

KLIINISTEN LÄÄKETUTKIMUSTEN TILASTO 2018



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus

SISÄLLYSLUETTELO

1. Ilmoitukset kliinisistä lääketutkimuksista.....	1
2. Tutkimuslääkkeet	4
3. Tekninen esitarkastus.....	6
4. Fimean pyytämät lisäselvitykset.....	6
5. Tutkimussuunnitelmien muutokset	8
6. Saapuneet selvitykset tutkimustuloksista ja turvallisuudesta	9
7. Yhteenveto	9

1. Ilmoitukset kliinisistä lääketutkimuksista

Kliinisten lääketutkimusten tilastoon on koottu tiedot Fimealle vuonna 2018 ilmoitetuista kliinisistä lääketutkimuksista. Fimealle on ilmoitettava ihmiseen kohdistuvat interventiotutkimukset, joilla selvitetään lääkkeen vaikutuksia tai farmakokinetiikkaa (lääkkeen imeytymistä, jakautumista, aineenvaihduntaa tai erittymistä ihmiselimistössä) riippumatta siitä, onko tutkittavalla lääkevalmisteella myyntilupa tai ei.

Vuonna 2018 Fimealle tehtiin ilmoitus 150 uudesta kliinisestä lääketutkimuksesta (Taulukko 1); näistä seitsemän oli lupahakemusta edellyttäviä tutkimuksia (geenihoito, somaattinen soluhoido tai muuntogeenisiä organismeja sisältävä lääke). Vuoden 2018 aikana Fimealle ilmoitettiin peruuntuneeksi tai keskeytetyksi kaiken kaikkiaan 12 tutkimusta. Vuoden 2018 aikana ilmoitetuista tutkimuksista yksi keskeytettiin. Fimea käsitteli kaikki ilmoitukset määräajassa (60 vrk); kaikkien tutkimusilmoitusten käsittelyajan mediaani oli 32 vuorokautta (Taulukko 2).

Taulukko 1. Fimealle / Lääkelaitokselle saapuneet ilmoitukset/lupahakemukset kliinisistä lääketutkimuksista.

	Ilmoitukset*	Esitarkastuksen tarkennuspyynnöt	Lisäselvitys- pyynnöt	Keskeytetty/ peruutettu	Viranomaisen kieltänyt
	lkm	lkm	lkm	lkm	lkm
2008	268	105	102	18	2
2009	201	59	59	14	6
2010	209	101	46	16	1
2011	141	36	19	4	2
2012	168	78	39	6	0
2013	152	87	32	10	1
2014	128	94	51	25	0
2015	184	95	58	22	0
2016	181	72	63	15	1
2017	144	76	91	18	0
2018	150	84	113	12	0

*sisältää ilmoitukset ja lupahakemukset

Taulukko 2. Tutkimusilmoitusten käsittelyaikojen mediaani v. 2011–2018.

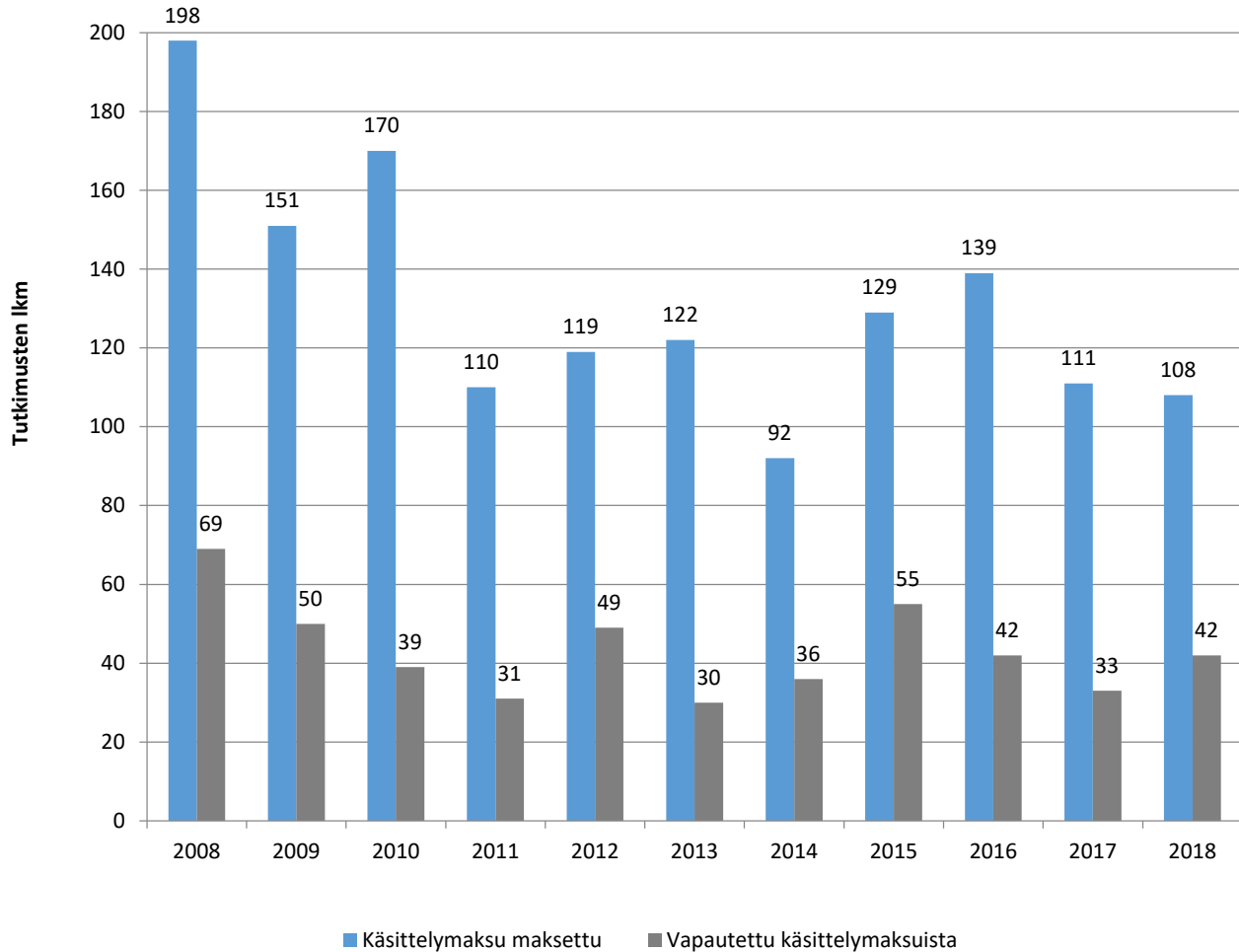
Vuosi	2011*	2012*	2013*	2014*	2015*	2016*	2017*	2018*
Käsittelyaika (vrk)	35	30	30	22	11	26	34	32
Vaihteluväli (vrk)	1-58	1-57	1-59	1-57	1-56	1-60	1-59	1-59

* sisältää tutkimusilmoitukset, ei lupahakemuksia

Vuonna 2018 Fimea osallistui HMA:n (Heads of Medicines Agencies) tukemaan kliinisten lääketutkimusten yhteiseurooppalaiseen harmonisaatioprosessiin (VHP, Voluntary Harmonisation Procedure), jossa kliininen lääketutkimus arvioidaan yhdessä EU:n jäsenmaiden kesken. Suomi toimi vuonna 2018 kolmessa uuden tutkimusilmoituksen VHP-arvioinnissa viitemaana eli raportoivana jäsenvaltiona. Osallistuvana jäsenvaltiona Suomi oli mukana yhteensä 24 tutkimusilmoituksen arvioinnissa. Amendmenttien eli tutkimussuunnitelman muutoksien VHP-arviointiin Suomi osallistui 62 kertaa sekä toimi viidessä muutoksessa viitemaana vuonna 2018.

VHP-käsittelyn jälkeen tutkimuksia koskee lakisääteinen kansallinen ilmoitusmenettely, eli tutkimusilmoitus tulee yhteisarvioinnin jälkeen vielä toimittaa Suomessa Fimealle. Vuonna 2018 kansalliseen käsittelyyn jätettiin 17 VHP:n läpikäynyttä tutkimusta. VHP:ssä asetettu tavoitteellinen ilmoituksen käsittelyaika koskien kansallisesti jätettyjä ilmoituksia on 10 vuorokautta.

Kliinisen lääketutkimuksen ilmoituksen käsittelystä perittävästä maksusta myönnetään vapautus, mikäli tutkimus tehdään ilman ulkopuolista rahoitusta – esimerkiksi yksityisen tutkijan, tutkijaryhmän, yliopiston laitoksen tai yliopistollisen sairaalan resurssein. Ilman ulkopuolista rahoitusta tehtyjen tutkimusten (42 kpl) osuus kaikista tutkimusilmoituksista vuonna 2018 oli 28 % (Kuva 1). Loput tutkimuksista tehtiin pääasiassa lääkeyritysten kustantamina ja toimeksiannosta.



Kuva 1. Rahoitettujen ja ilman ulkopuolista rahoitusta tehtyjen tutkimusten lukumäärät vuosina 2008–2018.

Vuonna 2018 kliinisistä lääketutkimuksista 44 % luokiteltiin kuuluvaksi faasiin III. Faasin II tutkimuksia oli 22 %, faasin IV tutkimuksia 19 % ja faasin I tutkimuksia 15 % (Taulukko 3). Faasiin I luokitellaan tutkimukset, joissa uutta lääkeainetta annetaan ensimmäisen kerran ihmiselle, yleensä terveille vapaaehtoisille. Faasin I tutkimuksiin luetaan myös mm. farmakokineettiset tutkimukset kuten geneerisillä lääkevalmisteilla tehtävät bioekvivalenssitutkimukset.

Taulukko 3. Kliinisten lääketutkimusten ilmoitusten/lupahakemusten jakautuminen eri vaiheisiin eli faaseihin vuosina 2008–2018.

Vuosi	Faasi I	Faasi II	Faasi III	Faasi IV
2008	55	47	108	58
2009	33	39	78	51
2010	21	35	109	44
2011	13	35	62	31
2012	13	37	74	44
2013	17	30	74	31
2014	14	22	59	33
2015	24	39	79	42
2016	20	38	81	42
2017	26	44	51	23
2018	22	33	66	29

Monikeskustutkimuksella tarkoitetaan tutkimusta, joka toteutetaan saman tutkimussuunnitelman mukaisesti useammassa kuin yhdessä paikassa. Kliinisen lääketutkimuksen tutkimuspaikat Suomessa sekä maat, joissa tutkimusta tehdään, on ilmoitettava Fimealle. Vuonna 2018 ilmoitetuista tutkimuksista 74 % koski kansainvälisiä monikeskustutkimuksia (Taulukko 4).

Taulukko 4. Tutkimusten jakautuminen tutkimuskeskusten mukaan vuosina 2011–2018

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Kansallinen, yksi keskus	31	37	28	26	40	45	30	27
Kansallinen, useita keskuksia	6	12	11	9	17	4	11	12
Kansainvälinen, useita keskuksia	104	119	113	93	127	132	103	111

2. Tutkimuslääkkeet

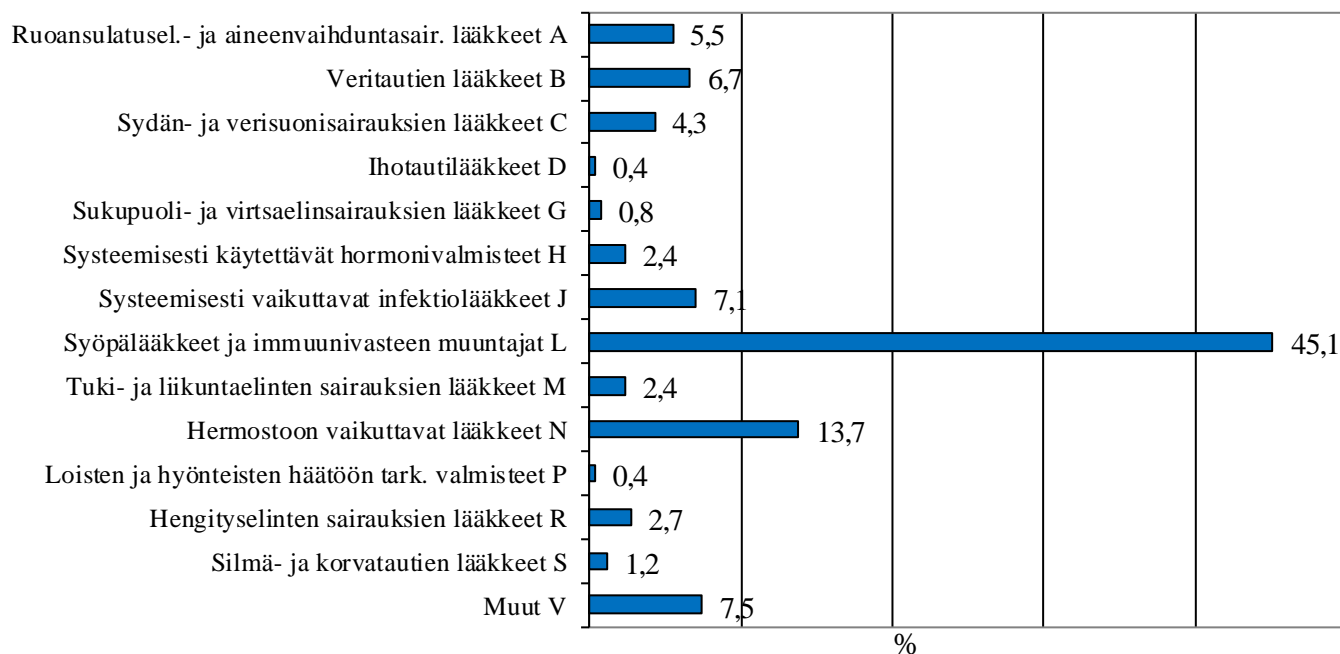
Tutkimuslääkkeellä tarkoitetaan kliinisessä tutkimuksessa tutkittavaa tai vertailuvalmisteena käytettävää lääkevalmistetta. Yhdessä tutkimuksessa voi olla käytössä yksi tai useampi tutkimuslääke, joka voi sisältää vaikuttavaa ainetta tai lumetta. Vuonna 2018 Fimeaan ilmoitettiin 255 tutkimuslääkettä, joista 64 % (164 kpl) oli kemiallisia lääkeaineita. Biologisia tutkimuslääkkeitä oli 23 %, immunologisia 5%, radiofarmaseuttisia 4% ja geeni- tai soluterapiassa käytettäviä tai muuntogeenisiä organismeja sisältäviä valmisteita 3% uusissa tutkimuksissa käytettävistä tutkimusvalmisteista.

Myyntiluvallisilla tutkimusvalmisteilla tehtäviä tutkimuksia ilmoitettiin vuonna 2018 suhteellisesti eniten 35 % (Taulukko 5).

Taulukko 5. Tutkimusten jakautuminen tutkittavan lääkevalmisteen mukaan

	lkm
Myyntiluvallinen tutkimuslääke	53
Ei myyntilupaa, eikä aikaisempia kliinisiä lääketutkimuksia Suomessa	40
Ei myyntilupaa, tehty aiemmin lääketutkimuksia Suomessa	43
Uusi antotapa	1
Uusi lääkekuoto	1
Uusi rinnakkaisvalmiste	0
Uusi vahvuus	3
Uusi yhdistelmähoito	4
Uusi yhdistelmävalmiste	4
Muu	1

Anatomis-terapeuttis-kemiallisen luokan eli ATC-luokan perusteella tarkasteltuna suurin osa tutkittavista lääkevalmisteista kuului syöpälääkkeisiin tai immuunivasteen muuntajiin (45,1 %) (Kuva 2). Seuraavaksi eniten tutkittiin hermostoon vaikuttavia lääkkeitä (13,7 %) ja muut-ryhmään kuuluvia lääkkeitä (7,5 %; näihin kuuluvat esim eräät PET-merkkiaineet).



Kuva 2. Tutkittavien lääkevalmisteiden jakautuminen ATC-pääloukkiin.

3. Tekninen esitarkastus

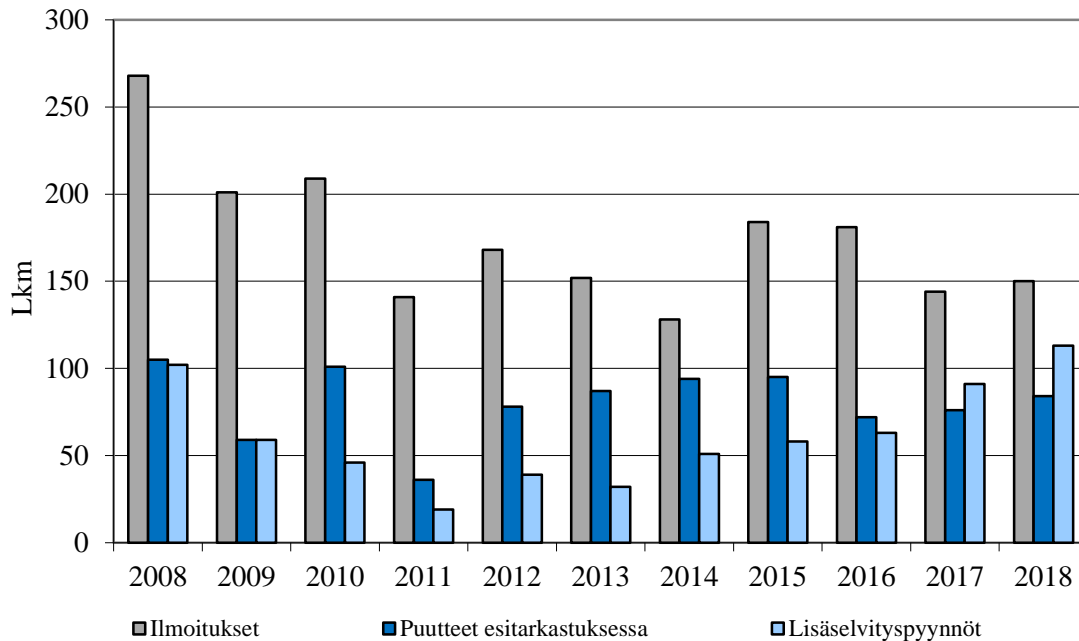
Uuden tutkimusilmoituksen saavuttua Fimealle tarkastetaan, että ilmoitus sisältää kliinisiä lääketutkimuksia koskevan määräyksen edellyttämät tiedot. Jos tiedot ovat puutteellisia, pyydetään ilmoitukseen esitarkastuksen yhteydessä täydennyksiä tai tarkennuksia. Tutkimusilmoitus otetaan käsittelyyn, kun tarvittavat tiedot on toimitettu. Vuonna 2018 teknisen esitarkastuksen yhteydessä pyydettiin 84 täydennystä, jotka kohdistuivat 58 eri tutkimusilmoitukseen (Taulukko 6). Täydennyspyynnön ”Muu syyt” voivat olla esimerkiksi lumevalmisteen tietojen puuttuminen ja puutteet EudraCT-lomakkeessa.

Taulukko 6. Teknisen esitarkastuksen yhteydessä esitettyjen täydennyspyyntöjen jakautuminen.

Täydennyspyyntö	lkm
Tarkennus maksuihin	9
Tutkittavan tiedote/suostumusasiakirja puutteellinen/puuttuu	6
Asiamies/yhteyshenkilö selvitettävä	2
Todellinen valmistaja/valmistusmaa selvitettävä, GMP-todistus pyydettävä	13
Ilmoituslomake puuttuu	10
Farmaseuttis-kemialliset tiedot puuttuvat	4
Kaikkia osallistuvia tutkimuskeskuksia ei ole kerrottu	2
Kaikkia osallistuvia maita ei ole kerrottu	2
Muut syyt	36
Yhteensä	84

4. Fimean pyytämät lisäselvitykset

Fimea pyytää tarvittaessa tutkimusilmoituksen käsittelyn yhteydessä lisäselvityksiä varmistaaakseen, ettei tutkimuksen aloittamiselle ole estettä. Vuonna 2018 lisäselvityksiä pyydettiin 113 kappaletta, jotka kohdistuivat 69 eri tutkimusilmoitukseen (Kuva 3) eli ainakin yksi lisäselvityskysymys esitettiin 46% käsitellyistä uusista tutkimusilmoituksista.



Kuva 3. Fimealle / Lääkelaitokselle ilmoitetut kliiniset lääketutkimukset vuosina 2008–2018: teknisessä esitarkastuksessa havaitut puutteet sekä pyydettyjen lisäselvitysten lukumäärä.

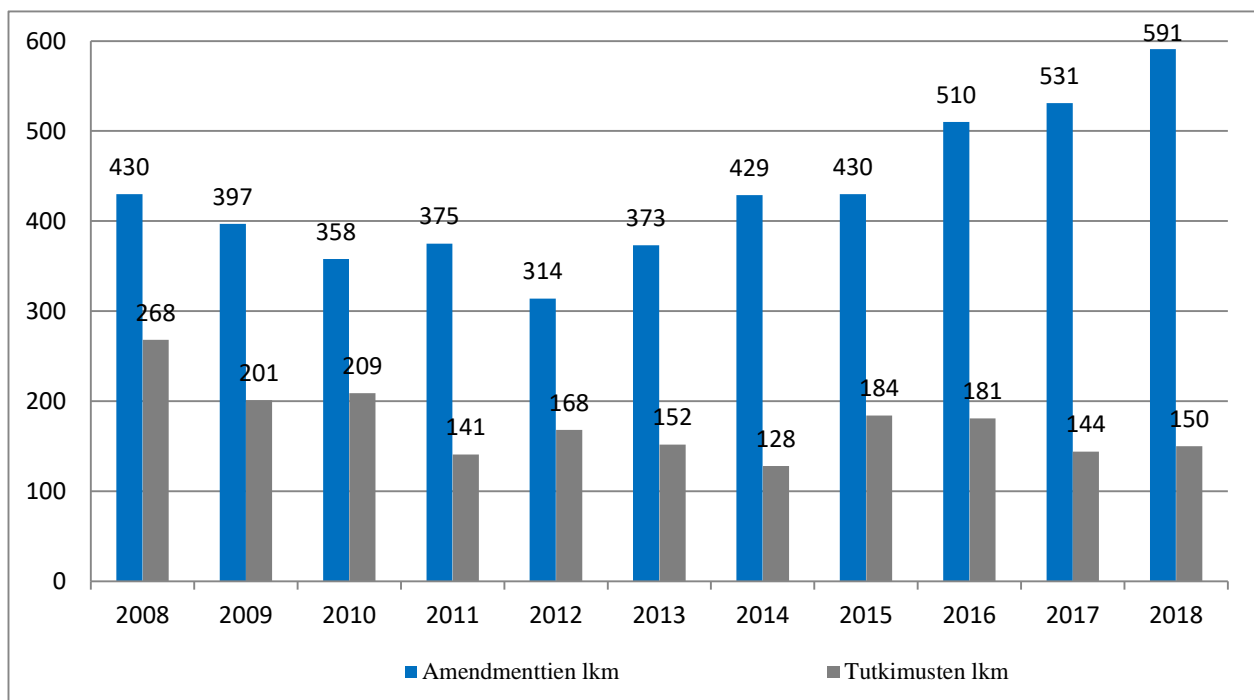
Yleisin syy lisäselvityspyyntöön oli puutteellinen tutkittavan tiedote (33 %) ja seuraavaksi yleisin tutkimusvalmisteen valmistus- ja laatuselvitykset (25%) (Taulukko 7).

Taulukko 7. Lisäselvitysten pyytämiseen johtaneet syyt vuonna 2018

Lisäselvityspyynnön syy	Lkm
Valmistus- ja laatuselvitykset	28
Turvallisuus	14
GMP-selvitykset	2
Tutkimuksen rakenne väärä tai puutteellinen	6
Tutkittavan tiedote puutteellinen	37
Tekniset puutteet	3
Tilastotieteelliset puutteet	4
Muut syyt	19
Yhteensä	113

5. Tutkimussuunnitelmien muutokset

Toimeksiantajan on tiedotettava Fimealle kirjallisesti aikaisemmin jätettyyn tutkimussuunnitelmaan tai sen liitteisiin tehtävistä olennaisista muutoksista. Olennainen muutosilmoitus käsitellään Fimeassa 35 vuorokauden kuluessa sen saapumisesta. Vuonna 2018 ilmoitettiin 591 olennaista muutosta tutkimussuunnitelmaan (Kuva 4) ja Fimean käsittelyaika oli 17 vuorokautta.



Kuva 4. Fimealle / Lääkelaitokselle ilmoitetut kliiniset lääketutkimukset ja olennaiset tutkimussuunnitelmien muutokset vuosina 2008–2018.

6. Saapuneet selvitykset tutkimustuloksista ja turvallisuudesta

Toimeksiantajan tai tutkimuksesta vastaavan henkilön on annettava Fimealle selvitys tutkimuksen tuloksista viimeistään vuoden kuluessa tutkimuksen päättymisestä. Tutkimus katsotaan päättyneeksi, kun koko tutkimuksen kliininen vaihe on ohi viimeisen tutkittavan henkilön osalta Suomessa. Jos monikansallinen tutkimus päättyy Suomessa aikaisemmin kuin muissa maissa, on Fimeaan ilmoitettava erikseen päättymisen Suomessa ja koko tutkimuksen päättymisen. Euroopan lääkeviraston sivuille on myös toimitettava erikseen tiedot tutkimustuloksista vuoden kuluessa tutkimuksen päättymisestä.

Selvitys tutkimuksen tuloksista voidaan antaa yhteenvedon, synopsiksen tai eripainoksen muodossa tai muulla vastaavalla tavalla. Selvitys tuloksista on lähetettävä Fimeaan, vaikka tiedot olisi toimitettu myyntilupahakemuksen liitteenä. Fimealle toimitettiin vuonna 2018 selvitykset 86 tutkimuksen tuloksista.

Tutkimuksesta on toimitettava vuosittain turvallisuusselvitys koko sen ajan, kun tutkimus on Suomessa käynnissä. Vuonna 2018 turvallisuusselvityksiä toimitettiin 387 tutkimukseen.

7. Yhteenveto

Kliinisten lääketutkimusten tilaston perusteella voidaan todeta, että vuonna 2018 Fimealle ilmoitettujen kliinisten lääketutkimusten määrä (150 kpl) nousi hieman (4%) edelliseen vuoteen verrattuna (144 kpl). Lupakäsittelyn vaativia tutkimuksia käsiteltiin Fimeassa seitsemän, edellisenä vuonna viisi.

Fimean uusien tutkimusten käsittelyajat lyhenivät edelliseen vuoteen verrattuna (34 vrk vuonna 2017 ja 32 vrk vuonna 2018). Lisäselvityspyyntöjä tehtiin enemmän aiempaan vuoteen verrattuna (vuonna 2018 113 lisäselvitystä ja vuonna 2017 91 lisäselvitystä). Lisäselvityspyyntöjä tehtiin vuonna 2018 selvästi enemmän puutteellisen tutkittavan tiedotteen johdosta (33% kaikista lisäselvityspyynnöistä) kuin vuonna 2017 (15% kaikista lisäselvityspyynnöistä). Nousun syynä

olivat pääasiassa toukokuussa 2018 voimaan tulleen Euroopan yleisen tietosuoja-asetuksen sisältämät velvoitteet. Sen sijaan tutkimusvalmisteiden laatuun liittyviä lisäselvityspyyntöjä tehtiin suhteellisesti vähemmän vuona 2018 (25% kaikista lisäselvityspyynnöistä) kuin vuonna 2017 (40% kaikista lisäselvityspyynnöistä). Tämän syynä lienee ollut se seikka, että myyntiluvallisilla valmisteilla tehtyjen tutkimusilmoitusten määrä nousi vuonna 2018 (53 kpl) vuoteen 2017 verrattuna (38kpl).

Tutkimussuunnitelmien muutoksia käsiteltiin enemmän (11 %, 591 kpl) vuoteen 2017 verrattuna (531 kpl). Tutkimussuunnitelman muutosten käsittelyaika nousi hieman edelliseen vuoteen verrattuna (17 vrk vuonna 2018 ja 14 vrk vuonna 2017).

Fimea osallistui VHP-prosessiin viitemaana kolmen tutkimuksen osalta ja osallistuvana maana 24 tutkimuksen osalta. VHP:n piiriin kuuluvien tutkimussuunnitelmien muutoksia käsiteltiin vuonna 2018 67 kpl (vuonna 2017 67 kpl).

Kliinisten lääketutkimusten kustannukset muodostavat Suomessa toimivan lääketeollisuuden investoinneista suurimman osan. Kliinisten lääketutkimusilmoitusten määrä nousi vuonna 2018 hieman (4%) vuoteen 2017 verrattuna. Lupaa edellyttäviä tutkimuksia käsiteltiin vuonna 2018 7 kpl. Kliinisten lääketutkimusilmoitusten käsittelyaika laski vuonna 2018 edelliseen vuoteen verrattuna. Tutkittavan tiedotetta koskevia lisäselvityspyyntöjä tehtiin vuonna 2018 enemmän kuin vuonna 2017, johtuen Euroopan yleisen tietosuoja-asetuksen voimaan astumisesta. Sen sijaan laatuun liittyvien lisäselvityspyyntöjen määrä väheni, johtuen vuoden 2018 suuremmasta määrästä myyntiluvallisten lääkevalmisteiden käytöstä kliinisissä lääketutkimuksissa, edelliseen vuoteen verrattuna. Kliinisten lääketutkimusten ilmoitusten ja lupahakemusten asiantunteva ja viiveetön käsittely Fimeassa sekä ylläpitää lääketurvallisuutta että edistää lääkealan innovaatiotoimintaa ja houkuttelee ulkomaisia investointeja Suomeen.