

Eurooppalainen lääketutkimusasetus on ollut käytössä vuoden

Uudet kliiniset lääketutkimukset tulee nyt toteuttaa EU-asetuksen mukaisesti. Meneillään olevat tutkimukset tulee siirtää asetuksen mukaisiksi 31.1.2025 mennessä.

KLIINISTEN lääketutkimusten EU-asetusta (536/2014) alettiin soveltaa 31.1.2022 (1). Sen tarkoituksena on harmonisoida viranomaisarviointeja eri maissa, helpottaa lääketutkimusten aloitusta ja lisätä niiden julkisuutta ja läpinäkyvyyttä (2).

Asetuksen soveltaminen on käynnistynyt verkkaisesti. Uusien tutkimusten määrä vuonna 2022 oli Suomessa 107, kun edellisinä vuosina luku oli noin 150 (taulukko 1) (3).

Tutkimushakemus

Hakemukset toimitetaan keskitetyn Clinical Trials Information System-tietojärjestelmän eli CTIS-portaalin kautta kaikkiin osallistuviin eurooppalaisiin valtioihin. Se löytyy osoitteesta euclinicaltrials.eu, jossa on sekä viranomaisille että toimeksiantajille oma kirjautumisensa ja työtilansa.

Asetuksessa osa I tarkoittaa monikansallista ja tieteellistä osuutta, johon kuuluvat muun muassa protokolla, tutkijan tietopaketti, laatudokumentit sekä päätetapahtumiin liittyvät potilaskyselymateriaalit. Nämä voidaan lähettää yleisesti ymmärrettävällä kielellä, esimerkiksi englanniksi. Osa II tarkoittaa kansallista osuutta, kuten tutkittavan tiedotetta, joka Suomessa tulee toimittaa suomeksi tai ruotsiksi.

Fimea ja valtakunnallinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta Tukija arvioivat molemmat osat itsenäisesti, mutta pyynnöt toimeksiantajille lähtevät yhteistyönä. Fimealla on päävastuu osan I ja Tukijalla osan II arvioinnista.

Hakemusten käsittelymenettely on yksityiskohtaisesti säädetty ja aika-aulutettu. Osan I viranomaisarviointi tehdään samanaikaisesti kaikissa osal-

listuvissa maissa, kun taas osan II arviointi tapahtuu kansallisesti, joko yhteisesti tai kahden vuoden kuluessa osan I arvioinnista, muutoin hakemus raukeaa. Hakemuksen voi vetää pois ennen osan I päätelmää.

Tutkimusarvioinnin peruseriaatteen ovat pysyneet samoina, eli kliininen lääketutkimus voidaan suorittaa silloin, kun ennakoituiden hyödyt tutkitaville ovat ennakoitavissa olevia riskejä ja haittoja suuremmat. Myöskään viranomaistarkastuksissa ja akateemisten tutkijoiden maksuvapautusperusteissa ei ole tapahtunut muutoksia.

EU-asetuksen liitteessä 1 tutkimussuunnitelmalle asetetaan vaatimuksia, jotka tutkijoiden ja toimeksiantajien tulisi huomioida. Diagnostisten testien, jotka vaikuttavat osallistujien mukaanottoon, ja hoidossa käytettävien laitteiden tulee olla CE-merkityjä kyseistä käyttötarkoitusta varten ja tämän tiedon tulee olla hakemuksessa. Tutkimuslääkkeiden, oheislääkkeiden, niiden antamiseksi käytettävien lääkinnällisten laitteiden sekä tutkimussuunnitelmassa kuvattujen menetelmien tulee olla tutkittaville maksuttomia harvoja poikkeuksia lukuun ottamatta.

Asetus mahdollistaa myös alhaisen interventioasteen tutkimuksen ja hätätilatutkimuksen. Asetuksen määrittämä yksinkertaistettu suostusmenettely klusteritutkimuksissa ei ole Suomessa toistaiseksi mahdollista (liitetaulukko 1) (1,4).

Tutkimushakemuksen käsittely

Validointivaiheessa tutkimukseen osallistuvien maiden viranomaiset varmistavat, että hakemus sisältää kaikki vaadittavat asiakirjat ja selvitykset. Tarvittaessa hakemusta voidaan pyytää täydentämään. Käytännön apua tutkijoille on koottu laatikkoon.

Portaalissa toimeksiantaja ehdottaa tutkimuksen arvioinnista vastaavaa raportoivaa jäsenvaltiota. Mikäli Suomea halutaan ehdottaa tehtävään, edeltävän tiedustelun voi tehdä Fimeaan. Lopullinen valinta tehdään työtaakan tasapuolisen jakautumisen mukaan, eli aina päätös ei ole ennakoitavissa.

Raportoiva jäsenvaltio tekee pääasiällisen arviointityön (enintään 26 päivää), jonka jälkeen muilla osallistuvilla jäsenvaltioilla on 12 päivää aikaa tehdä lisä- ja vastakommenteja. Raportoiva jäsenvaltio koostaa sitten

TAULUKKO 1.

Uusien tutkimushakemusten ja -ilmoitusten määrä

	2021	2022
Suomi	Tutkimusilmoituksia 148 – geeni- tai soluterapia 8 Olennaisia muutoksia 590	Tutkimusilmoituksia ja -hakemuksia 107 – geeni- tai soluterapia 0 – transiiohakemuksia 8 Olennaisia muutoksia 605
Eurooppa	Tutkimusilmoituksia 11 312	Tutkimusilmoituksia 7 386 + CTIS-portaalissa 552 tutkimushakemusta 2–12/2022 (EMA 20.1.2023)

kysymyksistä lopullisen version viikon aikana ja tämä kysymyspaketti lähtee toimeksiantajalle.

CTIS-portaali ei lähetä toimeksiantajalle herätettä kysymysten saapumisesta. Toimeksiantajalla on 12 päivää aikaa vastata ja tehdä vaadittavat muutokset asiakirjoihin. Muutosmahdollisuus on vain kerran.

Jos raportoivan jäsenvaltion osan I päätelmä on kielteinen vastausten jälkeen, ei tutkimusta voida aloittaa missään jäsenvaltiossa. Kielteisestä päätelmästä ei ole valitusoikeutta. Vaikka tutkimus saisi puollon osalle I muualla, kansallinen päätelmä voi olla kieltävä seuraavissa tilanteissa: kansallinen viranomaiskatsoo, että tutkittava saisi tutkimuksessa huonompaa hoitoa kuin tavanomainen hoito; puoltava päätös olisi kansallisen lain vastainen tai tutkimuksessa on tutkittavan turvallisuuden tai tietojen luotettavuuden tai varmuuden liittyviä näkökoh- tia, jotka eivät ole hyväksyttävissä.

Jos osa I hyväksytään, mutta kansallista osaa II ei, tutkimusta ei voida aloittaa kyseisessä maassa. Tällöin hakija voi esittää oikaisuvaatimuksen.

Muut muutokset

Myös vakavien yllättävien haittavai- kutusten (SUSAR) viranomaisarviointi on muuttunut, mutta tutkijan kannal- ta raportointi on ennallaan. Aiemmin kukin maa arvioi haittavaikutusilmoi- tuksensa, mutta nyt kullekin vaikutta- valle aineelle on oma vastuumaansa, joka seuraa kaikkia lääkkeestä tehtyjä ilmoituksia.

Myös vuosittaiset raportit toimeksi- antajilta sekä havaitut turvallisuuson- gelmat arvioidaan yhteisesti ja korjaus- vaatimukset tulevat keskitetyksi.

Tulevaisuudennäkymiä

Tammikuun lopussa 2023 päättyi siir- tymäaika, jonka aikana uusi tutkimus on voitu lähteä toteuttamaan aiem- man direktiivin (5) tai uuden asetuk- sen mukaisesti (1). Nyt kaikki uudet tutkimukset tulee toteuttaa asetuksen mukaisesti.

Meneillään olevat direktiivin alai- set tutkimukset tulee siirtää asetuk- sen mukaisiksi (transitio) viimeistään 31.1.2025, mikäli yksikin tutkimus-

KÄYTÄNNÖN APUA TUTKIJOILLE

• CTIS

https://www.fimea.fi/valvonta/kliiniset_laaketutkimukset

1. Englanninkielinen ”rautalankaohje” – kohdassa Lue lisää: Ohje tutkimuksen käsittelystä CTIS-portaalissa
2. Protokollapohja – kohdassa Tutkimussuunnitelma ja tutkittavan tiedote
3. Usein kysytyt kysymykset: tavallisimmat ongelmakohdat – kohdassa Lue lisää: Usein kysytyt kysymykset
4. Fimean ja Tukijan pitämät webinaarit aiheesta – aikataulu tulee kohtaan Uutisia aiheesta, seuraava suunnitteilla toukokuulle 2023

• Käytännön apua Fimeasta

clinicaltrials@fimea.fi

• CTIS-käyttäjätuki, usein kysytyt kysymykset

euclinicaltrials.eu/training

• On line -ohjeet CTIS-portaalin käyttöön

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-ctis-online-modular-training-programme>

• Live-webinaarit CTIS-portaalin käyttöön (Bitesize talk)

https://www.ema.europa.eu/en/search/search/ema_editorial_content/ema_event?sort=field_ema_computed_date_field&order=desc

• Kliinisissä lääketutkimuksissa olevat raskaudenehkäisyn vaatimukset riippuen lääkevalmisteen laadusta

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2020_09_HMA_CTFG_Contraception_guidance_Version_1.1_updated.pdf

• EU-asetuksen suomenkielinen versio, erityisesti Liite 1

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2014:158:FULL&from=HR>

• Hakemuksen toimittaminen, Tukijan tiedotemalli, Hakemuksen osan II arviointia koskevat selvitykset ja muita ohjeita

<https://www.tukija.fi/hakemuksen-toimittaminen/laaketutkimusasetus>

• Käytännön neuvonta, Tukija, yleiset tiedustelut

info@tukija.fi

• Eettistä arviointia koskevat, usein esitetyt kysymykset

<https://www.tukija.fi/hakemuksen-toimittaminen/usein-kysytyt-kysymykset>

• Ohjeita tutkimuksen siirtämisestä portaaliin

<https://www.tukija.fi/hakemuksen-toimittaminen/transitiohakemukset>

paikka on vielä aktiivinen. Siirto on maksuton ja luonteeltaan tekninen.

Portaalissa on ollut teknisiä ongel- mia. Euroopan lääkevirasto on vakuut- tunut, että portaali on kunnossa kriit- tisten ongelmien osalta, mutta pienem- piä ongelmia ratkotaan vieläkin. •

Kaisa Sunela

LT, syöpätautien erikoislääkäri, ylilääkäri
Fimea, Kliinisten tutkimusten jaosto

Outi Konttinen

YTM, pääsihteeri
valtakunnallinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta Tukija

Kimmo Ingman

LT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri, psykiatrian erikoislääkäri, ylilääkäri,
Fimea, Kliinisten tutkimusten jaosto

Hanna Veijalainen

OTM
Fimea

Eija Mikkonen

farmaseutti, kliinisten lääketutkimusten koordinaattori
Fimea

Pirjo Inki

dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, ylilääkäri
Fimea, Kliinisten tutkimusten jaosto

SIDONNAISUUDET

Kaisa Sunela, Outi Konttinen, Kimmo Ingman, Hanna Veijalainen, Eija Mikkonen: Työsuhde.

Pirjo Inki: Työsuhde, luentopalkkioit (Lääketeollisuus ry).

Liiteaineisto ja kirjallisuusluettelo verkkoversiossa www.laakarilehti.fi/e35314