

Kliinisten lääketutkimusten suorittaminen EU-asetuksen aikana

Lainsäädännön uudistuksella halutaan lisätä kliinisten lääketutkimusten läpinäkyvyyttä ja EU:n kilpailukykyä niiden suorittamisalueena. Miten se vaikuttaa kliinisten tutkimusten toteuttamiseen?



© GettyImages/elenabs

EU:n kliinisten lääketutkimusten asetusta (536/2014, jäljempänä EU-asetus) on sovellettu 31.1.2022 alkaen. Samaan aikaan sovellettavaksi tulleessa kansallisessa kliinisten lääketutkimusten laissa (983/2021) säädetään asioista, joita EU-asetuksessa edellytetään ja mahdollistetaan kansallisesti säädettäviksi.

Sovellettavaksi tulleen kliinisten lääketutkimusten EU-asetuksen mukaan toimeksiantajat toimittavat tutkimushakemukset sähköisesti Euroopan lääkeviraston (EMA:n) ylläpitämän EU-portaalin (Clinical Trials Information System, CTIS) kautta keskitetysti kaikkiin jäsenvaltioihin, joiden alueella tutkimus halutaan suorittaa. CTIS-portaali on tietokanta, jossa on toimeksiantajan, kansallisten lääkevalvontaviranomaisten ja yleisön käyttöön omat osionsa.

Jäsenvaltioiden lääkeviranomaiset arvioivat hakemukset samanaikaisesti siten, että yhden jäsenvaltion lääkeviranomainen toimii raportoivana jäsenvaltiona (RMS, reporting member state) muiden jäsenvaltioiden viranomaisten toimiessa asianomaisina jäsenvaltioina (MSC, member state concerned).

EU-asetuksessa on vuoden siirtymäkausi, jonka aikana toimeksiantajat voivat tehdä hakemuksensa joko EU-asetuksen tai EU-direktiivin (2001/20/EY) ja sen nojalla annettujen kansallisten säädösten (ml. Fimean määräys 8/2019) mukaisesti. Meneillään olevat tutkimukset tulee siirtää CTIS-portaaliin siirtymäkauden aikana tai viimeistään 31.1.2025. Jos tutkimus päättyy aiemmin, sen siirtäminen portaaliin ei ole pakollista.

EU-asetuksen tausta ja tavoitteet

Uudistuksen tavoitteena on ollut lisätä EU:n kilpailukykyä kliinisten tutkimusten suorittamisalueena. Yhdenmukaistettu sähköinen kliinisten tutkimusten arviointimenettely kaikissa jäsenvaltioissa mahdollistaa hyväksynnän samanaikaisesti yhdellä hakemuksella useissa maissa. Tällöin kaikissa maissa on sama tutkimusprotokolla (tutkimussuunnitelma), mikä vähentää tutkimusten kansallisia variaatioita.

Jäsenvaltioiden viranomaisten välinen yhteistyö tehostuu myös muulla tavoin. Kliinisten tutkimusten osan I arviointi käsittää EU-viranomaisten välisen yhteisarviointimenettelyn. Osan II arviointi on kansallisten dokumenttien arviointi. Myös vuosittaiset turvallisuuskatsaukset ja odottamattomat vakavat haittavaikutusilmoitukset (suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR) arvioidaan koordinoitusti siten, että ne arvioi lääkeaineen yhteisturvallisuusarvioinnista vastaavan jäsenvaltion (safety assessing member state, SaMS) viranomainen.

Uudistuksen tavoitteena on ollut lisätä EU:n kilpailukykyä kliinisten tutkimusten suorittamisalueena.

Yksi tärkeä EU-asetuksen tavoite on ollut myös kliinisiin lääketutkimuksiin liittyvien menettelyjen läpinäkyvyyden lisääminen ja tiedottaminen yleisölle CTIS-portaalin julkisen osan kautta. Muun muassa tutkimusprotokollat tulevat portaalissa oletusarvoisesti julkisiksi. Tarkoituksena on, että tutkimuksista kiinnostuneet henkilöt voivat mahdollisimman helposti löytää tietoa esimerkiksi omaa sairauttaan koskevista tutkimuksista. Myös tutkimuksen päätyttyä julkaistava yleistajuinen tutkimusraportin tiivistelmä edesauttaa kansalaisten pääsyä uusimpien tutkimustulosten äärelle.

Tutkimus jakautuu kahteen osaan

EU:n kliinisen lääketutkimuksen asetuksen liitteen I (Alustavan hakemuksen hakemusasiakirjat) mukaisesti tutkimus jakautuu kahteen osaan, I ja II. CTIS-järjestelmän kautta toimeksiantaja toimittaa osan I tutkimushakemuksen yhtä aikaa kaikkien valitsemiensa EU- ja ETA-maiden viranomaisille eli lääkeviranomaisille ja eettisille toimikunnille. Suomessa sekä Fimea että Tukija (Valtakunnallinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta) osallistuvat molempien osien arviointiin CTIS-järjestelmässä, mutta tekevät tarvittaessa yhteistyötä sujuvan arvioinnin varmistamiseksi.

Osa I sisältää muun muassa tutkimussuunnitelman, tutkimuksessa käytettävien valmisteiden tiedot sekä tutkijan tietopakettien tai, myyntiluvallisten valmisteiden kyseessä ollessa, hyväksytyt valmisteyhteenvedot. Osassa II on mukana esimerkiksi tutkittaville annettava materiaali, tutkijoiden ja tutkimuskeskusten tiedot sekä vakuutukset. Hakemuksessa tarvittavat asiakirjat on lueteltu EU-asetuksen liitteissä:

- Liite I: Alustavan hakemuksen hakemusasiakirjat

- Liite II: Huomattavaa muutosta koskevat hakemusasiakirjat
- Liite III: Turvallisuusraportointi
- Liite IV: Kliinisen lääketutkimuksen tulosten tiivistelmän sisältö
- Liite V: Kliinisen lääketutkimuksen tulosten yleistajuisen tiivistelmän sisältö
- Liite VI: Tutkimuslääkkeen ja oheislääkkeen pakkausmerkinnät – kuvaus tutkimuksen Suomessa käytettävien valmisteiden etiketeistä tulee toimittaa osan I mukana

Asetuksen liitteistä löytyy yksityiskohtaisia ohjeita asiakirjojen sisältövaatimuksista.

Toimeksiantaja voi tehdä tutkimushakemuksen molemmista osista yhtä aikaa tai ensin osasta I ja kahden vuoden sisällä osasta II. Jos osan II hakemusta ei ole tehty kahden vuoden sisällä, tutkimus raukeaa. Jos toimeksiantaja päättää tehdä ensin vain osan I hakemuksen, voi osan II hakemuksen tehdä vasta viranomaisten käsiteltä osan I.

Osan I käsittelyajat hakemuksen validoinnista päätökseen on esitetty **kuvassa 1**. Vain RMS on yhteydessä hakijaan osan I arvioinnin aikana. Vaikka osat I ja II olisi jätetty samaan aikaan, EU-asetuksen mukaisesti ne arvioidaan itsenäisesti omien aikataulujensa (**kuva 3**) mukaisesti.

Kuva 1. Tutkimushakemuksen osan I enimmäiskäsittelyajat

Validointi 10–25 päivää

- Validointi 10 päivää
- Lisäksi tarvittaessa
 - 10 päivää toimeksiantajan vastausaikaa
 - 5 päivää vastauksen tarkastusta



Arviointi 45–74 päivää

- Arviointi 45 päivää
- Lisäksi tarvittaessa
 - 12 päivää toimeksiantajan vastausaikaa
 - 19 päivää vastauksen arviointia



Päätös 5 päivää

Mikäli tutkimushakemus jätetään useaan maahan yhtä aikaa, yhdestä maasta tulee raportoiva jäsenmaa (RMS), joka vastaa tutkimuksen arvioinnista huomioiden osallistuvien maiden näkökannat.

Toimeksiantaja esittää oman ehdotuksensa raportoivaksi jäsenmaaksi. RMS pysyy samana koko tutkimuksen ajan.

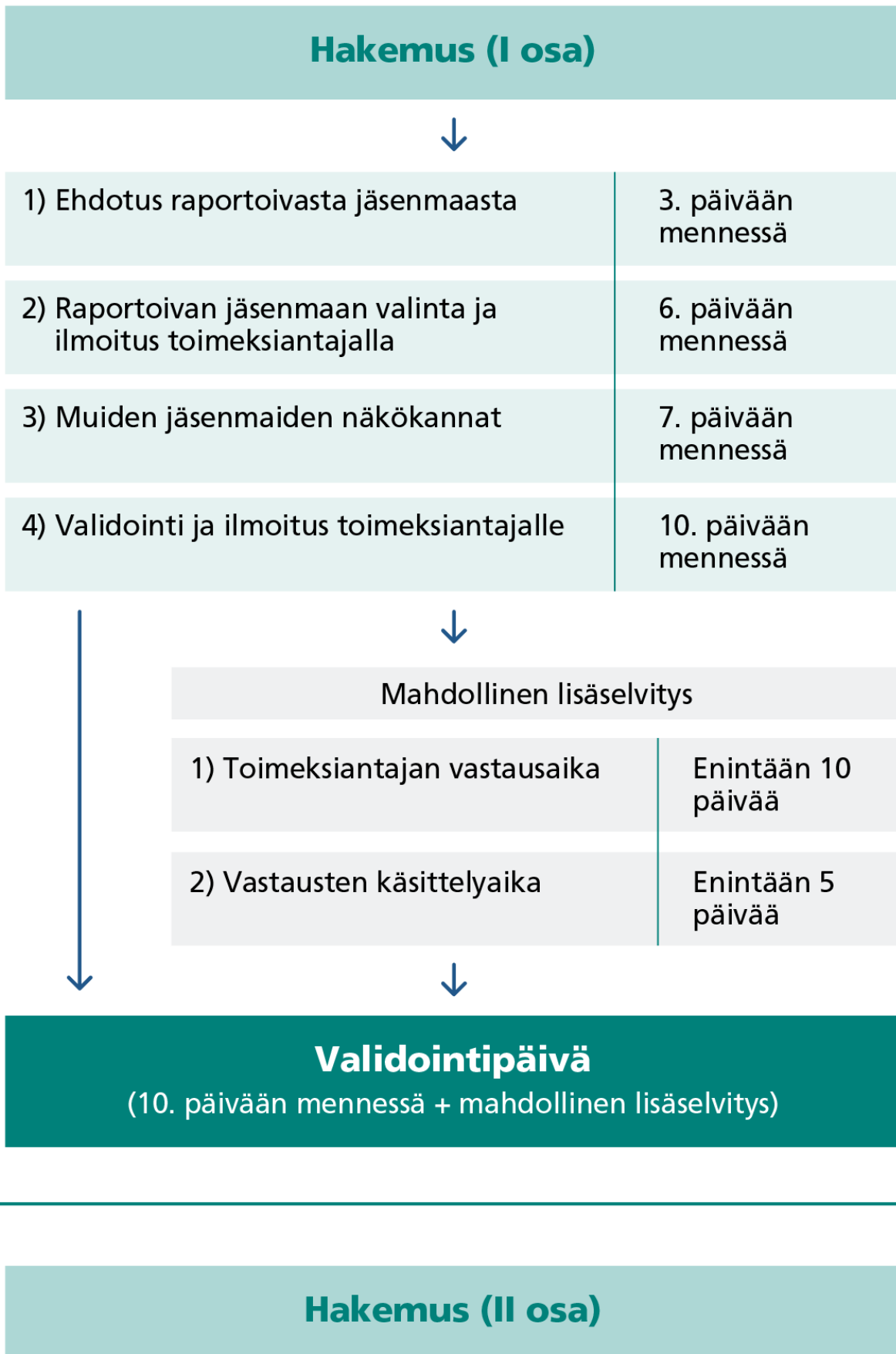
Hakemuksen tekijällä täytyy olla EMAn käyttäjätili, jotta tutkimushakemuksen voi tallentaa CTIS-järjestelmään. Tiliä voi hakea itse EMAn käyttäjätilien hallintajärjestelmästä (EMA Account Management) [EMAn verkkosivuilta](#). Lisätietoa rekisteröitymisestä ja hakemuksen jättämisen yksityiskohdista löytyy [Fimean verkkosivuilta](#).

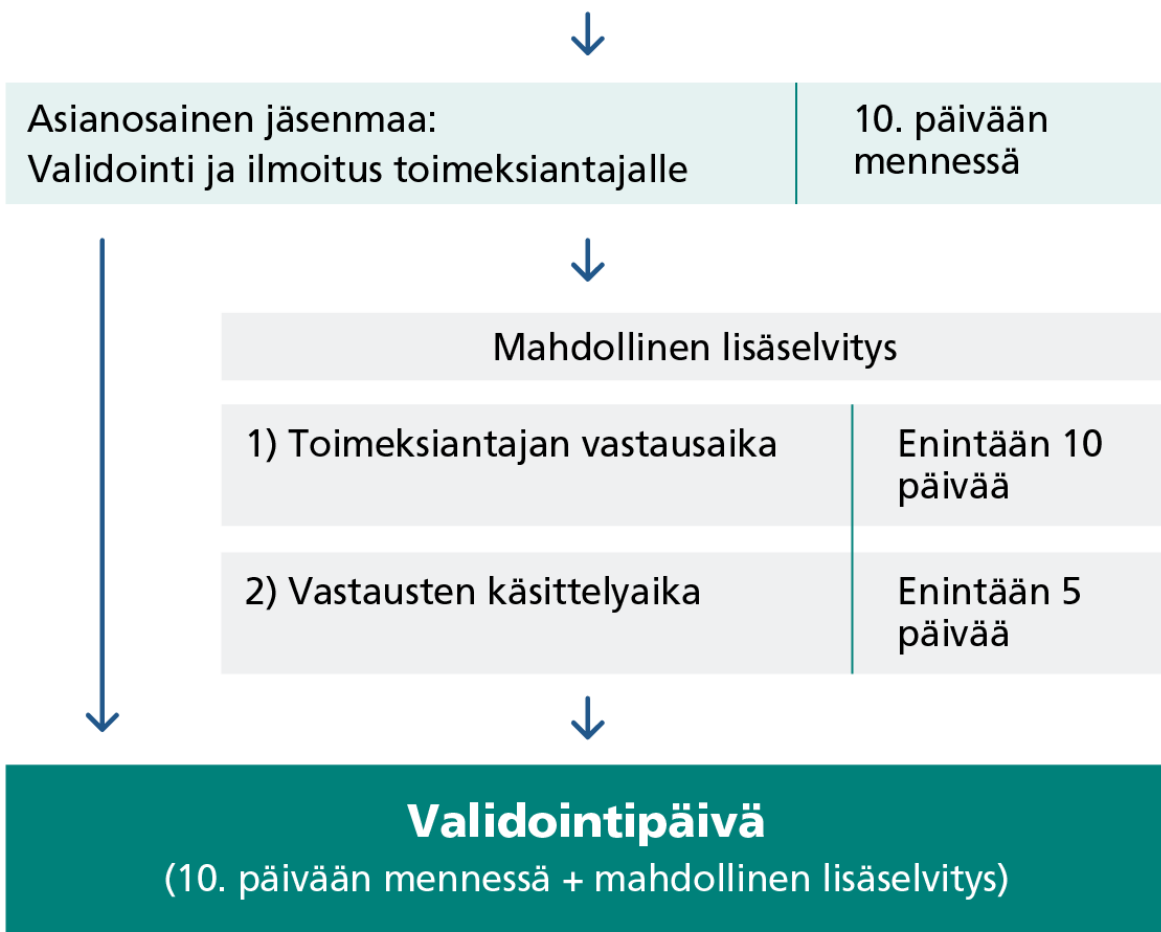
Tutkimuksen osan I validointi

Ennen tutkimuksen arviointia viranomaiset validoivat (esitarkastavat) hakemuksen EU-asetuksen (artikla 5) mukaisesti. Toimeksiantaja saa mahdolliset täydennyspyynnöt CTIS-järjestelmässä kymmenen päivän kuluessa tutkimushakemuksen jättämisestä.

Täydennyspyyntöön toimeksiantajan tulee toimittaa täydennykset 10 päivän kuluessa CTIS-järjestelmässä. Jos vastausaika ylittyy, tutkimushakemus raukeaa. Täydennykset arvioidaan viiden päivän kuluessa ja jos tutkimushakemus todetaan asianmukaiseksi, viranomaiset aloittavat hakemuksen arvioinnin RMS:n johdolla (**kuva 2**).

Kuva 2. Hakemuksen validointi osassa I ja II (EU-asetuksen artikla 5)



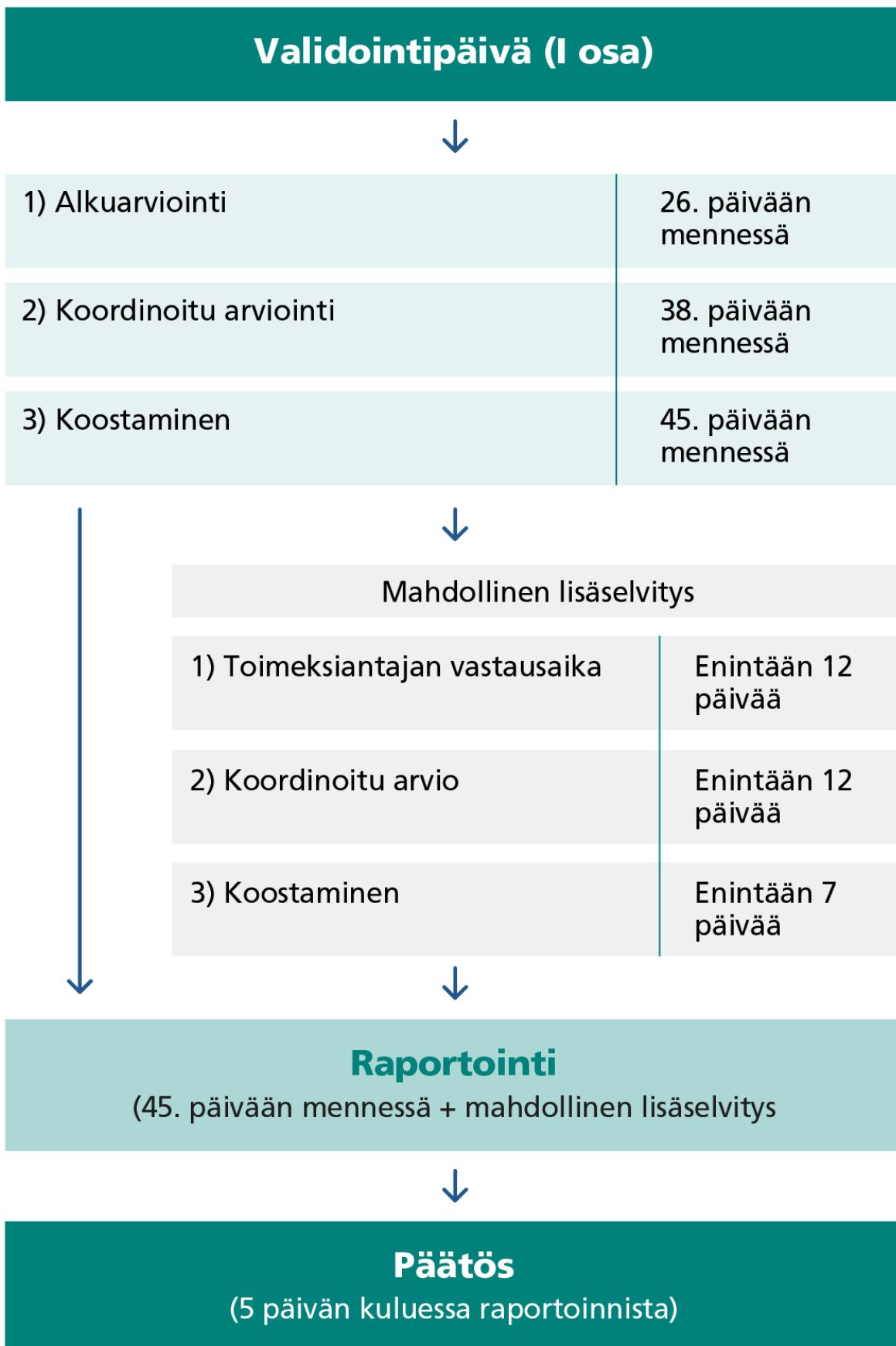


Osan I dokumenttien validointivaiheessa Fimea perii maksun käsittelystä ja jakaa sen Tukijan kanssa maksuasetuksen mukaisesti.

Tutkimuksen osan I arviointi

Hakemuksen osan I viranomaisarviointi on kuvattu EU-asetuksen artiklassa 6, ja se jakaantuu kolmeen vaiheeseen: alkuarviointi, koordinoitu arviointi ja koostaminen (**kuva 3**). RMS laatii viimeistään 26 päivän aikana arvioinnin aloittamisesta alustavan arviointiraportin (DAR), jota muiden asianomaisten jäsenvaltioiden (MSC) viranomaiset kommentoivat ja täydentävät. Jos toimeksiantajalta tarvitaan lisätietoja, RMS lähettää lisäselvityspyynnön CTIS-järjestelmän kautta.

Kuva 3. Hakemuksen arviointi osassa I ja II (EU-asetuksen artiklat 6, 7 ja 8)



Validointipäivä (II osa)



Asianosaisen jäsenmaan arviointi

45. päivään
mennessä



Mahdollinen lisäselvitys

1) Toimeksiantajan vastausaika

Enintään 12
päivää

2) Vastausten käsittelyaika

Enintään 19
päivää



Arvioinnin viimeinen päivä

(45. päivään mennessä + mahdollinen lisäselvitys)



Päätös

(5 päivän kuluessa arvioinnin päättymisestä)

Toimeksiantajalla on 12 päivää aikaa toimittaa lisätiedot. Jos vastausaika ylittyy, tutkimushakemus raukeaa. Viranomaiset arvioivat toimitetut lisätiedot 19 päivän kuluessa, jonka jälkeen RMS:n laatima lopullinen arviointiraportti (FAR) toimitetaan toimeksiantajalle ja asianosaisille jäsenvaltioille (MSC) CTIS-järjestelmän kautta. Arviointiraportin tulee sisältää jokin seuraavista tutkimusta koskevista päätelmistä: hyväksyttävissä, hyväksyttävissä tietyin edellytyksin (jotka on yksityiskohtaisesti lueteltu) tai ei hyväksyttävissä.

Tämä päätelmä sitoo kaikkia osallistuvia jäsenvaltioita. Asetuksen 8 artiklan 2 momentin mukaan on kuitenkin mahdollista, että tietyin edellytyksin yksittäinen maa voi poiketa muiden maiden kannasta ja tehdä kielteisen päätelmänsä, esimerkiksi jos päätelmä rikkoo kansallista lainsäädäntöä.

Tutkimuksen osan II arviointi

Tutkimushakemuksen kansallisen osan eli osan II arviointiin osallistuvat vain kyseessä olevan maan viranomaiset. Suomessa osan II arvioinnin päävastuussa on Tukija. Fimea voi esittää Tukijalle näkökantoja arviointia ja arviointiraportin laatimista varten. Osan II validoinnin ja arvioinnin kulku on esitetty kuvissa 2 ja 3, ja sen aikarajat noudattelevat osan I arvioinnin aikarajoja.

Osaan II on olemassa EU:n hyväksymiä, yhteisiä pohjia, jotka hyväksytään useissa EU-maissa, mutta myös kansallisia variaatioita voi olla käytössä. [Komission verkkosivuilla](#) on julkaistu lista jäsenvaltioista ja niistä yhteisistä pohjista, joita voidaan käyttää kussakin jäsenvaltiossa. Samalla sivulla on myös muita ohjeita, muun muassa EU-asetuksen aikaisia käytäntöjä koskeva kysymys- ja vastausdokumentti.

Päätös tutkimushakemuksesta

Suomessa lopullisen päätöksen tutkimuksesta tekee Fimea viiden päivän sisällä siitä, kun sekä osan I että osan II päätelmät ovat valmiina. Päätös kattaa eettisen ja lääkeviranomaisen käsittelyn. Päätöstä tehtäessä Fimeaa sitoo Tukijan mahdollinen kielteinen kanta.

Päätös kirjataan CTIS-järjestelmään, jossa se on myös toimeksiantajan näkyvillä. Se lähetetään myös sähköisenä dokumenttina toimeksiantajalle, mutta tätä käytäntöä ei kuitenkaan ole käytössä kaikissa maissa.

Huomattavat muutokset käsitellään myös portaalissa

Muutoshakemuksen tai uuden maan lisäyksen voi jättää CTIS-järjestelmään, kun tutkimus ja kaikki aiemmat muutokset on hyväksytty. Poikkeuksena on osan II muutosilmoitukset, jotka voi lähettää viranomaisten käsittelyyn, vaikka toisessa maassa osan II muutosilmoituksen käsittely on kesken.

Muutosilmoituksen validointi ja viranomaisarviointi tapahtuvat CTIS-portaalissa toimeksiantajan kannalta samalla tavalla kuin alkuperäisen tutkimushakemuksen, mutta viranomaiskäsittelyajat ovat jonkin verran lyhyemmät (**kuva 4**). Vastausaika validoinnin mahdollisiin lisäkysymyksiin (10 päivää) ja muutoshakemuksen arvioinnin lisäkysymyksiin (12 päivää) ovat samat kuin alkuperäisellä hakemuksella.

Kuva 4. Hakemuksen muutoksen käsittely osassa I tai II (EU-asetuksen artiklat 18, 19 ja 20)

Muutoksen validointipäivä (I osa)



1) Alkuarviointi	19. päivään mennessä
2) Koordinoitu arviointi	31. päivään mennessä
3) Koostaminen	38. päivään mennessä



Mahdollinen lisäselvitys

1) Toimeksiantajan vastausaika	Enintään 12 päivää
2) Koordinoitu arvio	Enintään 12 päivää
3) Koostaminen	Enintään 7 päivää



Raportointi

(38. päivään mennessä + mahdollinen lisäselvitys)



Päätös

(5 päivän kuluessa raportoinnista)

Muutoksen validointipäivä (II osa)



Asianosaisen jäsenmaan arviointi

38. päivään
mennessä



Mahdollinen lisäselvitys

1) Toimeksiantajan vastausaika

Enintään 12
päivää

2) Vastausten käsittelyaika

Enintään 19
päivää



Päätös

(38. päivään mennessä + mahdollinen lisäselvitys)

Muutoksia, jotka eivät ole huomattavia, voi liittää tutkimukseen CTIS-järjestelmässä, kun tutkimuksessa ei ole käsittelyä kesken.

Turvallisuusraportointi on tehtävä vuosittain

Toimeksiantajan velvollisuutena on odottamattomien vakavien haittavaikutusten raportointi EudraVigilance-tietokantaan kuten direktiivin aikana. Jos toimeksiantaja, esimerkiksi kansallinen akateeminen tutkimusryhmä, ei voi resurssien puutteen vuoksi rekisteröityä EudraVigilanceen, ilmoitukset Suomessa tapahtuneista SUSAR:eista voi toimittaa Fimean verkkosivuilta löytyvällä [CIOMS-lomakkeella](#), jolloin Fimea kirjaa tiedot EudraVigilanceen.

Toimeksiantajan tulee vuosittain toimittaa CTIS-järjestelmän kautta turvallisuusraportti kustakin tutkimuslääkkeestä, jota on käytetty kliinisessä lääketutkimuksessa. Samassa raportissa voi olla yksi tai useampi tutkimusvalmiste. Turvallisuuskatsauksia ei tarvitse enää toimittaa kansallisesti.

On kuitenkin huomattava, että jos EU-direktiivin mukaan hyväksytty tutkimus suoritetaan siirtymäaikana EU-direktiivin mukaisesti loppuun asti, turvallisuuskatsauksen toimittamisvelvollisuus Fimealle on edelleen voimassa. Poikkeuksena ovat tutkimusvalmisteet, joilla on myös EU-asetuksen mukaan tehtäviä

tutkimuksia ja siten myös yhteisturvallisuusarvioinnista vastaava jäsenvaltio (SaMS). SaMS arvioi sekä turvallisuusraportit että SUSAR:it. SaMS:n velvollisuuksista ja yhteisturvallisuusarvioinnista on säädetty kliinisten tutkimusten turvallisuusarviointia koskevassa EU:n toimeenpanoasetuksessa (2022/20).

Mahdolliset tutkimuksen turvallisuuteen liittyvät kysymykset lähetetään CTIS-järjestelmän kautta.

Loppuraportti sisältää myös yleistajuisen tiivistelmän maallikoille

Toimeksiantajan tulee tallentaa tiivistelmä tutkimuksen tuloksista CTIS-järjestelmään viimeistään vuoden kuluttua tutkimuksen päättymisestä (EU:n kliinisen lääketutkimusasetuksen liite IV). Myös mahdollisesta tutkimussuunnitelman mukaisesta välvaiheen analysoinnista on toimitettava tulokset CTIS-portaaliin vuoden sisällä analysoinnista.

Lisäksi toimeksiantajan tulee toimittaa tuloksista maallikolle ymmärrettävässä muodossa laadittu yleistajuinen tiivistelmä (EU:n kliinisen lääketutkimusasetuksen liite V).

EU-asetuksen tavoitteena on ollut läpinäkyvyyden lisääminen, joten tutkimushakemuksen hyväksymisen jälkeen tutkimusasiakirjat ja viranomaisten arviointiraportit tulevat julkisiksi ja näkyville EU-tietokannassa.

Poikkeuksia julkisuusperiaatteesta ovat muun muassa tutkimusvalmisteiden laatuun liittyvä dokumentaatio ja viranomaisten työversiot arviointiraportista. Toimeksiantajalla on mahdollisuus hakea pidennystä tutkimuksen tietojen julkistamiseen tutkimushakemusta tehdessään.

Tutkimushakemuksen hyväksymisen jälkeen tutkimusasiakirjat ja viranomaisten arviointiraportit tulevat julkisiksi ja näkyville EU-tietokannassa.

CTIS-portaalia kehitetään edelleen

Jäsenvaltioiden viranomaiset ja Euroopan lääkeviranomainen EMA seuraavat EU-asetuksen mukaisia toimintoja ja CTIS-portaalin käyttöä monien tunnuslukujen avulla. CTIS-portaalia myös kehitetään edelleen ja muun muassa turvallisuusarviointia koskevia osioita lisätään siihen vielä käyttöönoton jälkeen.

Mahdollisten alkukankeuksien jälkeen on odotettavissa, että EU-asetuksen myötä erityisesti monikansallisten tutkimusten arviointi Euroopassa tehostuu ja yhtenäistyy, tukien lääketutkimusympäristön kasvua ja EU:n terveysalan toimintaohjelman toteutumista Euroopassa.

Lisätietoa: EU-asetuksen termistöä englanniksi ja suomeksi

englanninkielinen termi	suomenkielinen termi
RMS reporting member state	raportoiva jäsenvaltio
MSC member state concerned	asianosainen jäsenvaltio
SaMS safety assessing member state	yhteisturvallisuusarvioinnista vastaava jäsenvaltio
CTIS clinical trials information system	EU-portaali ja tietokanta
DAR draft assessment report	arviointiraportin luonnos

englanninkielinen termi	suomenkielinen termi
FAR final assessment report	lopullinen arviointiraportti
low intervention trial	alhaisen interventioasteen tutkimus
CTAG clinical trials coordination and advisory group	kliinisten lääketutkimusten koordinointi- ja neuvoa-antava ryhmä
serious breach	vakava sääntöjen rikkominen
auxiliary medicinal product	oheislääke
ATMP advanced therapy medicinal product	pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävä tutkimuslääke
substantial modification	huomattava muutos
principal investigator	johtava tutkija
incapacitated subject	vajaakykyinen tutkittava (kansallisessa laissa tutkittava, jonka itsemääräämiskyky on alentunut)
vulnerable population	heikossa asemassa oleva väestöryhmä
investigator's brochure	tutkijan tietopaketti
implementing regulation	toimeenpanoasetus
annual safety report	vuosittainen turvallisuusraportti
urgent safety measure	kiireellinen turvallisuustoimi
lay summary report	yleistajuinen tutkimusraportin tiivistelmä

Lue myös

[CTIS-portaali on kliinisten lääketutkimusten uusi koti](#)

Säädöksiä

[Kliinisten lääketutkimusten asetus](#) (Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 536/2014, EUR-Lex -sivusto)

[Laki kliinisestä lääketutkimuksesta 983/2021](#) (Finlex.fi-sivusto)

[Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/20/EY hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamista ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä](#) (EUR-Lex -sivusto)

[Kliinisten tutkimusten turvallisuusarviointia koskeva EU:n toimeenpanoasetus](#)

Pirjo Inki

LT, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri
Jaostopäällikkö, ylilääkäri, Fimea

Marita Kailajärvi

LT, kliinisen kemian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

