, hoito, seuranta) toteutettavissa ja saadaanko tutkittavat potilaat rekrytoitua tavoiteajassa. Tutkimushanke voi onnistua yhdenkin klinikan tai sairaalan tutkijajoukon kesken. Suomessa pienen väestön ja suurien etäisyyksien vuoksi tutkimukseen soveltuvia potilaita saattaa olla vaikea löytää yleisimpiäkin syöpäsairauksia kuten rinta- ja eturauhassyöpää sairastavien potilaiden joukosta. Jos tutkijoita on useammassa eri tutkimuskeskuksessa, saadaan tutkimukseen todennäköisemmin rekrytoitua riittävä määrä potilaita nopeammassa ajassa. Kansallisissa ja kansainvälisissä tutkijaryhmissä on arvokasta kokemusta aiempien tutkimushankkeiden toteuttamisesta. Onnistuneet aiemmat tutkimushankkeet ja tutkimusryhmän säännölliset kokoukset motivoivat tutkijoita viemään loppuun yhteiset tutkimushankkeet.

Tutkijalähtöisen kliinisen lääketutkimuksen pystyttäminen

Kliininen lääketutkimus suoritetaan hyvän kliinisen tutkimustavan (good clinical practice, GCP) ja Helsingin julistuksen periaatteiden mukaisesti (7,8). Tärkeintä on tutkittavien etu ja terveys. Tutkimusta varten tarvitaan sitoutunut, GCP-koulutettu henkilökunta, toimiva infrastruktuuri ja riittävä rahoitus.

Aluksi tutkijat laativat hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteiden mukaisesti tutkimussuunnitelman, jossa kuvataan tutkimusasetelma, tavoitteet, suoritustapa ja tutkimukseen liittyvät eettiset kysymykset. Tutkimussuunnitelmassa määritellään tarkasti potilaat, jotka soveltuvat tutkimukseen (täyttävät kaikki hyväksymiskriteerit, inclusion criteria) tai jotka eivät sovellu tutkimukseen (täyttävät yhdenkin hylkäämiskriteerin, exclusion criteria). Tutkimusasetelman (trial design) havainnollistamiseen käytetään usein vuokaavioita ja tutkimuksen kulkua sekä tutkimuksessa tehtäviä toimia (esimerkiksi näytteenotto, tutkimuskäynnillä mitattavat asiat, hoitovasteen arviointi kuvantamistutkimuksin, seuranta) havainnollistavat taulukot (study schedule of activities) helpottavat tutkimushenkilökunnan työtä. Kliinisen lääketutkimuksen tutkimussuunnitelman sisäl-

tövaatimukset on määritelty Euroopan lääkeviraston (EMA) ICH GCP -ohjeistuksessa (9).

Tutkimussuunnitelmassa määritellään tutkimuksen aikana otettavat näytteet, kuvantamiset ja mittaukset, joihin sisältyy peruselintoimintojen lisäksi myös tutkittavien elämänlaatu. Elämänlaadun mittaamiseen käytetään validoituja kyselyitä. EORTC:n (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) elämänlaatukselyitä voidaan käyttää akateemisessa tutkimuksessa maksutta käyttäjäsopimuksen ehtojen mukaisesti.

Kliiniseen lääketutkimukseen osallistumisen edellytyksenä on tutkittavan antama tietoon perustuva suostumus (informed consent). Tutkimuksesta laaditaan tutkittaville annettava tiedote ja suostumusasiakirja. Tutkimuksessa kerättävät tiedot kirjataan huolellisesti lähdeaineistoon sekä tietojenkeruulomakkeelle (CRF) ja tutkimuksessa kerätyn tiedon paikansapitävyys tarkistetaan lähdeaineistosta (monitorointi). Tutkimuksen monitorointi on hyvä suunnitella ja sopia valmiiksi jo ennen tutkimuksen aloittamista, ja siihen tulee varata määrärahaa. Yliopistollisissa keskussairaaloissa tutkimustoimistot tarjoavat monitorointipalveluja tutkijalähtöisiin tutkimuksiin.

Ennen tutkimuksen aloittamista on hyvä koota tutkijakansion sisällysluettelo, ja kansiin kerätään tutkimuksen aikana kaikki tutkimukseen liittyvät asiakirjat (**TAULUKOT 1 ja 2**).

Tutkimushankkeen luvat ja hallinnointi

Kliinisiä lääketutkimuksia sääntelevät EU:n lääketutkimusasetus sekä laki kliinisestä lääketutkimuksesta (10,11). EU:n lääketutkimusasetuksessa määritellään erikseen kliininen tutkimus ja kliininen lääketutkimus (**TAULUKKO 3**).

Tutkimushankkeen tutkimussopimukset ja rahoitus hallinnoidaan sen yliopiston tai sairaanhoitopiirin kautta, jossa vastuullinen tutkija (principal investigator) on työssä. Sairanhoitopiireillä on tutkimustoimistot (esimerkiksi Turun kliininen tutkimuskeskus), joiden verkkosivuilta löytyy tutkijalle tarpeellisia tietoja ja jotka palvelevat tutkijoita tutkimushankkeen lupa-asioissa, hallinnoinnissa

TAULUKKO 2. Ennen tutkimuksen aloitusta tarvittavat asiakirjat, jotka kerätään tutkijakansioon.

Allekirjoitettu tutkimussuunnitelma
Eettisen toimikunnan puoltava lausunto (Tukija, jos kliininen lääketutkimus)
Fimean hyväksyntä (kliininen lääketutkimus tai kliininen laite- tai tarviketutkimus)
Oman organisaation tutkimuslupa
Allekirjoitetut sopimukset (kuten tarvittavat sopimukset sairaala-apteekin, laboratorion, patologian laitoksen tai biopankin ja kuvantamiskeskuksen kanssa) ja vakuutusodistus
Tutkijan tietopaketti (jos kyseessä on kliininen lääke- tai laitetutkimus valmisteella, laitteella tai tarvikkeella, jolla ei ole vielä Suomessa myyntilupaa)
Tutkittavan tiedote ja suostumusasiakirja
Tietojenkeruulomakkeet

sekä tarjoavat tutkimuslääkärin palveluita ja biostatistista neuvontaa.

Tutkijalähtöisen kliinisen lääketutkimuksen tutkimuslupaa varten tehdään ilmoitus Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus (Fimea) ja tarvitaan valtakunnallisen lääketieteellisen tutkimuseettisen toimikunnan (Tuki-

TAULUKKO 3. Kliinisen tutkimuksen ja kliinisen lääketutkimuksen määritelmät EU:n lääketutkimusasetuksen mukaan (10).

Kliinisellä tutkimuksella tarkoitetaan ihmiseen kohdistuvaa tutkimusta, jonka tarkoituksena on

- osoittaa tai varmistaa yhden tai useamman lääkkeen kliiniset, farmakologiset tai muut farmakodynaamiset vaikutukset,
- selvittää yhden tai useamman lääkkeen haittavaikutukset
- tai tutkia yhden tai useamman lääkkeen imeytymistä, jakautumista, aineenvaihduntaa ja erittymistä tavoitteena varmistaa näiden lääkkeiden turvallisuus tai teho.

Kliinisellä lääketutkimuksella tarkoitetaan tutkimusta, jossa

- tutkittavalle määrätään etukäteen erityinen hoito-ohjelma, joka poikkeaa asianomaisen jäsenvaltion tavanomaisesta lääketieteellisestä käytännöstä,
- tehdään päätös tutkimuslääkkeiden määräämisestä yhdessä tutkittavan kliiniseen tutkimukseen mukaan ottamista koskevan päätöksen kanssa
- tai tutkittaviin sovelletaan tavanomaisen lääketieteellisen käytännön lisäksi ylimääräisiä diagnostisia tai seurantamenetelmiä.

Non-interventiotutkimuksella tarkoitetaan tutkimusta, joka täyttää kliinisen tutkimuksen määritelmän, mutta ei kliinisen lääketutkimuksen määritelmää.

ja) puoltava lausunto sekä oman organisaation tutkimuslupa. Kliinisestä lääketutkimuksesta tehtävän ilmoitukseen sisältövaatimukset ja kliinisen lääketutkimuksen valvonta on kuvattu Fimean verkkosivuilla (12). Non-interventio-tutkimuksen (kliininen tutkimus, joka ei täytä kliinisen lääketutkimuksen määritelmää) suorittamiseen ei pyydetä Fimean lupaa. EU:n lainsäädäntöä on uudistettu: kliinisten tutkimusten hakemusten käsittely on voinut 31.1.2022 lähtien tapahtua EMA:n ylläpitämässä Clinical Trials Information System (CTIS) -portaalissa, ja 31.1.2023 alkaen kaikki uudet kliinisten lääketutkimusten hakemukset tulee jättää CTIS-järjestelmässä (13).

Tutkijan verkkosivuilla on kuvattu eettisen toimikunnan kokousaikataulu, lausunnon hakemuksen edellytykset sekä ohjeet, jotka sisältävät muun muassa asiakirjamallit tutkittavalle annettavasta tiedotteesta ja suostumusasiakirjasta, kliinisen lääketutkimuksen lausuntohakemuksesta, kliinisen lääketutkimuksen merkittävän muutoksen lausuntohakemuksesta sekä kliinisen lääketutkimuksen päättymisilmoituksesta. Kliinisissä lääketutkimuksissa hoidettavien potilaiden vakuutusturvan vähimmäisvaatimuksena on lääkevahinko- ja potilasvakuutus.

WHO:n ja lääketieteellisten aikakauslehtien päätoimittajien järjestön (ICMJE) sopimuksen mukaisesti tutkijalähtöiset tutkimushankkeet on rekisteröitävä julkiseen tutkimusrekisteriin (muun muassa www.clinicaltrials.gov) ennen ensimmäisen tutkittavan rekrytoimista.

Potilaan rekrytointi ja hoito kliinisessä lääketutkimuksessa

Kliiniseen lääketutkimukseen osallistuvalla potilaalta pyydetään aina ensin tietoon perustuva suostumus. Potilaalle kerrotaan vastaanotolla suullisesti tutkimuksen tavoitteista, kulusta, mahdollisista hyödyistä ja haitoista sekä annetaan kirjallinen tiedote ja suostumusasiakirja mukaan luettavaksi. Erillisellä vastaanottokäynnillä vastataan potilaalle heränneisiin kysymyksiin. Jos potilas on tämän jälkeen halukas osallistumaan tutkimukseen, hän allekirjoittaa omakätisesti suostumusasiakirjan, jonka tutkijalääkäri vastaanottaa ja allekirjoittaa omasta

puolestaan. Suostumusasiakirja arkistoidaan lähdeaineistoon, ja potilas saa kopion tiedotteesta ja suostumusasiakirjasta mukaansa. Suostumusasiakirjassa on potilasta varten tutkijan ja tutkimushoitajan yhteystiedot. Potilas voi peruuttaa osallistumisensa tutkimukseen milloin tahansa syytä ilmoittamatta ilman, että se vaikuttaa hänen myöhempään hoitoonsa.

Tietoisen suostumuksen allekirjoittamisen jälkeen potilaalle voidaan tehdä tutkimukseen kuuluvat alkutoimenpiteet (verikokeet, kuvantamiset, kasvainnäytteiden analysointi) ja arvioida, täyttääkö potilas hyväksymiskriteerit. Mikäli potilas soveltuu tutkimukseen, hänelle järjestetään hoito ja seuranta tutkimussuunnitelman mukaisesti. Kaikki tutkimuksessa tehdyt toimet kirjataan lähdeaineistoon (sairauskertomus) ja tietojenkeruulomakkeeseen.

Tutkimuksen aikana ilmaantuvat haittavaikutukset luokitellaan CTCAE-kriteerien mukaisesti (kirjoitushetkellä versio 5) (14). Haittatapahtuman syysuhde tutkimushoittoon arvioidaan sekä kirjataan lähdeaineistoon ja tutkimuksen tietojenkeruulomakkeelle. Tutkimussuunnitelmassa määritellään aiempiin tutkimuksiin pohjautuen tutkimushoidosta seuraavat mahdolliset haittavaikutukset ja niiden vaatimat toimenpiteet, kuten hoidon keskeyttäminen ja aloittaminen uudelleen haitan ohituttua, tutkimuslääkkeen annosmuutokset ja hoidon lopettaminen, sekä annetaan ohjeita haittavaikutusten hoidosta.

Tutkimussuunnitelmassa ohjeistetaan, mihin vakavista haittavaikutuksista (serious adverse events, SAE) ilmoitetaan, ja päätutkija vastaa haittatapahtumien raportoimisesta eteenpäin määräajassa. Vakavia haittavaikutuksia ovat kuolemaan johtavat, hengenvaaralliset tai sairaalahoitoa vaativat haitat, pysyvään vammautumiseen tai sikiön vammautumiseen johtavat haitat ja erikseen määritellyt merkittävät lääketieteelliset haitat, kuten vakavat allergiset reaktiot tai lääkkeen aiheuttama maksavaurio. Kuolemaan johtaneista tai hengenvaarallisista ja odottamattomista vakavista haittavaikutuksista on ilmoitettava Fimealle mahdollisimman pian (viimeistään seitsemän päivän kuluessa). Odottamattomista vakavista haittavaikutuksista, jotka eivät ole hengenvaarallisia tai kuolemaan

johtavia, on ilmoitettava 15 päivän kuluessa. Ilmoitus lähetetään suojattuna sähköpostina (15). Tutkijalähtöisissä lääketutkimuksissa tutkijat toimittavat vuosittain tutkimuskohtaisen turvallisuusraportin Fimealle jatkossa CTIS-portaalin kautta.

Tutkimus katsotaan päättyneeksi, kun viimeinen potilas on lopettanut tutkimuksen kliinisen vaiheen. Tutkimuksen päättymisestä ilmoitetaan Fimealle 90 vuorokauden kuluessa. Tutkittavien henkilötiedot sisältävä tietojenkeruulomake säilytetään yleisten tietosuojaperiaatteiden mukaisesti. Tutkimustulokset analysoidaan ja niistä kirjoitetaan käsikirjoitus, joka lähetetään arvioitavaksi vertaisarvioituun tieteelliseen julkaisusarjaan. Tutkimuksen päätyttyä tutkimusasiakirjat arkistoidaan vähintään viideksitoista vuodeksi yleisten tietosuojaperiaatteiden mukaisesti. Arkistointi kannattaa suunnitella jo tutkimuksen alussa. Sairaalat tarjoavat arkistointipalvelua tutkimusasiakirjojen pitkäaikaiseen säilyttämiseen.

Tutkimuksen rahoitus

Tutkimusrahoitus on Suomessa hyvin kilpailtua. Kliinisen lääketutkimuksen toteuttamiseen on voinut hakea rahoitusta valtion sairaaloille osoittamasta tutkimusrahoituksesta (VTR) tai Suomen Akatemialta. Tutkimusrahoitus on äärimmäisen tarpeellista, koska kliiniset lääketutkimukset ovat kiinteä osa syövän hoitoa ja tutkimuksiin osallistuvat potilaat hoidettaisiin joka tapauksessa julkisesti rahoitetussa erikoissairaanhoidossa. Myös monet yksityiset säätiöt, esimerkiksi Sigrid Juséliuksen Säätiö, Syöpäsäätiö, Jane ja Aatos Erkon säätiö sekä Eshcner-säätiö tukevat merkittävästi tieteellistä tutkimusta.

Tutkijalähtöisten lääketutkimusten tarve

Lääkkeiden rekisteröintitutkimuksissa on tarkat hyväksymiskriteerit: tyypillisesti lääkeyhtiöiden sponsoroiimiin kliinisiin syöpälääketutkimuksiin soveltuvat potilaat ovat hyväkuntoisia (ECOG-suorituskykyluokka 0–1), eikä heillä ole vakavia liittännäissairauksia tai hoitamatto-

Ydinasiat

- ▶ Tutkijalähtöisiä kliinisiä lääketutkimuksia säätelevät EU:n lääketutkimusasetus ja laki kliinisestä lääketutkimuksesta.
- ▶ Tutkimushankkeen toteuttamiseen tarvitaan hyvän kliinisen tutkimustavan osaa-va henkilökunta, toimiva infrastruktuuri ja riittävä rahoitus.
- ▶ Kliiniseen lääketutkimukseen osallistuvalla potilaalla pyydetään aina ensin tietoon perustuva suostumus.
- ▶ Tärkeintä on tutkittavien etu ja terveys.
- ▶ Tutkijalähtöisiä kliinisiä lääketutkimuksia tarvitaan lääkekehityksessä tutkimusten ulkopuolelle jäävien potilasryhmien hoidon kehittämiseen.

mia aivoetäpesäkkeitä. Aktiivista hoitoa vaativat autoimmuunisairaudet, aiempi syöpäsairaus, merkittävä munuaisten vajaatoiminta tai maksasairaus sekä tuoreet sydän- ja verisuonitapahtumat (6 kk:n kuluessa) sulkevat usein pois potilaan mahdollisuuden osallistua lääketutkimukseen.

Syöpälääkärin kohtaamista potilaista vain vähemmistö soveltuu lääkeyhtiöiden sponsoroiimiin lääketutkimuksiin. Tanskalaisen rekisteritutkimuksen mukaan edenneen melanooman vuoksi syöpälääkärin ensikäynnille tulleista potilasta 55 % ei soveltunut syöpälääkkeiden rekisteröintitutkimuksiin (16). Tapauksista 74 %:ssa syynä olivat potilaan heikentynyt yleiskunto (ECOG-suorituskykyluokka ≥ 2) tai hoitamattomat aivoetäpesäkkeet (16). Aivoetäpesäkkeet ovat merkittävä syövän hoidon haaste ja esimerkiksi melanooman yhteydessä yleinen kuolinsyy, sillä aivoetäpesäkkeitä kehittyi 80 %:lle melanoomapotilaista (17). Silti vuosina 2011–2015 kansainvälisiin toisen ja kolmannen vaiheen lääketutkimuksiin hyväksytyistä melanoomapotilaista vain murto-osalla (4 %) oli aktiivisia aivoetäpesäkkeitä (17).

Läketutkimuksiin rekrytoidut potilaat ovat yleisesti nuorempia kuin tavanomaisessa kliinisessä työssä hoidettavat potilaat. Erään

tutkimuksen mukaan syöpälääketutkimuksiin rekrytoiduista potilaista suurin osa (68 %) oli 30–64-vuotiaita ja vain 8 % oli 75 vuotta täytäneitä, kun tosielämässä vain 38 % syöpäpotilaista oli 30–64-vuotiaita ja 31 % syöpäpotilasta oli täyttänyt 75 vuotta (18). Tutkijalähtöisiä kliinisiä lääketutkimuksia tarvitaan lääkehityksessä tutkimusten ulkopuolelle jäävien potilasryhmien hoidon kehittämiseen, ja niiden hyväksymiskriteerit voivat olla väljempinä kuin lääkkeiden rekisteröintitutkimuksissa.

Lääkkeiden rekisteröintitutkimuksista poikkeavien vaihtoehtoisten antotapojen tai uusien lääkeyhdistelmien tutkiminen on usein tutkijalähtöisten kliinisten lääketutkimusten aiheena. Suomessa kastroaatioresistenttiä levinnyttä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoidossa yleisesti käytetty dosetakseliannos kahden viikon välein perustuu kansainväliseen tutkijalähtöiseen lääketutkimukseen, jossa se osoittautui paremmin siedetyksi mutta yhtä tehokkaaksi kuin tavanomainen annos kolmen viikon välein (19).

Suomen rintasyöpäryhmän FINXX-tutkimuksessa kapesitabiiniin liittäminen taksaanin ja antrasyklisiin rinnalle kolmoisnegatiivisten rintasyöpäpotilaiden liittämisshoitoon pidentä potilaiden elinaikaa 15 vuoden seurannassa (20). Hyvä esimerkki tutkijalähtöisestä, menestyksekkäästä tutkimushankkeesta on hormoniherkkää edennyt eturauhassyöpää sairastavia potilaita rekrytoiva monihaaraainen STAMPEDE-tutkimusalue (21). Siinä kastroaatiohoidon rinnalle on yhdistetty useita muita hoitoja (muun muassa dosetakseli, abirateroni, metformiini, tsoledronihappo ja eturauhasen paikallinen sädehoito) kastroaatiohoitoryhmän toimies-sa verrokkina.

Diagnostisten tutkimusten käytön optimointi on tyyppillinen tutkijalähtöisten kliinisten tutkimusten aihe (näihinkin tutkimuksiin sovelletaan kliinisten lääketutkimusten säädöksiä). Tutkimuksissa voidaan vertailla erilaisia kuvantamistekniikoita, kuten rinta- ja eturauhassyöpäpotilaiden luustoetäpesäkkeiden toteamista selvittäneessä SKELETA-tutkimuksessa tai eturauhassyöpäpotilaiden etäpesäkkeiden toteamista selvittäneessä PROSTAGE-tutkimuksessa tehtiin (22,23).

Miten parannetaan kliinisten lääketutkimusten saavutettavuutta

Verkostoitumalla voidaan edistää potilaiden pääsyä kliinisiin tutkimuksiin, sillä meta-analyysin mukaan järjestelmästä johtuvat syyt estivät useimmiten potilaan pääsyn kliiniseen syöpätutkimukseen (sopivaa tutkimusta ei ollut saatavissa siinä sairaalassa, jossa potilaan syöpää hoidettiin) (24). Kanadassa on perustettu kliinisten syöpätutkimusten verkosto, jonka avulla pienemmätkin sairaalat pystyvät rekrytoimaan potilaita kliinisiin tutkimuksiin (25). Pohjoismaissa toimii Nordic NECT (Network for Early Cancer Trials) -syöpätutkimusverkosto, jonka tavoitteena on edistää varhaisen vaiheen syöpätutkimusta ja potilasvaihtoa Pohjoismaissa (26). Tutkimuskeskusten verkkosivuilla on yleensä lääkäreille ja potilaille saavutettavissa tiedot käynnissä olevista ja potilaita rekrytoivista kliinisistä lääketutkimuksista. COVID-19-pandemian myötä on mahdollista, että kliininen tutkimus on muuttumassa potilaskeskeisemmäksi ja useita aiemmin tutkimuskeskukseen sidottuja toimia kuten laboratorio-kokeiden otto ja tutkimuslääkkeiden antaminen voidaan suorittaa jopa potilaan kotona (27).

Lopuksi

Lääkehityksen pohjalla on akateeminen perustutkimus, mutta lopullista myyntilupaa edeltää pitkä kaupallisten yritysten tekemä tutkimus- ja tuotekehitystyö. Syöpälääkäreinä olemme nähneet, miten syövän lääkehoito on kehittynyt solunsalpaajahoidoista syövän geenimuunnosten mukaan kohdentuviin täsmälääkehoitoihin, immuuniaktivaation vapautajiin, geenimuunneltuihin virushoitoihin ja T-soluhoitoihin, ja samalla syöpäpotilaiden elinikä on pidentynyt. Tutkijalähtöisiä kliinisiä lääketutkimuksia tarvitaan kaupallisten tutkimusten rinnalle vastaamaan kliinisessä työssä heräviin uusiin kysymyksiin. Tutkimuksen toteuttaminen vaatii huolellista suunnittelua, hyvän tutkimusryhmän ja riittävät taloudelliset resurssit. Kansalliset ja kansainväliset tutkijaryhmät tarjoavat hyvät puitteet tutkijalähtöisen kliinisen lääketutkimuksen toteuttamiseen. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Tenhunen O, Turpeinen M, Kurki P. Kliinisen lääketutkimuksen uudet tutkimusasetelmat. *Duodecim* 2017;133:599–605.
2. Alanne E, Joensuu H, Elenius K. Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito – tätä päivää, tulevaisuutta vai toiveajattelua? *Duodecim* 2018;134:126–32.
3. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Med*, julkaistu verkossa 30.8.2005. DOI:10.1371/journal.pmed.0020124.
4. Ioannidis JPA. Why most clinical research is not useful. *PLoS Med*, julkaistu verkossa 21.6.2016. DOI:10.1371/journal.pmed.1002049.
5. Ioannidis JPA. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA* 2005;294:218–28.
6. Tilastokunto -verkkosivu. www.tilastokunto.fi.
7. ICH E6 (R2) Good clinical practice. Amsterdam: European Medicines Agency 2016. www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice#current-version--revision-2-section.
8. Helsingin julistus. Helsinki: Lääkäriliitto 2013. www.laakariliitto.fi/laakariliitto/etiikka/helsingin-julistus/.
9. ICH E6 (R1) Guideline for good clinical practice. Amsterdam: European Medicines Agency 2002. <http://ethikkommission.meduniwien.ac.at/fileadmin/ethik/media/dokumente/rechtsgrundlagen/GCP.pdf>.
10. Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) N:o 536/2014. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>.
11. Laki kliinisestä lääketutkimuksesta [983/2021]. www.finlex.fi.
12. Kliiniset lääketutkimukset. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskusten määräys 8/2019. Helsinki: Fimea 2019. www.fimea.fi/documents/160140/8650016/M%C3%A4%C3%A4r%C3%A4ys+8-2019-fi.pdf/93e8a8ab-c3c6-879b-372e-5c654873a87d?t=1575894413038.
13. Kliinisiä lääketutkimuksia koskeva asetus ja CTIS-järjestelmä. Helsinki: Fimea 2022. www.fimea.fi/valvonta/kliiniset_laaketutkimukset/kliinisia-laaketutkimuksia-koskeva-asetus-ja-ctis-jarjestelma.
14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Washington D.C.: U.S. Department of Health and Human Services 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
15. Turvapistopalvelu. Helsinki: Fimea 2022. www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/yhteystiedot/turvaposti.
16. Donia M, Kimper-Karl ML, Høyer KL, ym. The majority of patients with metastatic melanoma are not represented in pivotal phase III immunotherapy trials. *Eur J Cancer* 2017;74:89–95.
17. Cohen JV, Tawbi H, Margolin KA, ym. Melanoma central nervous system metastases: current approaches, challenges, and opportunities. *Pigment Cell Melanoma Res* 2016;29:627–42.
18. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA* 2004;291:2720–6.
19. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, ym. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:117–24.
20. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Huovinen R, ym. Adjuvant capecitabine for early breast cancer: 15-year overall survival results from a randomized trial. *J Clin Oncol* 2022;40:1051–8.
21. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE). www.stampedtrial.org.
22. Jambor I, Kuisma A, Ramadan S, ym. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial. *Acta Oncol* 2016;55:59–67.
23. Anttinen M, Ettala O, Malaspina S, ym. A prospective comparison of 18F-prostate-specific membrane antigen-1007 positron emission tomography computed tomography, whole-body 1.5 T magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging, and single-photon emission computed tomography/computed tomography with traditional imaging in primary distant metastasis staging of prostate cancer (PROSTAGE). *Eur Urol Oncol* 2021;4:635–44.
24. Unger JM, Vaidya R, Hershman DL, ym. Systematic review and meta-analysis of the magnitude of structural, clinical, and physician and patient barriers to cancer clinical trial participation. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:245–55.
25. Xu RY, Kato D, Pond GR, ym. Advancing academic cancer clinical trials recruitment in Canada. *Curr Oncol* 2021;28:2830–9.
26. Nordic NECT. Nordic Network for Early Cancer Trials. <https://nordicnect.org/>.
27. Flaherty KT, Doroshow JH, Galbraith S, ym. Rethinking cancer clinical trial conduct induced by COVID-19: an academic center, industry, government, and regulatory agency perspective. *Cancer Discov* 2021;11:1881–5.

KALLE MATTILA, LT, syöpätautien erikoislääkäri, kliininen tutkija

TYKS, syöpäklinikka ja Läntinen Syöpäkeskus sekä INFLAMES Tutkimuksen lippulaiva, Turun yliopisto

KIRSI PENTTILÄ, sairaanhoitaja, tutkimuskoordinaattori

TYKS, syöpäklinikka ja Läntinen Syöpäkeskus

PIA VIHINEN, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri, vastuualuejohtaja

TYKS, Läntinen Syöpäkeskus

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

SIDONNAISUUDET

Kalle Mattila: Apuraha (Roche, MSD), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas, Bayer, BMS, GSK, Ipsen, Janssen, MSD, Merck-Pfizer, Novartis, Roche, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Astellas, BMS, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, Sanofi), luottamustoimet (Suomen Melanoomaryhmä ry:n varapuheenjohtaja, Suomen Uro-onkologisen ryhmän (FIGUG) jäsen, Suomen Onkologiyhdistyksen jäsen)

Kirsi Penttilä: Ei sidonnaisuuksia

Pia Vihinen: Apuraha (BMS), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Terve Media, Helsingin yliopisto, Tampereen yliopisto), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, BMS, GSK, MSD, Sanofi, Pierre-Fabre), luottamustoimet (LSSY hallintoneuvosto)