



Universiteit
Leiden
The Netherlands

A question based approach to drug development

Visser, S.J. de

Citation

Visser, S. J. de. (2003, September 10). *A question based approach to drug development*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/28222>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/28222>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/28222> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Visser. Samuel Jacob de

Title: A question based approach to drug development

Issue Date: 2003-09-10

CHAPTER 13

Samenvatting en Conclusies

Inleiding

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen is een duur en tijdrovend proces. Het duurt gemiddeld 12-15 jaar om een potentieel geneesmiddel te ontwikkelen nadat het molecuul ontdekt is. De meeste tijd hiervan wordt besteed aan het testen van de veiligheid van het middel. De gemiddelde kosten die gemaakt worden om één geneesmiddel op de markt te brengen werd in 1990 geschat op \$500 miljoen. De Tufts University Center for the Study of Drug Development heeft gevonden dat de tijd van synthese van het middel tot de goedkeuring van het middel voor de markt toegenomen is in de loop der tijd. Terwijl in de zestiger jaren de tijd van synthese tot goedkeuring nog ongeveer 8 jaar was, is deze periode geschat op 14.2 jaar in de jaren negentig. Het merendeel van deze toename in tijd is te wijten aan een toename in tijd van eerste toediening aan de mens tot indiening van het dossier voor goedkeuring (de klinische fase van het geneesmiddel ontwikkelingsproces). Deze periode nam in de bestudeerde periode toe van 3.1 tot 8.6 jaar.

ref. 1

ref. 2

De exacte kosten van het huidige geneesmiddel ontwikkelingsproces zijn moeilijk vast te stellen. Er wordt verondersteld dat meer dan \$500 miljoen wordt uitgegeven om een nieuw geneesmiddel te kunnen introduceren op de markt. Ongeveer 30% van deze kosten (\$150 miljoen) wordt uitgegeven aan de klinische ontwikkelingsfasen I tot III. Het is dan ook lonend om zo snel mogelijk te stoppen met de ontwikkeling van middelen die uiteindelijk niet geregistreerd zullen worden. Toenemende investeringen in onderzoek en ontwikkeling hebben geleid tot de ontwikkeling van honderden nieuwe geneesmiddelen in de laatste 50 jaar. Zoals eerder beschreven is geneesmiddel ontwikkeling zowel een duur als riskant proces. Het is bijvoorbeeld geschat dat in de periode tussen 1980 en 1984 maar 3 van de 10 potentiële geneesmiddelen hogere opbrengsten hadden dan gemiddelde onderzoek- en ontwikkelingskosten. Er zijn vele pogingen gedaan om de ontwikkeling van geneesmiddelen te optimaliseren, zowel door het verbeteren van de aangrijpingspunten van stoffen als het proces van ontwikkelen.

ref. 3

ref. 1

ref. 4

Optimalisatie van het aangrijpingspunt

Door het in kaart brengen van het menselijk genoom zijn vele nieuwe potentiële aangrijpingspunten voor nieuwe geneesmiddelen geïdentificeerd. Met behulp van computersimulatie kunnen stoffen worden ontworpen die in theorie effectief zijn op de geïdentificeerde moleculaire aangrijpingspunten (receptoren). Het synthetiseren van een optimaal biologisch actief molecuul

(ligand) voor de receptor wordt vergemakkelijkt door gebruik te maken van 'combinatorial chemistry' (een techniek waarbij verschillende biologisch actieve delen van het molecuul op alle mogelijke manieren aan elkaar worden gezet). De daarna noodzakelijke selectie van het beste ligand wordt geoptimaliseerd door gebruik te maken van 'high throughput screening' op receptor niveau. Hierbij wordt gebruik gemaakt van cellen die de betreffende receptor tot expressie brengen en waarbij receptor activiteit bijvoorbeeld gepaard gaat met het aanmaken van een fluorescerende marker. Helaas is de relatie tussen het modificeren van een bepaald biologisch aangrijpingspunt en de verbetering van een klinisch eindpunt vaak onbekend, vooral voor multifactoriële ziekten.

Proces optimalisatie

De selectie van potentiële geneesmiddelen is steeds belangrijker geworden waardoor de farmaceutische industrie vaak overgaat tot schaalvergroting. De fusies en overnames binnen deze industrie hebben vaak tot doel meer potentiële geneesmiddelen in de portfolio te krijgen waardoor de risico's zoveel mogelijk gespreid worden. Verder heeft deze schaalvergroting vaak optimalisatie van personeel en investeringen tot doel. Doordat de selectie van potentiële geneesmiddelen steeds belangrijker is wordt er ook geprobeerd zo vroeg mogelijk in de ontwikkeling te stoppen met stoffen die niet succesvol zullen zijn. Daartoe wordt steeds vaker geprobeerd biomarkers voor effecten bij patiënten al te meten in de vroege fase van het geneesmiddel ontwikkelingsproces. Waar vroeger studies naar de effecten van nieuwe stoffen in gezonde vrijwilligers vaak gericht waren op de veiligheid en verdraagzaamheid van de nieuwe stoffen, wordt tegenwoordig steeds meer geprobeerd om te voorspellen wat de effecten van geneesmiddelen in patiënten zal zijn.

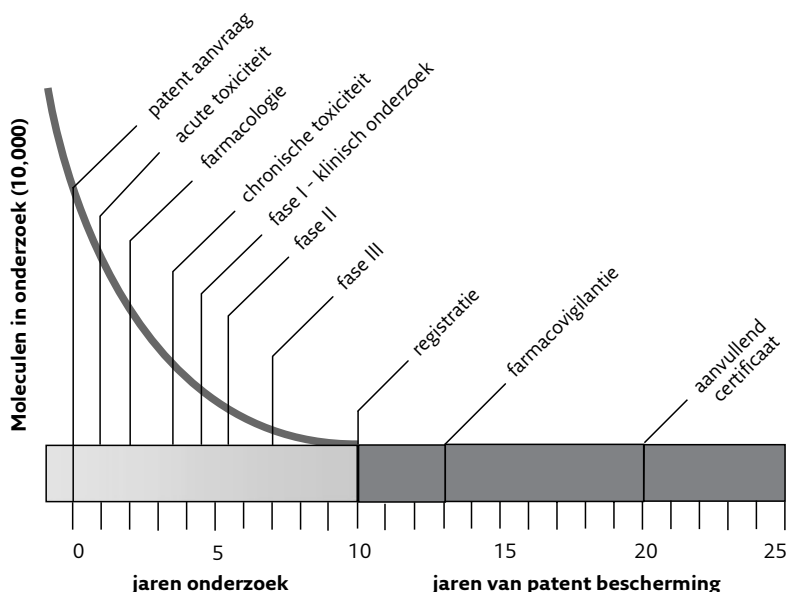
Om te selecteren welke stoffen in ontwikkeling zullen worden genomen wordt vaak gebruik gemaakt van een bedrijfskundige maat: de netto contante waarde, of 'Net Present Value' (NPV). De NPV van een project kan worden bepaald door de huidige waarde van de verwachte toekomstige opbrengsten te berekenen en ze vervolgens op te tellen waarna van het gevonden getal de initiële investering wordt afgetrokken. Bij de berekening van de NPV van een project wordt een vergelijk gemaakt tussen de situatie die ontstaat als het project wel en niet wordt uitgevoerd. De waarde van toekomstige geldstromen is voornamelijk afhankelijk van de factor tijd (zo laat mogelijk geld uitgeven en zo snel mogelijk geld binnen krijgen). Hierdoor zijn de belangrijkste

parameters die gebruikt worden om de NPV van een project te optimaliseren: lage ontwikkelingskosten, hoge opbrengsten bij introductie op de markt en korte tijd tot introductie op de markt.

ref. 5-6

De moeilijkheid om bruikbare therapieën te ontwikkelen wordt niet opgelost door de beschreven pogingen tot optimalisatie van aangrijpingspunt en het ontwikkelingsproces. Daarom zou een structurele aanpak waarbij zowel inhoud als procedures geoptimaliseerd worden mogelijk de succes kans kunnen vergroten en/of de kosten van niet-succesvolle stoffen kunnen reduceren.

FIGURE 1 Ontwikkelings proces van een nieuw geneesmiddel (<http://www.fda.gov/cder/>)



Traditionele ontwikkelingsfases

Het klinische ontwikkelingsprogramma van een geneesmiddel wordt traditioneel ingedeeld in 4 fases;

- Fase I: onderzoek in kleine groepen gezonde vrijwilligers. Traditioneel wordt in deze fase onderzocht bij welke dosering het geneesmiddel goed verdragen wordt en hoe het geneesmiddel wordt opgenomen in het lichaam en weer uitgescheiden wordt.

- Fase II: in deze fase wordt in beperkte patiënten groepen het eerste bewijs geleverd voor de effectiviteit van het middel. Hierna wordt een dosis geselecteerd die zowel veilig als effectief is.
- Fase III: de dosering van het geneesmiddel zoals geselecteerd in de fase II studies wordt in detail getest op bijwerkingen en effectiviteit in duizenden patiënten in grote onderzoeksprojecten waar meerdere ziekenhuizen en instellingen aan meewerken. Verder wordt in deze fase de effectiviteit van het middel vaak vergeleken met die van bestaande geneesmiddelen. Het betreft hier langdurige projecten en de effecten van het middel worden onderzocht na langdurige behandeling. Als deze fase afgerond is wordt het geneesmiddel geregistreerd en op de markt gebracht.
- Fase IV: van het geregistreerde geneesmiddel wordt bijgehouden of er onverwachte bijwerkingen of onverwachte interacties met andere geneesmiddelen optreden.

De verschillende fases van het ontwikkelingsproces zijn weergegeven in figuur 1. De beschrijving van deze fasen is typisch proces georiënteerd en bevat weinig informatie over de wetenschappelijke aspecten van het middel die eigenlijk worden onderzocht tijdens de ontwikkeling

Generieke hoofdvragen

Tijdens deze fasen moet eigenlijk een aantal generieke vragen worden beantwoord. Het stellen van deze vragen gedurende de ontwikkeling van een middel komt overeen met de Leer-Bevestig theorie zoals beschreven door Sheiner. De belangrijkste generieke hoofdvragen zijn:

ref. 7

- Komt het middel op de plaats waar het zijn activiteit heeft?
Gerelateerde onderwerpen: absorptie, administratie route, biologische beschikbaarheid, distributie, weefsel distributie, accumulatie, action site penetratie, metabolisme, actieve metabolieten, metabolisme routes, excretie: hepatisch/renaal, klaring, halfwaarde tijd.
- Veroorzaakt het middel het bedoelde farmacologisch / functioneel effect?
Gerelateerde onderwerpen: effecten gerelateerd aan het werkingsmechanisme, additionele effecten van de primaire farmacologische activiteit, effecten van de secundaire farmacologische activiteit, andere, ongewenste effecten.
- Heeft het geneesmiddel gunstige effecten op de klinische patofysiologie van de ziekte?
Gerelateerde onderwerpen: effecten op relevante fysiologische systemen, effecten op de ziekte, ongewenste klinische effecten.

- Wat zijn de therapeutische grenzen van het middel?
Gerelateerde onderwerpen: klinische effecten bij een tolereerbare dosering, doseringschema/interval, gecontroleerde geneesmiddel afgifte, effecten van het vergeten van medicatie binnen het doseringschema.
- Hoe beïnvloeden de bronnen van variabiliteit in geneesmiddel respons in de patiënt populatie de ontwikkeling van het product?
Gerelateerde onderwerpen: Therapietrouw, farmacogenetica, etnische verschillen, co-medicatie, variabiliteit in farmacokinetiek, farmacodynamiek en ziekte status.

Elk van deze vragen heeft een bepaalde kans om succesvol beantwoord te worden, maar het beantwoorden van elk van deze vragen zal gepaard gaan met bepaalde kosten. Deze set van kansen en kosten kan variëren per middel. Wat voor het ene middel een moeilijk te beantwoorde vraag is kan relatief eenvoudig zijn voor een ander geneesmiddel. Hierdoor heeft elk middel een optimale ontwikkel strategie. Het in een vroeg stadium adequaat beantwoorden van de meest relevante vragen is dus erg lucratief. NPV analyse laat zien dat het doen van deze additionele vroege fase studies naar de meest relevante vragen alleen maar meer tijd en kosten introduceren waardoor de totale NPV van het project daalt. De NPV van geneesmiddel ontwikkelingsprojecten reflecteert dus niet de waarde van toegevoegde kennis van het middel. Een andere waardebepaling zou eigenlijk gebruikt moeten worden. De optie gebaseerde theorie gaat uit van het feit dat een project in de verschillende fases ook gestopt kan worden waardoor het belangrijk is zo vroeg mogelijk te stoppen met de ontwikkeling van niet-succesvolle middelen. Hierdoor worden de additionele waarde van vroege evaluatie studies en de kansen adequaat geïncorporeerd in de waarde van het project. Deze methode wordt echter zelden gebruikt in de praktijk en opties worden meestal gedefinieerd als de klassieke beschrijving van het ontwikkelingstraject: de fasen I, II en III worden weergegeven als beslispunten in een beslissboom. Deze fasen zijn echter niet relevant als doel op zich in het ontwikkelingsproces maar slechts een classificatie gebaseerd op het type studie en het aantal patiënten dat betrokken is bij de studies.

In dit proefschrift wordt een vraag gebaseerde aanpak van geneesmiddelontwikkeling gepostuleerd dat gebruik maakt van beslispunten die relevant zijn voor de ontwikkeling van het geneesmiddel namelijk de vragen die eerder zijn gedefinieerd. Deze vraag gebaseerde aanpak reflecteert de werkelijke onzekerheden en risico's die genomen worden bij de ontwikkeling van een nieuw middel. Verder kan deze methode aantonen dat de waarde van een project toe kan nemen door het uitvoeren van een extra vroege fase studie die de

relevante vragen helpt op te helderen. Deze studies kunnen voorkomen dat niet-succesvolle middelen pas laat in de ontwikkeling worden gediscussieerd en daardoor aanzienlijk bijdragen aan de kosten van geneesmiddel ontwikkeling. Als de kansen en kosten behorend bij de verschillende ontwikkelingsvragen worden gedefinieerd kan met behulp van beslisboom analyse worden aangetoond waar de knelpunten zitten in de ontwikkeling van het betreffende middel. In vier secties worden in dit proefschrift voorbeelden van het gebruik en de impact van de vraag gebaseerde aanpak gegeven.

Waarde van biomarker onderzoek

In Sectie 1 worden drie methodologische reviews over mogelijke biomarkers voor de effecten van geneesmiddelen in gezonde vrijwilligers beschreven. De kans dat een vraag adequaat kan worden beantwoord is afhankelijk van het middel en de beschikbare methoden om de vraag te kunnen beantwoorden. De NPV analyse laat zien dat onderzoek naar en reviews van biomarkers en methoden additionele kosten (en wellicht extra tijd) met zich mee brengt. Daarmee wordt de totale projectwaarde lager. De vraag gebaseerde aanpak laat juist zien dat de kennis van de beschikbare methode toegevoegde waarde heeft voor de projectwaarde. De toegevoegde waarde kan behaald worden doordat de kans dat de vraag succesvol wordt beantwoord vergroot wordt of doordat een niet succesvol geneesmiddel vroeg uit ontwikkeling kan worden genomen. Er zijn momenteel geen gevalideerde biomarkers voor antipsychotica in gezonde vrijwilligers. Een bruikbare biomarker moet in ieder geval:

- Een consistente respons geven na toediening van verschillende middelen die hetzelfde therapeutisch effect hebben
- Een consistente respons geven bij therapeutische doseringen van het middel
- Een relatie tussen de dosering en de respons hebben
- Een plausibel verband hebben tussen de biomarker, de farmacologie van het middel en/of de pathofysiologie van de ziekte

Wanneer deze vereisten als filter worden toegepast op alle beschreven methoden, dan blijkt dat er vele methoden niet erg bruikbaar zijn als biomarker. In hoofdstuk 2 wordt beschreven dat alleen prolactine respons na antipsychotische middelen aan alle vereisten van bruikbare biomarkers voldoet. In hoofdstuk 3 geldt hetzelfde voor maximale saccadische oogsnelheid als biomarker voor de effecten van benzodiazepines in gezonde vrijwilligers. Hoofdstuk 4 laat zien dat REM slaap als biomarker voor antidepressiva momenteel van beperkte waarde is maar dat dit mogelijk komt door de

inadequate modelering van de complexe structuur van de slaap. De review gepresenteerd in deze sectie hebben allemaal invloed op de 'pharmacology' vraag. Sensitiviteitsanalyse van de kans op succesvol beantwoording van deze vraag op de totale projectwaarde laat zien hoeveel de impact van deze reviews is op de projectwaarde van een gemiddeld nieuw middel. Voorts wordt aangetoond dat kennis over de beschikbare methoden de kans vermindert dat een methode wordt geselecteerd dat geen effect laat zien van therapeutisch relevante doseringen van een effectief middel. Daarmee kan worden voorkomen dat er onnodige studies worden uitgevoerd bij mensen en resources bespaard kunnen worden.

Waarde van timing additionele studies

Sectie 2 beschrijft een aantal studies bij een relatief kleine groep vrijwilligers die gecombineerd adequaat antwoord geven op de vraag of een nieuwe formulering van een bestaand middel het therapeutisch window en de klinische effecten kan verbeteren. Gebruikmakend van bloeddruk en de meest gevoelige biomarker voor de bijwerking sedatie (saccadische topsnelheid) bleek het mogelijk om het therapeutisch window van de nieuwe formulering te bepalen. Het uiteenvallen van de vertraagd afgifte tablet *in vitro* (in een bekglas) kon worden gecorreleerd aan de situatie *in vivo* (in het menselijk lichaam). Gecombineerd bepaalden deze studies het optimale profiel van een nieuwe formulering met betrekking tot therapeutische klinische werking bij verdraagbare concentraties van het middel. Aangezien dit middel reeds een poos op de markt is bleek de oorspronkelijke ontwikkeling geen adequaat antwoord te hebben gegeven op deze vraag. Daarom zijn deze additionele studies na registratie nodig geweest. De inclusie van deze studies in een vroeg stadium van de oorspronkelijke ontwikkeling van rilmenidine zou hebben geleid tot introductie van de optimale vertraagd afgifte tablet. Daarmee zouden de extra kosten die gepaard gaan met de introductie van de nieuwe formulering bespaard kunnen worden. De NPV van dit hypothetisch ontwikkelingsplan zou waarschijnlijk lager zijn dan degene die daadwerkelijk is gebruikt, maar het resultaat zou een formulering zijn die een groter marktsegment zou kunnen bereiken. De waarde van de vergrootte kennis van het middel door middel van deze studies zijn niet adequaat weer te geven in een NPV analyse in tegenstelling tot de vraag gebaseerde aanpak. Het inschatten van de kansen op succesvolle beantwoording van de 'window' en 'clinical' vragen zou resulteren in een ontwikkelingsplan waarbij deze vragen vroeg in de ontwikkeling opgehelderd zouden moeten worden.

Waarde van brug studies

De introductie van nieuwe geneesmiddelen in Japan is steeds interessanter voor westerse farmaceutische industrieën. Japan heeft een grote populatie en de beschikbaarheid van westerse geneesmiddelen is relatief schaars. De Japanse registratie autoriteiten eisen vaak dat de klinische ontwikkelings studies worden herhaald in Japanse vrijwilligers. In sommige gevallen zou een vergelijkende studie tussen Japanse en westerse (Caucasische) vrijwilligers / patiënten de noodzaak voor volledige herhaling van het ontwikkelingsprogramma kunnen voorkomen. Deze Sectie 3 beschrijft twee vergelijkende studies tussen de beide etnische groepen. De 'population' vraag zal niettemin adequaat beantwoord moeten worden. Als er een verschil is in etnofarmacologische factoren tussen Japanners en Caucasiërs, zal dit extra studies in de Japanse populatie noodzakelijk maken. Daarom hebben vergelijkende studies tussen de beide etnische groepen intrinsieke waarde. Deze toegevoegde waarde kan tot uiting komen in twee opties: één optie is dat uit de vergelijkende studie blijkt dat geen verschillen bestaan die doseringsaanpassing nodig maken. Dit zou extrapolatie van de westerse data naar de Japanse populatie mogelijk maken en daarmee extra studies in Japan voorkomen. Een andere optie is de timing van de vergelijkende studies. Als de kans groot is dat reactie op het middel vergelijkbaar is dan zal de vraag gebaseerde beslissingen laten zien dat het wijs is deze vraag laat in de ontwikkeling aan bod te laten komen (er zijn immers meer cruciale vragen voor een dergelijk middel). Als daarentegen de kans groot is dat een doseringsaanpassing nodig is in de Japanse populatie dan zal de vroege vergelijkende studie aanzienlijk bijdragen in de projectwaarde van het nieuwe geneesmiddel. Het voorbeeld in deze sectie van het nieuwe anticonceptiemiddel illustreert dat het belangrijk is alle vragen in ogenschouw te nemen bij het ontwerpen van het geneesmiddel ontwikkelingsprogramma. Ook al wordt de 'population' vraag belangrijk ingeschat, dan nog kan het zijn dat andere vragen belangrijker zijn en daarmee meer impact op de ontwikkeling hebben. In dit voorbeeld zou de kans dat aangetoond kan worden dat het middel een verbeterd bijwerkingsprofiel heeft ten opzichte van bestaande middelen uit dezelfde klasse laag ingeschat moeten worden. Daarmee is deze vraag belangrijker geworden dan de 'population' vraag. Het middel uit het voorbeeld is dan ook gediscussieerd om deze reden. Het inschatten van de kansen volgens de vraag gebaseerde aanpak zou er toe hebben geleid dat dit van tevoren aan het licht was gekomen en zou hebben voorkomen dat de vergelijkende studie uitgevoerd werd.

Waarde van vroeg beantwoorden kritische vragen

In de laatste Sectie 4 staat de ontwikkeling van een nieuw middel tegen angststoornissen met een nieuw werkingsmechanisme centraal. Het idee achter het nieuwe werkingsmechanisme is dat, in tegenstelling tot bestaande middelen uit deze klasse, een differentiatie van de klinische effecten kan worden bereikt. Bestaande middelen zijn weliswaar effectief, maar veroorzaken ook bijwerkingen met name slaperigheid, vermindering van het geheugen en duizeligheid. Het nieuwe werkingsmechanisme veronderstelt dat het middel even effectief kan zijn met weinig of geen van de genoemde bijwerkingen. Om deze differentiatie te weeg te kunnen brengen moet het middel uiteraard eerst op de plaats komen waar het zijn werking heeft; het brein. Hierdoor zijn 'pharmacology' en 'site' de belangrijkste vragen voor dit nieuwe middel. De gepresenteerde studie waarin de effecten op sedatie, geheugen en lichaamsstabiliteit worden vergeleken met de marktleider uit deze klasse zou in de NPV analyse extra ontwikkelingskosten en wellicht tijd introduceren. De studie toonde aan dat de differentiatie in effecten van het middel ook in proefpersonen waarneembaar is. Op basis van deze studie kon een minder sederende dosering kon geselecteerd worden om de effectiviteit in patiënten te onderzoeken. Deze maximale dosering is cruciaal want het betreft de kern van het marktvoordeel dat het middel kan hebben boven de bestaande middelen. Door deze studie werd voorkomen dat de ontwikkeling van het middel gestaakt wordt in een laat stadium omdat de verkeerde dosering was gekozen. De 'site' vraag is niet volledig beantwoord maar de effecten geobserveerd in deze studie zijn indicatief voor penetratie van het middel in het brein.

Conclusies

Het gebruik van Net Present Value berekeningen geeft niet adequaat de toegevoegde waarde van kennis weer. Het is, net als diverse andere benaderingen, een poging om procedureel optimaliserend om te gaan met de onzekerheid die vast zit aan het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen voor complexe ziekten. Een vraag gebaseerde aanpak van dit probleem lijkt rationeler en tot beter inzicht te leiden in de inhoudelijke kant van het geneesmiddel ontwikkelingsproces. Daarnaast heeft deze aanpak implicaties voor de uitvoering van het project en de selectie van de mogelijke nieuwe biologisch actieve stoffen. Het valt buiten het doel van dit proefschrift een een-

duidelijk allesomvattend model te presenteren. Aan de hand van diverse voorbeelden wordt geïllustreerd dat de combinatie van kansen op succes en bijbehorende kosten een unieke set oplevert die per middel kan verschillen. Daarnaast wordt aangetoond dat, zelfs bij gelijk blijvende overall kansen en kosten, deze unieke set een optimale volgorde dicteert. Deze volgorde zou dan ook moeten dienen als prioriteitenlijst door het gehele ontwikkelingsprogramma. Voorts heeft de vraag gebaseerde aanpak als voordeel dat experts van de verschillende afdelingen die betrokken zijn bij de geneesmiddelontwikkeling samen overeenstemming krijgen over de kansen en bedreigingen van hun nieuwe middel en daarmee mogelijke hiaten in kennis over de stof tijdig kunnen aanvullen.

REFERENTIES

- 1 PhRMA. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. 2001 Pharmaceutical industry profile. 2001. Washington, DC
- 2 DiMasi JA. New drug development in the United States from 1963 to 1999. *Clin.Pharmacol.Ther.* 2001; 69:286-296
- 3 EFPIA. The pharmaceutical industry in figures - Key data 2001 update. 1-18. 2001
- 4 Grabowski HG, Vernon JM. Returns to R&D on new drug introductions in the 1980s. *J.Health Econ.* 1994; 13:383-406
- 5 National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation. Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation. 1-24. 2002. Washington DC, USA. 2002
- 6 National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation. The NIHCM Foundation Responds to PhRMA's Criticisms of the Report, "Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation". 2002
- 7 Sheiner LB. Learning versus confirming in clinical drug development. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1997; 61:275-291