

**Fimean ja Tukijan keskustelutilaisuus:
"Ajankohtaista kliinisistä lääketutkimuksista ja niihin liittyvistä laitetutkimuksista"**
Teams, 24.5.2023 klo 10–12

AJANKOHTAISIA ASIOITA TUTKIMUSTEN EETTISESTÄ ARVIOINNISTA

- Transitiotutkimukset**
- Yhdistelmätutkimukset**
- Ennakkokysymyksiä**

Marko Ahteensuu, ylitarkastaja

Marko.Ahteensuu@tukija.fi



26.5.2023

TRANSITIOHAKEMUS CTIS-JÄRJESTELMÄSSÄ

- Koskee kliinisiä lääketutkimuksia (ja yhdistelmä­tutkimuksia), jotka ovat saaneet puoltavan lausunnon lääketutkimusdirektiivin mukaisessa menettelyssä ja jotka siirretään lääketutkimusasetuksen mukaisiksi
- Toimitetaan CTIS-järjestelmään (meneillään olevissa tutkimuksissa siirtymäajan loppuun 30.1.2025 mennessä)
- Mikäli protokolla harmonisoidaan (ts. eriävät kansalliset toimenpiteet muutetaan yhtäläisiksi), tulee tämä tehdä olennainen muutos - hakemuksella direktiivin mukaisessa menettelyssä ennen transi­tiohakemuksen tekemistä

Saatekirje

- Tulee sisältyä toteamus, että kliininen lääketutkimus on alkuperäisen hyväksynnän mukainen ja että se täyttää EU-portaaliin ja -tietokantaan siirrettävän tutkimuksen edellytykset
- Tulee nimetä tutkimussuunnitelmasta puoltavan lausunnon antanut eettinen toimikunta
- Tulee todeta, että kaikki asiakirjat, jotka edellyttävät hyväksymistä ja jotka siirretään, on hyväksytty ennen transiitohakemuksen tekemistä. Monikansallisissa tutkimuksissa tämä koskee kaikkia mukanaolevia asianomaisia jäsenvaltioita
 - Ks. tarkemmin lääketutkimusasetuksen liitteen I edellyttämät tiedot saatekirjeessä & KOM Q&A:n (https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en) 11.6 ja 11.7

Osan II liitteet

- Osan II liitteinä tulee toimittaa viimeiset hyväksytyt versiot tutkittavan tiedotteesta ja suostumusasiakirjasta. Lisäksi tulee toimittaa muu lääketutkimusdirektiivin mukainen hyväksytty dokumentaatio, joka vastaa sisällöltään lääketutkimusasetuksen (536/2014) liitteessä I mainittuja hakemuksen osaa II koskevia selvityksiä
- Käytännössä tämä tarkoittaa kaikkia eettisen toimikunnan hyväksymiä asiakirjoja (poislukien osassa I toimitetut: protokolla ja tutkijan tietopaketti). Asiakirjoista toimitetaan vain viimeiset hyväksytyt versiot.
 - Erillinen biologisia näytteitä koskeva selvitys ei ole välttämätön, koska sellaista ei edellytetty direktiivin mukaisessa menettelyssä. Sama koskee *Declaration of Interest (DoI)* -selvitystä.

Osan II liitteet (JATKUU)

- Sikäli kuin lääketutkimusasetuksen liitteessä edellytetty selvitys ei ole saatavilla, tulee transitionhakemuksen kyseisen kohdan liitteeksi lisätä (*placeholder-*)asiakirja, jossa nimetään puoltavan lausunnon antanut eettinen toimikunta sekä lääkeviranomaisen ja jossa todetaan, että asia on huomioitu alkuperäisessä lääketutkimusdirektiivin (2001/20/EY) ja tutkimuslain (488/1999) mukaisessa arvioinnissa.
- **Tässä vaiheessa ei tule lisätä uusia asiakirjoja eikä tehdä muutoksia hyväksytyihin asiakirjoihin!**

1. Transition jälkeinen merkittävä muutos – hakemus (SM)

- **Puuttuvat selvitykset ja asiakirjat (joiden tilalla on placeholder-dokumentti) tulee toimittaa ensimmäisessä merkittävä muutos -hakemuksessa (Substantial Modification, SM) riippuen siitä, mitä osaa (I, II tai I & II) muutoshakemus koskee**

1. Transition jälkeinen merkittävä muutos -hakemus (JATKUU)

- Pienet teknisiksi katsottavat muutokset voidaan tehdä EU-portaalissa ei-merkittävänä (Non-Substantial Modification; NSM) muutoksena:
 - Henkilötietojen säilytysajan korjaus tiedotteeseen
 - Henkilötietojen käsittelyn lakiperusta (laki lääketieteellisestä tutkimuksesta 21b § → laki kliinisestä lääketutkimuksesta 33 §)
 - *Tutkimuksesta vastaava henkilö ja päätutkija* -termien muutos johtavaksi tutkijaksi
- Lisätietoja: KOM Q&A:n (https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en) 11.6 ja 11.7

YHDISTELMÄTUTKIMUKSET

- Jos tutkimus suoritetaan siten, että se yhdistetään kliiniseen lääketutkimukseen, tutkimuksen eettisen arvioinnin suorittaa Tukija
- **Hakemus toimitetaan CTIS-järjestelmään**
 - Saatekirjeessä tulee olla luettelo lääkinnällisistä laitteista (MD/IVD), joita on tarkoitus tutkia kliinisessä lääketutkimuksessa sekä tieto siitä, ovatko laitteet saaneet CE-merkinnän suunniteltua käyttötarkoitusta varten
 - Huom. lääketutkimus, jossa käytetään laitetta, jota ei kuitenkaan tutkita, eikä laitetutkimus, jossa on mukana lääke, jota ei kuitenkaan tutkita, eivät ole yhdistelmä­tutkimuksia

YHDISTELMÄTUTKIMUKSET (jatkuu)

- **Laitetta koskeva asiakirjat voi toimittaa Tukijalle eettiseen arviointiin erikseen CTIS-järjestelmän ulkopuolella**

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

- Laitetta koskevat asiakirjat tulee toimittaa samanaikaisesti lääketutkimuksen kanssa
- Samansisältöisiä asiakirjoja ei tule toimittaa kahdesti

Turvalomakkeella toimitettavat asiakirjat

- Allekirjoitettu **saatekirje** (ml. EU-tutkimusnumero ja liiteluettelo)
- Laitetta koskeva **tutkijan tietopaketti**
- Laitetta koskeva **tutkimussuunnitelma** (sikäli kuin erillinen)
- Laitetta koskevan **tutkimussuunnitelman tiivistelmä** (sikäli kuin erillinen)
- Laitetta koskeva **tutkittavalle annettava materiaali** (esim. erillinen tiedote- ja suostumus, jos niitä ei ole toimitettu CTIS-hakemuksen mukana)

ENNAKKOKYSEMYKSIÄ

- "Tarvitseeko EUCTR-transition läpi menemisestä ilmoittaa tutkimusta aiemmin käsitelleelle paikalliselle eettiselle toimikunnalle vai saavatko he tiedon jostain?"
 - Ei, Tukija toimittaa alueelliselle tiedon siirrosta
- "Transition jälkeinen ensimmäinen muutoshakemus: Kuinka paljon Tukija suosittelee muokkaamaan potilastiedotteiden tietosuojatekstiä Tukijan malliasiakirjan mukaiseksi. Muutoksia direktiivi vs asetus on paljon ja tekstiä tuntuu olevan supistettu aiemmasta."
 - Edellytetyt muutokset ovat vähäisiä. Ne voi tehdä myös NSM-menettelyssä. Ks. edelliset diat sekä Tukijan mallitiedotepohja (asetuksen mukaiset tutkimukset)

ENNAKKOKYSYMYKSIÄ (jatkuu)

- "Part II TUKIJA:n arvio; TUKIJA:lla on 45 pv aikaa arvioida Part II dokumentteja. TUKIJA:n Kokouksia on 2 viikon välein. Milloin TUKIJA käytännössä kommentoi dokumentit?? Saammeko mitään viitteitä siitä, missä TUKIJA:n kokouksessa dokumentit lopulta käsitellään?? Tämä olisi arvokasta tietoa. On raskasta pitää työntekijöitä jatkuvassa valmiustilassa odottamassa kommentteja (myös lomina on peruttu ja siirretty lähinnä varmuuden vuoksi, jotta työntekijät ovat varmuudella paikalla vastaamassa lisäkysymyksiin, vastausaika on varsin lyhyt)."
 - Tukija pyrkii mahdollisuuksien mukaan toimittamaan osan II lisätietopyynnön (*Request for Information, RFI*) lähipäivinä osan I RFI:n kanssa, jotta arvioinnit olisivat mahdollisimman yhtäaikaiset. Pyrimme noudattamaan määräaikoja niin, että teemme RFI:n ja arviointiraportin osasta II lähellä (osa)määräaikoja, jotta toiminta olisi ennustettavaa (jos tästä pääsäännöstä poiketaan huomattavasti, olemme yhteydessä toimeksiantajaan)

ENNAKKOKYSEMYKSIÄ (jatkuu)

➤ "Tietoon perustuvan suostumuksen antamismenettely: Tukijan ohjeistuksen mukaan tämän tulee olla suomeksi tai ruotsiksi, ja siihen on käytettävä Recruitment and Informed consent procedure -lomaketta. Voiko Recruitment and Informed consent procedure -lomakkeen kääntää kokonaisuudessaan suomeksi, niin että se vastaa sekä kohtaan K59, rekrytointimenettelyt, että suostumuksen antamismenettelyn."

- Kyllä voi. Ks. tarkemmin Tukijan ohje: *EU:n lääketutkimusasetuksen (536/2014) liitteen I ja muut hakemuksen osan II arviointia koskevat selvitykset (11.1.2023):* https://www.tukija.fi/documents/11872818/0/Osan+II+hakemusasiakirjat+Suomi_p%C3%A4ivitetty_22032023_puhdasv.pdf/c4965906-0b68-e53d-f117-c5e7fff76170?t=1679481685739

ENNAKKOKYSEMYKSIÄ (jatkuu)

- "Tiedotemateriaalin tulee Tukijan ohjeistuksen mukaisesti sisältää EU:n yleisen tietosuoja-asetuksen mukaiset tiedot rekisteröidyn informoimiseksi (12–14 artiklat), kuten erillinen tietosuojaseloste- tai tietosuojaselvitysliite. Tuleeko tietosuojaselosteen olla aina suomeksi tai ruotsiksi?"
 - Ko. asiakirja toimitetaan hakemuksen osiossa *L Tutkittavalle annettavat tiedot* (ei osiossa R tietosuoja...), ja näin ollen sen tulee olla joko suomeksi tai ruotsiksi. Ks. tarkemmin Tukijan ohje: *EU:n lääketutkimusasetuksen (536/2014) liitteen I ja muut hakemuksen osan II arviointia koskevat selvitykset* (11.1.2023)

ENNAKKOKYSEMYKSIÄ (jatkuu)

➤ "Tuleeko Suomessa toimittaa erillisellä asiakirjalla luettelo suunnitelluista kliinisen lääketutkimuksen tutkimuspaikoista, johtavien tutkijoiden nimi ja asema sekä tutkittavien suunniteltu lukumäärä tutkimuspaikoilla, vai onko CTIS:issä täytettävä tutkimuskeskusten listaus riittävä?"

- Erillistä asiakirjaa ei tarvita. Huom. EU-templaattia (*Site Suitability*) on päivitetty tämän osalta, ja nämä tiedot on nyt sisällytetty asiakirjaan. Ks. EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en
- Tukija suosittelee vahvasti EU-templaattien käyttöä. Niiden käyttö varmistaa, että kaikki tarvittavat asiat sisältyvät edellytettyihin asiakirjoihin ja selvityksiin.

ENNAKKOKYSEMYKSIÄ (jatkuu)

➤ "Miten suhtaudutte eICFään?"

- Sähköisen tietoon perustuvan suostumuksen käyttäminen Suomessa on mahdollista. Tukija arvioi sen käyttöä tutkimuskohtaisesti, varsinkin tutkittavien ryhmä huomioiden. Sähköisessä suostumuksessa on keskeistä pystyä varmistamaan se, että tutkittava saa asianmukaisesti kaiken informaation ja siitä on mahdollista keskustella ja voidaan varmistaa, että tutkittava ymmärtää annetut tiedot. Lisäksi suostumuksen allekirjoittajan henkilöllisyys tulee varmentaa luotettavalla tavalla. Sähköisissä suostumuksissa on sovellettu vahvaa tunnistautumista.
- Euroopan komissio on julkaissut asiakirjan *Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials* (löytyy Eudralex volume 10 -sivulta: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en#set-of-documents-applicable-to-clinical-trials-authorized-under-regulation-eu-no-5362014), jonka lopusta löytyy taulukko siitä, mitä etätoimintoja Suomessa on mahdollista tehdä ja niihin liittyvistä huomioista.

➤ "Miten suhtaudutte eICF:ään?" TARKEMMIN (erit. Fimean ohjeiden mukaisesti)

- eICF:n eli sähköisen tiedotteen ja suostumuslomakkeen käyttäminen kliinisessä tutkimuksessa on soveltuvia säädöksiä noudattaen mahdollista, kun tutkimuksessa huomioidaan ja hakemuksessa selvitetään vähintään:
 - suostumustietojen (ID, pvm) luotettava yhdistäminen osallistujan muihin tutkimuksesta kerättäviin tietoihin
 - minkä tahon omistama ja hallussa suostumuksessa käytettävä sovellus ja siihen kertyvät tiedot (tutkijan/sponsorin/kolmannen osapuolen) ovat
 - onko käytettävä sovellus käyttötarkoitukseensa soveltuva tutkimukseen osallistujat huomioiden, onko sovellus validoitu, ja noudattaako se voimassa olevia määräyksiä ja ohjeistuksia
 - alkuperäisen allekirjoitetun sähköisen suostumuksen arkistointi myös tutkijalle siten, että tutkija (ja mahdolliset tarkastajat) pääsevät katsomaan/tarkastamaan suostumuksen myöhemminkin (pdf ei riitä aidoksi suostumuskäsitteeksi)
- Mikäli eICF:ä käytettäisiin etäsuostumuksen antamiseen, tulee selvittää myös:
 - osallistujien ja suostumuksen vastaanottajien luotettava identifiointi (vahva tunnistautuminen vaaditaan)
 - tapa, jolla mahdolliset tutkimukseen osallistujat voivat keskustella tutkimusryhmän jäsenen kanssa ja saada halutessaan tutkimuksesta lisätietoja
 - miten osallistuja saa tietoturvallisesti kopion allekirjoittamastaan suostumuksesta
 - osallistujien omia laitteita käytettäessä käytön tietoturvallisuus ja mahdollisten kertyneiden datojen poisto omista laitteista

ENNAKKOKYSYMYKSIÄ (jatkuu)

- "TUKIJA:n sivuston ohjeita tutkijoille pitää parantaa ja yksinkertaistaa: kuka vastaa tästä?"
 - Kiitos, kaikki palaute on tervetullutta. Tukijan sihteeristö vastaa Tukijan verkkosivuista ja ohjeistusten valmistelusta. Palautetta voi lähettää: info@tukija.fi
- "Edelliseen kysymykseen liittyen: CTIS -järjestelmän ohjeistus puuttuu TUKIJA:n sivustolta (se mitä liitteitä tutkijan tulee liittää hakemukseen). Millä aikataululla nämä ovat tulossa?"
 - Tukijan verkkosivuilta löytyy ohje osan II selvityksiin ja transiiohakemusten sekä yhdistelmä tutkimushakemusten tekemiseen. Ks. myös [muut ohjeet](#).
- "Miksi Suomi tulkitsee eri tavalla CTIS-tietokannan pakollisuutta kuin muu Eurooppa. Käyttö on pakollista, jos tutkimus jatkuu tammikuuhun 2025 mutta Suomi edellyttää, että kaikki tutkimukset tulee viedä ko. alustalle jo nyt."
 - Tulkinta siirtymäaika säännöksistä EI ole poikkeava. Vain uudet kliiniset lääketutkimus -hakemukset on tehtävä CTIS-järjestelmässä 31.1.2023 lähtien.

ENNAKKOKYSYMYKSIÄ (jatkuu)

- "Lääketutkimus, jossa laitetutkimus mukana CTIS prosessissa. Miten olisi paras tapa toimia hakemusten kanssa? Mitä tulee ottaa huomioon?"
 - Ks. edelliset diat, Tukijan verkkosivut ja ota yhteyttä edeltä käsin info@tukija.fi
- "Jos tutkimuksessa on mukana sekä tutkittava lääke että laite (ml IVD) onko jatkossa mahdollista lähettää molemmat hakemukset samaan aikaan arvioitavaksi? Tämä on mahdollista useimmissa EU-alueen maissa, minkä vuoksi Suomi jää jälkeen aloituksessa tai Suomea ei valita mukaan lainkaan."
 - Hakemuksen molemmat osat tulee toimittaa yhtä aikaa (saman päivän aikana) Tukijalle arvioitavaksi (CTIS+Tukijan [lomake](#)). Ks. Edelliset diat.

ENNAKKOKYSYMYKSIÄ (jatkuu)

- "CTIS Part 2 - Tukijan yhteenveto lisäselvityspyynnöistä eli millaisia ongelmia hakemuksissa on ollut"
 - Valtaosassa hakemuksia ei merkittäviä/erityisiä puutteita tai ongelmia, mutta joissain...
 - Tiettyjen edellytettyjen selvitysten puuttuminen (näytteet...)
 - Suostumusprosessin kuvausta ei ole toimitettu suomeksi, vaan rekrytointiin ja suostumusprosessiin liittyvän EU-templaatin kaikkiin osioihin on vastattu englanniksi
 - Tukijan tiedotemallipohjaa ei ole käytetty tiedotteen laadinnan pohjana
 - Konekäännökset tiedotteissa. Käskevät ja osallistumisen olettavat muotoilut. Keskeiset tutkimuksen kulkuun, toimenpiteisiin sekä haittoihin liittyvät asiat sisältyvät vain tiedotteen liitteeseen, vaikka ne tulee sisältyä varsinaiseen tiedotteeseen (esim. säteilyaltistus)
 - Suomen kontekstiin sopimattomat asiat (kuten mainosmaiset rekrytointi-ilmoitukset)
 - Lisätutkimussuostumukseen liittyvät kysymykset (erit. näytteiden hyvin laaja jatkokäyttö)

Lisätietoja

- CTR=EU:n lääketutkimusasetus (536/2014)
- Laki kliinisestä lääketutkimuksesta (983/2021)
- EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines
- Questions and Answer Document – CTR (Feb. 2023)
- Laki lääkinnällisistä laitteista (719/2021)
- EU:n asetus lääkinnällisistä laitteista (2017/745)

Lisätietoja (jatkuu)

- EU:n asetus in vitro -diagnostiikkaan tarkoitetuista lääkinnällisistä laitteista (2017/746)
- Q&A interface between CTR and IVDR (MDCG 2022-10)
- Tukijan ohje: *EU:n lääketutkimusasetuksen (536/2014) liitteen I ja muut hakemuksen osan II arviointia koskevat selvitykset* (11.1.2023)
- Tukijan toimintaohje (EU:n lääketutkimusasetuksen 536/2014 mukaiset lääketutkimukset ja biopankkitoiminta) (31.1.2022)
- Tukijan tiedote ja suostumusasiakirja -mallipohja (17.2.2023)
- Tukijan muut ohjeet (linkki)