

## **IHMISEEN KOHDISTUVAT KLIINiset LÄÄKETUTKIMUKSET**

### **Valtuutussäännökset**

Läkelaki 87 §, 15 a §

Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta 10 i §

### **Kohderyhmät**

Kliinisiä lääketutkimuksia suorittavat

### **Voimassaoloaika**

1.12.2007 - 30.11.2012

### **Kumottavat normit**

Määräys nro 2/2004

Määräys nro 1/2006

## SISÄLLYSLUETTELO

1. YLEISTÄ.....	3
2. MÄÄRITELMÄT JA SANASTO .....	4
3. KLIINISTEN LÄÄKETUTKIMUSTEN YLEISET EDELLYTYKSET.....	8
4. TUTKIMUKSESSA KÄYTETTÄVÄT LÄÄKKEET.....	8
5. ILMOITUS KLIINISESTÄ LÄÄKETUTKIMUKSESTA .....	9
6. ILMOITUKSEEN LIITETTÄVÄT ASIAKIRJAT .....	9
7. ILMOITUSLOMAKE .....	11
8. TUTKIMUSSUUNNITELMA .....	11
9. TUTKIMUSSUUNNITELMAN MUUTOKSET.....	12
10. HAITTATAPAHTUMISTA JA -VAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN .....	13
11. TUTKIMUKSEN KÄYNNISTÄMINEN, KESKEYTTÄMINEN JA LOPETTAMINEN.....	14
12. SELVITYS TUTKIMUSTULOKSISTA .....	14
13. TARKASTUKSET JA VALVONTA.....	15
14. TUTKIMUSTIEDOSTOT JA ASIAKIRJOJEN SÄILYTTÄMINEN .....	15
15. POIKKEUKSIEN MYÖNTÄMINEN.....	15
16. OHJAUS JA NEUVONTA.....	15
JAKELU .....	16
TIEDOKSI.....	16
LIITE 1. HYVÄN KLIINISEN TUTKIMUSTAVAN PERIAATTEET .....	18
LIITE 2. TUTKIMUSLÄÄKETTÄ KOSKEVAT TIEDOT (IMPD) .....	18
1. Farmaseuttiset, kemialliset ja biologiset tiedot.....	20
2. Toksikologiset, farmakologiset ja kliiniset tiedot.....	20
3. Valmistus, maahantuonti ja jakelu.....	20
LIITE 3. LINKKEJÄ .....	22
LAIT JA ASETUKSET .....	22

## 1. YLEISTÄ

Lääkelain (395/87) 15a § ja 87 §:n nojalla sekä lääketieteellisestä tutkimuksesta annetun lain (488/99) 10 i § nojalla Lääkelaitos antaa seuraavat määräykset noudatettaviksi ihmiseen kohdistuvissa kliinisissä lääketutkimuksissa.

Ihmisiin kohdistuvia kliinisiä lääketutkimuksia tehtäessä on noudatettava Suomessa voimassa olevaa lainsäädäntöä.

Erityisesti on otettava huomioon:

Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta (488/1999) ja asetus lääketieteellisestä tutkimuksesta (986/1999) sekä niiden nojalla annetut alemmanasteiset säädökset

Lääkelaki (395/1987)

Laki potilaan asemasta ja oikeuksista (785/1992)

Henkilötietolaki (523/1999)

Geeniteknikkalaki (377/95) - ja asetus (821/1995)

Potilasvahinkolaki (585/1986)

Tällä määräyksellä saatetaan kansallisesti voimaan kliinisistä lääketutkimuksista Euroopan yhteisöissä annettu Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/20/EY ja sen soveltamista koskevat komission direktiivit lääkkeiden hyvästä tuotantotavasta 2003/94/EY ja ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteista ja yksityiskohtaisista ohjeista sekä kyseisten valmisteiden valmistus- tai tuontilupaa koskevista vaatimuksista 2005/28/EY. Tämä määräys ei koske Euroopan komission direktiivin 2005/28/EY kuudetta artiklaa.

Euroopan Unionissa on annettu kliinisiä lääketutkimuksia koskeva ohje hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamisesta (Good Clinical Practice CPMP/ICH/135/95).

Näiden normien ja ohjeiden lisäksi tulee ottaa huomioon Maailman lääkäriliiton Helsingin julistus ja Euroopan Neuvoston ihmisoikeuksia ja biolääketiedettä koskeva yleissopimus (ETS 164. Council of Europe. Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine. Strasbourg 1997).

Liitteessä 3 on lueteltu internet-osoitteita, joista normeja, ohjeita ja suosituksia on saatavissa.

## 2. MÄÄRITELMÄT JA SANASTO

### **CIOMS**

Council for International Organizations of Medical Sciences

### **EMEA (The European Medicines Agency)**

Euroopan lääkevirasto

### **EudraCT** numero

Eurooppalaisessa tietokannassa (EudraCT) käytettävä tutkimuksen tunnistenumero, jonka toimeksiantaja hankkii.

### **EudraVigilance**

Lääkkeiden haittavaikutuksia koskevien tietojen käsittelyyn, arviointiin ja vaihtoon Euroopan talousalueella tarkoitettu verkosto ja tietopankki, jota EMEA ylläpitää. EudraVigilance CT (Clinical Trial module) on sen klinisiä lääketutkimuksia koskeva osa.

### **Geeniterapiassa käytettävä lääkevalmiste**

Geeniterapiassa käytettävällä lääkevalmisteella tarkoitetaan sellaisten valmistusprosessien kautta saatua valmistetta, jonka avulla siirretään in vivo tai ex vivo ihmisen soluihin profylaktinen, diagnostinen tai terapeuttinen geeni (eli nukleiinihapon osa), ja sen ilmentymää in vivo. Geenisiirrossa on mukana geenin kuljetusjärjestelmään sisältyvä ilmentämisjärjestelmä, kuljetin eli vektori, joka voi olla alkuperältään viraalinen tai muu kuin viraalinen. Vektori voidaan liittää myös ihmisen tai eläimen soluun.

### **Haittatapahtuma** (adverse event)

Lääkettä saaneella tai muulla tutkittavalla henkilöllä ilmenevä haitallinen tapahtuma, joka ei välttämättä johdu lääkkeestä.

#### **Vakava haittatapahtuma** (serious adverse event, SAE)

Haittatapahtuma, joka johtaa kuolemaan, hengenvaaraan, vaatii sairaalahoitoa aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan tai aiheuttaa synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman.

### **Haittavaikutus** (adverse reaction)

Lääkkeen aiheuttama haitallinen ja tahaton vaikutus, joka esiintyy ihmisillä sairauden ehkäisyyn, taudin määrittämiseen tai hoitoon tai elintoimintojen palauttamiseen, korjaamiseen tai muuntamiseen tavanomaisesti käytettyjen annosten yhteydessä. Haitallinen tahaton vaste lääkevalmisteelle annoksesta riippumatta, silloin kun syy-yhteys lääkkeeseen on mahdollinen.

#### **Odottamaton haittavaikutus** (unexpected adverse reaction)

Haittavaikutus, jonka luonne tai vakavuus eivät ole yhdenmukaisia lääkevalmisteesta valmisteyhteenvedossa tai tutkijan tietopaketissa annettujen tietojen kanssa.

#### **Vakava haittavaikutus** (serious adverse reaction, SAR)

Haittavaikutus, joka johtaa kuolemaan, hengenvaaraan, vaatii sairaalahoitoa aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan tai aiheuttaa synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman.

#### **Odottamaton vakava haittavaikutus** (unexpected serious adverse reaction, SUSAR)

Vakava haittavaikutus, joka on samalla odottamaton.

### **IMP** (investigational medicinal product)

Katso tutkimuslääke. Sitä koskevista tiedoista käytetään lyhennettä IMPD (investigational medicinal product dossier)

### **Interventiotutkimus**

Tutkimus, jossa tutkittavan koskemattomuuteen puututaan tutkimuksesta aiheutuvista syistä. Esimerkiksi annetaan tutkittavalle tutkimuslääkettä tai kohdistetaan tutkittavaan sellaisia ylimääräisiä toimenpiteitä (mm. näytteet, tutkimukset, kyselyt), joita muutoin ei tehtäisi. Katso myös : Muu kuin interventiotutkimus.

### **Kliininen lääketutkimus (clinical trial)**

Ihmiseen kohdistuva interventiotutkimus, jolla selvitetään lääkkeen vaikutuksia (tehoa tai turvallisuutta eli farmakodynamiikkaa) ihmisessä tai lääkkeen farmakokinetiikkaa (imeytymistä, jakautumista, aineenvaihduntaa tai erittymistä) ihmiselimestössä, tai molempia.

### **Lääke**

Lääkkeellä tarkoitetaan valmistetta tai ainetta, jonka tarkoituksena on sisäisesti tai ulkoisesti käytettynä parantaa, lievittää tai ehkäistä sairautta tai sen oireita ihmisessä tai eläimessä. Lääkkeeksi katsotaan myös sisäisesti tai ulkoisesti käytettävä aine tai aineiden yhdistelmä, jota voidaan käyttää ihmisen tai eläimen elintoimintojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen avulla taikka terveydentilan tai sairauden syyn selvittämiseksi. Epäselvissä tapauksissa, joissa tuote voi kaikki sen ominaisuudet huomioon ottaen vastata lääkkeen ja muualla lainsäädännössä tai Euroopan unionin säädöksissä olevan muun valmisteen määritelmää, sovelletaan valmisteseen ensi sijassa, mitä lääkkeestä on säädetty. (Katso myös: tutkimuslääke)

### **MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)**

Kaupallinen lääketieteellisten termien luokittelujärjestelmä, jota Euroopan lääkevirasto (EMA) käyttää lääkevalmisteiden haittavaikutusten luokittelussa.

### **Monikeskustutkimus (multicentre trial)**

Yhden tutkimussuunnitelman mukaisesti useammassa kuin yhdessä tutkimuspaikassa toteutettava tutkimus.

### **Muu kuin interventiotutkimus**

Tutkimus, jossa lääke tai lääkkeet määrätään tavanomaiseen tapaan myyntiluvassa määriteltyjen edellytysten mukaisesti. Tutkimussuunnitelmassa ei etukäteen määrätä potilaan erityisestä hoito-ohjelmasta, tutkimus on osa tavanomaista lääketieteellistä käytäntöä ja päätös lääkkeen määräämisestä on täysin riippumaton tutkimukseen mukaan ottamista koskevasta päätöksestä. Potilaisiin ei saa soveltaa ylimääräisiä diagnostisia tai seurantamenetelmiä, ja tietojen analysoinnissa käytetään epidemiologisia menetelmiä.

### **Muuntogeeninen mikro-organismi**

Muuntogeenisen mikro-organismien perintöainesta on muunneltu tavalla, joka ei toteudu luonnossa paritumisen tuloksena tai luonnollisena yhdistelmänä. Mikro-organismi on mikrobiologinen solu- tai muu rakenne, joka pystyy lisääntymään tai siirtämään perintöainesta, mukaan luettuina virukset, viroidit sekä eläin- ja kasvisoluviljelmät sekä ihmisolun- ja kudosisoluviljelmät.

### **Oleellinen muutos tutkimussuunnitelmaan (substantial amendment)**

Huomattava muutos, joka saattaa vaikuttaa tutkittavien turvallisuuteen, ruumiilliseen tai henkiseen hyvinvointiin tai vaikuttaa tutkimuksen tieteelliseen arvoon tai muuttaa merkittävästi tutkimuslääkkeen laatua tai turvallisuutta tai on jollain muulla tavalla merkittävä.

### **Riippumaton seurantaryhmä (independent data-monitoring committee, IDMC)**

Toimeksiantajasta ja tutkijasta riippumaton tutkimuksen kulkua säännöllisesti seuraava asiantuntijaryhmä, riippumaton tietojenseurantatoimikunta. Ryhmä seuraa tutkimuksen etenemistä, turvallisuustietoja ja kriittisiä tulosmuutoksia ja voi tarvittaessa suositella tutkimuksen jatkamista, muuttamista tai keskeyttämistä.

### **Somaattinen soluterapia**

Somaattisella soluterapialla tarkoitetaan autologisten (potilaasta itsestään peräisin olevien), allogeenisten (toisesta ihmisestä peräisin olevien) tai ksenogeenisten (eläinperäisten) somaattisten elävien solujen käyttöä ihmisillä siten, että kyseisten solujen ominaisuuksia on niille suoritettuna käsittelyn tuloksena huomattavasti muutettu terapeuttisten, diagnostisten tai ennalta ehkäisevien vaikutusten tuottamiseksi metabolisin, farmakologisin tai immunologisin keinoin. Tällaisena käsittelynä pidetään autologisten solupopulaatioiden lisäämistä tai aktivoimista ex vivo (adoptiivista immuunihoitoa) sekä allogeenisten ja ksenogeenisten solujen käyttöä liitettyinä lääkinnällisiin laitteisiin ex vivo tai in vivo (esimerkiksi mikrokapselit, biohajoavat ja muut sisäiset matriksivalmisteet).

**Suostumusasiakirja** (informed consent form)

Asiakirja, jossa annetaan tutkittavalle henkilölle selvitys hänen oikeuksistaan, tutkimuksen tarkoituksesta, luonteesta, siinä käytettävistä menetelmistä, mahdollisista riskeistä ja haitoista, ja jossa ovat suostumuksen antajan ja vastaanottajan allekirjoitukset. Asiakirja voi olla yksiosainen, tai muodostua tutkittavan henkilön tiedotteesta (tai potilastiedotteesta) ja suostumuksesta.

**Tarkastus** (inspection)

Toimivaltaisen lääkevalvontaviranomaisen, kuten Lääkelaitoksen, tekemä asiakirjojen, tilojen, laitteiden, laadunvarmistusjärjestelmän ja muiden sellaisten seikkojen virallinen tarkastus, jotka viranomaisen katsoo liittyvän kliiniseen tutkimukseen ja joiden tarkastamista viranomaisen pitää tarpeellisena.

**Toimeksiantaja** (sponsor)

Henkilö, yritys, laitos tai järjestö, joka vastaa kliinisen tutkimuksen aloittamisesta, johtamisesta tai rahoittamisesta. Mikäli ulkopuolinen taho osallistuu tutkimuksen toteuttamiseen vain rahoittamalla sitä, tutkija ja rahoittaja voivat sopia keskenään, että tutkija on myös toimeksiantaja; jos tutkimuksella ei ole ulkopuolista toimeksiantajaa, on tutkija toimeksiantaja.

**Tutkija** (investigator)

Lääkäri tai hammaslääkäri, jolla on asianmukainen ammatillinen ja tieteellinen pätevyys, ja joka vastaa kliinisen tutkimuksen suorittamisesta tutkimuspaikassa; jos tutkimuksen jossain tutkimuspaikassa suorittaa tutkimusryhmä, tutkijalla tarkoitetaan ryhmän johtajana toimivaa lääkäriä tai hammaslääkäriä.

**Avustava tutkija** (subinvestigator)

Kliinisen tutkimusryhmän nimetty jäsen, joka tutkimuksesta vastaavan henkilön tai tutkijan ohjauksessa tekee tutkimukseen liittyviä toimenpiteitä ja päätöksiä.

**Koordinoiva tutkija** (coordinating investigator)

Tutkija, joka vastaa monikeskustutkimukseen osallistuvien eri tutkimuskeskusten tutkijoiden työn koordinoinnista.

**Tutkimuksesta vastaava henkilö**

Asianmukaisen ammatillisen ja tieteellisen pätevyyden Suomessa omaava laillistettu lääkäri tai hammaslääkäri, joka vastaa tutkimuksesta. Hän huolehtii, että tutkimusta varten on käytettävissä pätevä henkilökunta, riittävät välineet ja laitteet ja että tutkimus voidaan suorittaa turvallisissa olosuhteissa. Hänen on varmistettava, että laissa asetetut vaatimukset, tutkittavan asemaa koskevat kansainväliset velvoitteet ja sekä tutkimusta koskevat määräykset ja ohjeet otetaan huomioon tutkimusta tehtäessä. Hänen on keskeytettävä tutkimus heti, kun tutkittavan turvallisuus sitä edellyttää ja suoritettava välittömästi tutkittavien suojelemiseksi tarvittavat varotoimenpiteet.

**Tutkijan tietopaketti** (Investigator's Brochure)

Yhteenvedo tutkimuslääkettä koskevista prekliinisistä, kliinisistä ja muista tiedoista, jotka ovat merkityksellisiä tutkimuslääkkeen ihmiseen kohdistuvalle käytölle. Tiedot on esitettävä tiiviissä, yksinkertaisessa, objektiivisessä, tasapainoisessa ja muussa kuin myynninedistämiseen tähtäävässä muodossa, jotta kliininen asiantuntija tai mahdollinen tutkija ymmärtää ne ja voi tehdä puolueettoman arvioinnin ehdotetun kliinisen tutkimuksen hyödyistä ja riskeistä.

**Tutkimuksen alkaminen ja päättyminen**

Tutkimus katsotaan alkaneeksi silloin, kun ensimmäinen tutkittava henkilö allekirjoittaa suostumusasiakirjan. Tutkimus katsotaan päättyneeksi silloin, kun koko tutkimuksen kliininen vaihe on ohi viimeisen tutkittavan henkilön osalta.

**Tutkimuslääke** (investigational medicinal product, IMP)

Kliinisessä tutkimuksessa tutkittava tai vertailuvalmisteena käytettävä lääkevalmiste, joka voi sisältää vaikuttavaa ainetta tai lumetta eli plaseboa. Tutkimuslääke voi olla valmiste, jolla on myyntilupa, mutta jota käytetään eri tarkoitukseen tai eri muodossa (ulkomuoto tai pakkaus) kuin luvan saanutta lääkemuotoa, taikka jota käytetään muuta kuin hyväksytyä indikaatiota varten tai lisätietojen saamiseksi luvan saaneesta lääkemuodosta.

**Tutkimuslääkkeen tiedot** (Investigational medicinal product dossier, IMPD)

Tutkimuslääkettä koskevat tiedot, jotka on liitettävä tutkimusilmoitukseen. Liitettävien tietojen laajuus riippuu siitä, onko tutkimuslääkkeellä myyntilupa vai ei (Liite 2).

**Tutkimuspaikka**

Paikka jossa tutkittavia henkilöitä tutkitaan.

**Tutkimussuunnitelma** (protocol)

Asiakirja, jossa esitetään tutkimuksen tavoite tai tavoitteet, suunnitelma, menetelmä, tilastolliset näkökohdat ja tutkimuksen organisointi. Tutkimussuunnitelmalla tarkoitetaan itse tutkimussuunnitelmaa, sen myöhempiä versioita ja sen muutoksia.

**Tutkittava**

Henkilö, joka osallistuu tutkimukseen joko tutkimuslääkkeen saajana tai verrokkina. Kyseessä voi olla potilas tai terve vapaaehtoinen.

### **3. KLIINISTEN LÄÄKETUTKIMUSTEN YLEISET EDELLYTYKSET**

Suomessa tehtäviä lääketieteellisiä tutkimuksia säätelee laki lääketieteellisestä tutkimuksesta (488/1999). Se kattaa kaikki lääketieteelliset tutkimukset joissa puututaan ihmisen tai ihmisen alkion taikka sikiön koskemattomuuteen, myös kliiniset lääketutkimukset, joita koskevia säädöksiä on myös lääkelaisissa (395/1987).

Lääketieteellisen tutkimuksen tulee kunnioittaa ihmisarvon loukkaamattomuuden periaatetta. Tutkittavan etu ja hyvinvointi on aina asetettava tieteen ja yhteiskunnan etujen edelle. Tutkittavalle mahdollisesti aiheutuvat riskit ja haitat on pyrittävä ehkäisemään. Tutkimus on suoritettava hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteiden (Liite 1) sekä Helsingin julistuksen periaatteiden mukaisesti. Tutkimuksen on oltava lääketieteellisesti perusteltu.

Tutkittavalle on annettava riittävä selvitys tutkimuksesta ja tutkittavan oikeuksista. Tutkittavalta on saatava tietoon perustuva kirjallinen suostumus tutkimukseen osallistumisesta. Annetusta suostumuksesta huolimatta tutkittava voi milloin tahansa luopua tutkimukseen osallistumisesta ilman, että hänen tarvitsee perustella luopumistaan tai että luopuminen vaikuttaisi kielteisesti esimerkiksi sairaan henkilön hoitosuhteen jatkumiseen.

Jokaisella kliinisellä lääketutkimuksella on oltava toimeksiantaja sekä Suomessa tutkimuksesta vastaava henkilö, jonka tulee olla lääkäri tai hammaslääkäri, jolla on asianmukainen ammatillinen ja tieteellinen pätevyys. Tutkimuksesta vastaavan henkilön tehtävänä on huolehtia siitä, että tutkimusta varten on käytettävissä pätevä ja ohjeistettu henkilökunta, riittävät välineet ja laitteet ja että tutkimus voidaan muutoinkin suorittaa turvallisissa olosuhteissa. Lisäksi tutkimuksesta vastaavan henkilön on varmistettava, että tutkimusta tehtäessä otetaan huomioon mitä siitä säädetään tai määrätään ja mitä tutkittavan asemaa koskevat kansainväliset velvoitteet tai sitä koskevat ohjeet edellyttävät.

Pitkäkestoisia suurilla potilasmäärillä tehtäviä tutkimuksia ja uusia potentiaalisesti vaarallisia hoitoja koskevia tutkimuksia valvomaan on tarvittaessa perustettava toimeksiantajasta ja tutkijoista riippumaton seurantaryhmä. Ryhmä seuraa tutkimuksen etenemistä, turvallisuustietoja ja kriittisiä tulosuuttujia, ja voi tarvittaessa suosittaa tutkimuksen jatkamista, muuttamista tai keskeyttämistä.

Tutkijan ja toimeksiantajan välisen vastuunjaon yksityiskohdista voidaan sopia erikseen. Jos tutkimuksella ei ole ulkopuolista toimeksiantajaa, toimii tutkija myös toimeksiantajana.

Tutkimuksen aloittamiseen liittyvän ilmoituksen lisäksi Lääkelaitokselle on ilmoitettava tutkimussuunnitelmaan tehtävistä olennaisista muutoksista, tutkimuksissa ilmenneistä vakavista häirtavaikutuksista, tutkimuksen lopettamisesta ja toimitettava selvitys tutkimustuloksista. Vuosittain on lisäksi toimitettava selvitys tutkimukseen osallistuvien henkilöiden turvallisuudesta. Lääkelaitos suorittaa kliinisten lääketutkimusten tarkastuksia ja voi tarvittaessa määrätä tutkimuksen keskeyttäväksi.

### **4. TUTKIMUKSESSA KÄYTETTÄVÄT LÄÄKKEET**

Tutkimuksessa käytettävistä lääkkeistä on tutkimusryhmällä oltava käytettävissään riittävät farmakologiset, toksikologiset, farmaseuttis-kemialliset ja biologiset tiedot, ja ne tulee liittää kliinistä lääketutkimusta koskevaan ilmoitukseen (Liite 2).

Vastuu lääkkeitä koskevien tietojen riittävydestä on ensisijaisesti toimeksiantajalla, jonka on toimitettava kaikki niitä koskevat sekä muut mahdolliset tutkimukseen vaikuttavat tiedot sille lääkärille tai hammaslääkärille, joka aikoo ryhtyä suorittamaan kliinistä lääketutkimusta.

Jos toimeksiantaja ei ole oikeushenkilö, on tutkimuksesta vastaava henkilö vastuussa myös siitä, että lääkkeestä tai tutkittavasta aineesta on käytettävissä riittävät ja luotettavat tiedot.

Lääkkeistä, joilla on lääkelain 21 §:n tarkoittama myyntilupa, riittää yleensä viittaus myyntilupahakemuksen yhteydessä toimitettuun aineistoon (Liite 2).

Tutkimuslääkkeet voidaan luovuttaa tutkijan käyttöön Suomessa toimivasta lääketehtaasta, lääkkeitä kliinisiin lääketutkimuksiin valmistavasta yksiköstä, lääketukku kaupasta, sairaala-apteekista sekä apteekista. Jos tutkimus tehdään sairaalassa, tieto vastaanotetuista tutkimuslääkkeistä tulee toimittaa myös sairaala-apteekkiin tai



lääkekeskukseen. Mikäli apteekki, sairaala-apteekki tai lääkekeskus vastaa tutkimuslääkkeiden säilyttämisestä, voi näiden yksiköiden vastuuhenkilö kuitata tutkimuslääkkeet vastaanotetuiksi.

Toimeksiantajan tulee ylläpitää kirjanpitoa, josta käy ilmi tutkimuslääkkeen lähetys, vastaanotto, käyttö, palautus ja tuhoaminen.

Tutkija vastaa tutkimuspaikan lääkekirjanpidosta, josta käy ilmi lääkkeiden lähetys, vastaanotto, käyttö, palautus ja hävittäminen.

Tutkimuslääkkeet ja niiden antamiseksi käytettävät laitteet on annettava tutkittavalle maksutta, ellei muuhun menettelyyn ole perusteltua syytä.

Tutkimuslääkkeiden pakkausmerkinnät on tehtävä tarvittaessa molemmilla kotimaisilla kielillä. Mikäli pakkausta ei anneta potilaalle (esim. sairaalakäytössä), voivat merkinnät olla vain englanninkielisiä.

Pakkauksissa, joita käytetään kliinisiin tutkimuksiin, myös plasebopakkauksissa, on oltava merkintä "Kliiniseen tutkimukseen"/"För klinisk prövning".

Pakkauksen nimilipussa tulee olla tutkimuksen koodi, eränumero tai tunniste sen selvittämiseksi, valmistaja ja/tai toimeksiantaja, tutkijan nimi ja potilaan tunnus. Nimilipussa tulee olla myös lääkekuoto, antotapa ja/tai antoreitti, annosten määrä, säilytysohjeet (mikäli erityiset säilytysohjeet ovat tarpeen), viimeinen käyttöpäivämäärä ja tarvittaessa tekniset käyttöohjeet. Merkitsemisessä tulee ottaa huomioon myös *The rules governing medicinal products in the European Union: Vol IV, "Good manufacturing practices", Annex 13, "Manufacture of investigational medicinal products" sekä Annex 16 "Certification by a qualified person and Batch release"*.

## 5. ILMOITUS KLIINISESTÄ LÄÄKETUTKIMUKSESTA

Ilmoitus kliinisestä lääketutkimuksesta on tehtävä Lääkelaitokselle aina kun lääkkeen vaikutuksia tai ominaisuuksia tutkittaessa puututaan tutkittavan henkilön koskemattomuuteen. Ilmoitus on tehtävä riippumatta siitä onko tutkimuslääkkeellä lääkelain 21§:ssä tarkoitettu myyntilupa tai ei. Ilmoitusvelvollisuudesta ja käsittelyajoista on säädetty lääkelain 87§:ssä.

Lääkelaitokselle tulee tehdä ilmoitus vain interventiotutkimuksesta. Muista tutkimuksista ilmoitusta ei tehdä. Tällainen muu tutkimus (ei-interventiotutkimus) täyttää seuraavat tunnusmerkit:

- Kyseessä on potilaiden normaali hoito, joka ei poikkea tavanomaisesta hoitokäytännöstä.
- Potilaan koskemattomuuteen ei puututa tutkimuksesta johtuvin ylimääräisin tavoin.
- Tutkittaviin henkilöihin ei sovelleta ylimääräisiä diagnostisia tai muita seurantamenetelmiä, vaan tieto kootaan normaalin hoidon yhteydessä syntyvästä tiedosta.
- Lääkkeet määrätään tavanomaiseen tapaan, vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti.
- Päätös lääkkeen määräämisestä on täysin riippumaton tutkimukseen mukaan ottamista koskevasta päätöksestä.
- Tutkimussuunnitelmassa ei etukäteen määrätä potilaan erityisestä hoito-ohjelmasta ja lääkevalinnasta.
- Tietojen analysoinnissa käytetään epidemiologisia menetelmiä.

Epäselvissä tapauksissa Lääkelaitos päättää, onko lääketutkimuksesta tehtävä ilmoitus.

Monikeskustutkimus katsotaan yhdeksi tutkimukseksi, josta on tehtävä yksi täydellinen ilmoitus.

## 6. ILMOITUKSEEN LIITETTÄVÄT ASIAKIRJAT

Lääkelaitokselle tehtävään ilmoitukseen on liitettävä seuraavat asiakirjat:

1. Saatekirje. Toimeksiantaja laatii ja allekirjoittaa saatekirjeen ilmoituksen yhteyteen. Saatekirjeen otsikosta on ilmentävä EudraCT-numero, toimeksiantajan tutkimussuunnitelmalle antama numero "sponsor protocol number", tutkimussuunnitelman nimi ja Suomessa tutkimuksesta vastaavan henkilön

nimi. Kirjeen sisällössä kuvataan lyhyesti tutkimus ja kiinnitetään huomio tutkimuksen erityisiin ominaispiirteisiin (esim. erityiset potilasryhmät, lääkkeen antaminen ensimmäistä kertaa ihmisille, lääkkeen poikkeukselliset ominaispiirteet, poikkeava koeasetelma jne.). Saatekirjeessä luetellaan lisäksi ilmoitukseen liittyvät asiakirjat.

2. Luettelo tutkimuspaikoista ja tutkijoista. Luettelossa on oltava tutkimuspaikan osoite, kussakin tutkimuspaikassa toimivat tutkijat, heidän oppiarvonsa ja mahdollinen erikoisalansa, mikäli näitä tietoja ei ole esitetty ilmoituslomakkeessa.
3. Suomessa tutkimuksesta vastaavan henkilön ansioluettelo (curriculum vitae, CV)
4. Ilmoituslomake. Toimeksiantaja toimittaa täytetyn ilmoituslomakkeen Lääkelaitokselle allekirjoitettuna paperiversiona sekä elektronisena tiedostona. (katso luku 7. Ilmoituslomake).
5. Maksutosite tai pyyntö maksuvapautuksesta. Ilmoitukseen on liitettävä tosite Sosiaali- ja terveysministeriön voimassaolevan Lääkelaitoksen maksullisia suoritteita koskevan päätöksen mukaisen maksun suorittamisesta tai pyyntö maksuvapautuksesta. Maksu on maksettava Lääkelaitoksen tilille Sampo 800014-21979. Maksu on yksilöitävä siten, että siitä selviää mitä kliinistä lääketutkimusta se koskee. Monikeskustutkimuksesta maksetaan yksi käsittelymaksu. Yksityisen tutkijan, tutkijaryhmän, yliopiston laitoksen, yliopistollisen sairaalan klinikan, Kansanterveyslaitoksen, Sosiaali- ja terveysalan tutkimus- ja kehittämiskeskuksen ilman ulkopuolista rahoitusta tai yleishyödyllisen yhteisön rahoituksella tekemään kliiniseen lääketutkimukseen liittyvän ilmoituksen käsittelystä on mahdollista pyytää Lääkelaitokselta maksuvapautusta. Näissä tapauksissa tutkimusilmoitukseen on liitettävä vapaamuotoinen selvitys siitä, ettei tutkimus saa ulkopuolista rahoitusta. Ulkopuolisena rahoituksena ei pidetä tutkimusta varten saatuja maksuttomia lääkkeitä.
6. Lyhyt selvitys toimeksiantajan ja tutkimuksesta vastaavan henkilön välisestä poikkeavasta työnjaosta ja vastuista, mikäli toimeksiantajan tehtäviä on siirretty tutkimuksesta vastaavan henkilön vastuulle.
7. Tutkimussuunnitelma, jossa on Suomessa tutkimuksesta vastaavan henkilön allekirjoitus.
8. Suostumusasiakirja, joka voi koostua erillisestä tiedote- ja suostumuslomakkeesta. Tutkittavan tietoisesta suostumuksesta on säädetty laissa lääketieteellisestä tutkimuksesta (488/99). Suostumusasiakirjan sisällöstä on säännökset asetuksessa lääketieteellisestä tutkimuksesta (986/99). Asiakirjassa on kerrottava, että Lääkelaitoksen tarkastajalla on oikeus tutustua alkuperäisiin potilasasiakirjoihin ja tutkimusaineistoon siinä laajuudessa, mitä tutkimuksen yhteydessä kerättyjen tietojen oikeellisuuden varmistaminen vaatii. Tätä samaa lakiin perustuvaa oikeutta ei ole toimeksiantajan monitoroijalla eikä ulkomaisilla viranomaisilla. Mikäli tämä tarkastusoikeus halutaan varata muillekin kuin Lääkelaitoksen tarkastajille, on siihen saatava tutkittavan kirjallinen suostumus.
9. Tutkijan tietopaketti, jos sellainen on laadittu. Tietopakettia ei tarvita, jos tutkimuslääkkeellä on myyntilupa Suomessa.
10. Selvitys tutkimuslääkkeiden hyvien tuotantotapojen (GMP) mukaisesta valmistuksesta
11. Tiedot aikaisemmista tutkimuksista ihmisillä
12. Tiedot lääkkeen farmaseuttisista, kemiallisista ja biologisista ominaisuuksista
13. Tiedot lääkkeen farmakologiasta ja prekliinisestä toksikologiasta. Jos tutkimuksessa käytettävällä lääkkeellä on myyntilupa tai myyntilupahakemus on jätetty Lääkelaitokseen, riittää kohtiin 9.-12. yleensä viittaus myyntilupahakemuksen yhteydessä toimitettuun aineistoon. Jos tutkimuslääkkeellä on tehty aikaisemmin tutkimuksia Suomessa, voidaan viitata aikaisemman tutkimusilmoituksen mukana toimitettuun aineistoon, mikäli siihen ei ole tullut oleellisia muutoksia (Liite 2).

Lääketutkimukseen liittyvää yhteydenpitoa varten ulkomaisella toimeksiantajalla on oltava Suomessa yhteyshenkilö. Yhteyshenkilö vastaa yhteydenpidosta Lääkelaitoksen kanssa.

## 7. ILMOITUSLOMAKE

Toimeksiantajan tai toimeksiantajan laillisen edustajan EY-alueella on tehtävä Lääkelaitokselle ilmoitus tai lupahakemus kliinisestä lääketutkimuksesta ennen sen aloittamista. Kun ilmoituksen tekijänä ei ole toimeksiantaja tai sen laillinen edustaja, on ilmoitukseen liitettävä kirje, jossa toimeksiantaja valtuuttaa ilmoituksen tekijän toimimaan puolestaan.

Kliininen lääketutkimus ilmoitetaan käyttäen EMEA:n EudraCT tietokannan verkkosivulta <http://eudract.emea.europa.eu/> saatavaa ilmoituslomaketta (Clinical Trial Application Form). Mikäli tutkimukselle on jo haettu EudraCT numero jonkin muun maan viranomaiselle tehtävää tutkimusilmoitusta varten, käytetään samaa EudraCT-numeroa. Tietokannasta on annettu tarkempia tietoja ohjeessa ”Detailed guidance on the European clinical trials database (EudraCT Database)”.

Ilmoituslomake täytetään suomen-, ruotsin- tai englanninkielellä EudraCT ohjelmaa käyttäen. Täytetty ilmoituslomake tulostetaan pdf-muodossa paperille ja allekirjoitetaan. Lisäksi ilmoituslomake tallennetaan elektroniseksi xml-tiedostoksi, joka toimitetaan disketillä tai CD-ROM levyllä (ei sähköpostin liitetiedostona) paperille tulostetun lomakkeen mukana Lääkelaitokseen. Lopullisen ilmoituslomakkeen kopion tallentamista omalle tietokoneelle suositellaan. Lääkelaitos tarkastaa ilmoituksen tiedot ja siirtää ne viranomaiskäytössä olevaan eurooppalaiseen EudraCT-tietokantaan.

Jos tutkimuslääkkeillä on myyntilupa, voidaan muun kuin kaupallisen toimeksiantajan tutkimusta koskeva EudraCT ilmoituslomake täyttää noudattaen yksinkertaisia ohjeita, jotka löytyvät Lääkelaitoksen verkkosivuilta osoitteesta [http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/kliiniset\\_laaketutkimukset/index.html](http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/kliiniset_laaketutkimukset/index.html) otsakkeella ”Ohjeita akateemisille tutkijoille”.

## 8. TUTKIMUSSUUNNITELMA

Tutkimussuunnitelmassa tai tutkimusilmoituksen liitteissä on oltava seuraavat tiedot:

1. Yleiset hallinnolliset tiedot, kuten tutkimuksen täydellinen nimi, tutkimukselle annettu nimilyhenne, tutkimussuunnitelmalle annettu numero, tutkimussuunnitelman versionumero ja päivämäärä, toimeksiantajan ja Suomessa tutkimuksesta vastaavan henkilön nimi.
2. Tutkimuksen tarkoitus ja perustelu sen suorittamiselle.
3. Kuvaus tutkimustavasta (kontrolloitu, kontrolloimaton), rakenteesta (esim. rinnakkaisryhmät, vaihtovuoroinen tutkimus), satunnaistaminen (menetelmä ja menettelytapa), naamiointi eli sokkoutus (esim. kaksoissokko, yksinkertainen sokkoutus).
4. Luettelo tutkimuspaikoista, tutkijoista ja heidän oppiarvoistaan ja mahdollisista erikoislääkärin oikeuksistaan, ellei niistä ole tehty erillistä luetteloa.
5. Tutkittavien henkilöiden kuvaus. Valinta- ja poissulkukriteerit.
6. Tutkittavien henkilöiden arvioitu lukumäärä ja sen perustelut. Onko aineisto riittävän suuri tutkimuksen kysymyksenasettelun kannalta.
7. Tutkimuksen arvioitu aikataulu.
8. Tutkimus- ja vertailuvalmisteiden antotapa, annostus, annosväli ja hoitoaika.
9. Vertailuryhmät ja vertailuhoito (plasebo, muu hoito jne.).
10. Mahdollinen muu samanaikaisesti annettava hoito.
11. Vaikutusten seuranta. Tulosuuttajat, ensisijainen tulosuuttaja, mittausmenetelmien kuvaus ja arviointi. Mittausajankohdat.
12. Turvallisuuden seuranta ja siihen liittyvät laboratorio- ym. kokeet.

13. Haittatapahtumien ja –vaikutusten raportointi- ja seurantamenetelmät. Kuvaus haittatapahtumien ja –vaikutusten rekisteröimisestä samoin kuin mahdollisesta haittatapahtumien järjestelmällisestä seurantakyselystä.
14. Varotoimenpiteet hätätapausten varalta ja kriteerit sokkouttamiskoodin avaamiseksi ja tutkimuksen keskeyttämiselle.
15. Tutkimuslääkkeen ja tutkimuksen mahdollisesti aiheuttamat haitalliset vaikutukset potilaiden omaisille, hoitohenkilökunnalle ja ympäristölle ja toimenpiteet niiden estämiseksi.
16. Tutkittavista henkilöistä kerättävien tietojen käsittely ja kirjaaminen. Tutkimuksessa muodostuva henkilörekisteri ja siihen liittyvien henkilötietojen käsittely.
17. Tiedot laadunvarmistusmenetelmistä.
18. Toimenpiteet, joilla varmistetaan kerättyjen tietojen oikeellisuus ja hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteiden noudattaminen.
19. Tulosten käsittely. Kuvaus mittausmenetelmistä ja tilastollisista menetelmistä. Tutkimuksen keskeyttäneiden henkilöiden tietojen käsittely.
20. Tiedot siitä, miten tutkimus selvitetään ennakoita tutkittaville henkilöille tai potilaille ja miten tutkimukseen osallistuvan tietoon perustuva suostumus hankitaan.
21. Tutkimukseen liittyvät eettiset näkökohdat.
22. Potilaiden hoidon järjestely tutkimuksen päätyttyä (kuten tutkimuslääkkeen käytön asteittainen lopettaminen, mahdollinen vaihtaminen toiseen lääkitykseen yms.). Selvitys siitä, miten niiden potilaiden, joilla tutkimuslääke antoi hyvän hoitotuloksen, hoito järjestetään.
23. Kuvaus siitä kuinka tutkimussuunnitelman muutokset kirjataan ja ilmoitetaan Lääkelaitokselle ja eettiselle toimikunnalle.
24. Tutkimussuunnitelman liitteet.
25. Selvitys siitä, miten tutkimus ja sen tulokset julkaistaan.

Suomessa tutkimuksesta vastaavan henkilön on varustettava suunnitelma päivätyllä allekirjoituksellaan.

Osa edellä esitetyistä tiedoista voi sisältyä tutkimusilmoituksen liitteenä oleviin asiakirjoihin, kuten tutkijan tietopakettiin.

## **9. TUTKIMUSSUUNNITELMAN MUUTOKSET**

Toimeksiantajan on huolehdittava, että Lääkelaitokselle tiedotetaan kirjallisesti aikaisemmin jätettyyn tutkimussuunnitelmaan tai sen liitteisiin mahdollisesti tehtävistä olennaisista muutoksista Lääkelain 87a§:n mukaisesti. Mikäli Lääkelaitos ei pyydä muutosilmoituksesta lisäselvityksiä 35 vuorokauden kuluessa sen saapumisesta, on Lääkelaitos hyväksynyt muutoksen. Siitä on kuitenkin saatava ennen sen toimeenpanoa eettisen toimikunnan puoltava lausunto.

Lääkelaitokselle on ilmoitettava myös mahdolliset tutkijoiden tai tutkimuskeskusten muutokset.

Olellainen muutos ilmoitetaan kirjallisesti käyttäen EudraCT kotisivulta <http://eudract.emea.europa.eu/> saatavaa lomaketta (Request for authorisation of a substantial amendment.). Lomakkeen voi täyttää suomen-, ruotsin- tai englanninkielellä. Täytetty lomake toimitetaan Lääkelaitokseen. Ilmoitusta ei saa tehdä faksilla eikä sähköpostilla.

Mikäli tutkimussuunnitelmasta tai sen liitteistä toimitetaan Lääkelaitokselle myöhemmin uudempi versio, on samalla selvästi eriteltävä muutokset aikaisempaan versioon verrattuna.

## 10. HAITTATAPAHTUMISTA JA -VAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

Suomessa tehtävissä kliinisissä lääketutkimuksissa sekä Suomessa että ulkomailla ilmenneitten haittatapahtumien ja –vaikutusten ilmoittamisessa on tutkijan ja toimeksiantajan noudatettava lääketieteellisestä tutkimuksesta annettua lakia (488/99), 10 e § ja 10 f §. Lääkelaitokselle ei tarvitse ilmoittaa haittavaikutuksista, jotka ovat ilmenneet tutkimuksissa, joita ei tehdä Suomessa.

Toimeksiantajan on pidettävä yksityiskohtaista luetteloa kaikista tutkijan sille ilmoittamista vakavista tai tutkimussuunnitelmassa merkityksellisiksi määritellyistä haittatapahtumista. Toimeksiantajan on ilmoitettava Lääkelaitokselle kuolemaan johtaneista tai hengenvaarallisista, odottamattomista vakavista haittavaikutuksista mahdollisimman pian, viimeistään seitsemän päivän kuluessa siitä, kun toimeksiantaja on saanut tiedon tällaisesta haittavaikutuksesta. Asiaa koskevat merkitykselliset lisätiedot tällaisesta haittavaikutuksesta tulee ilmoittaa kahdeksan päivän kuluessa ensimmäisen ilmoituksen tekemisestä.

Odottamattomista vakavista haittavaikutuksista, jotka eivät ole hengenvaarallisia tai johda kuolemaan, on ilmoitettava Lääkelaitokselle ja niille Euroopan unionin jäsenvaltioiden viranomaisille, joita asia koskee, mahdollisimman pian, ja joka tapauksessa 15 päivän kuluessa siitä, kun toimeksiantaja on saanut niistä tiedon ensimmäisen kerran.

Kaupallisten toimeksiantajien on liityttävä Euroopan lääkeviraston EudraVigilance verkostoon. Muidenkin toimeksiantajien tulisi liittyä siihen. Liittymisohjeet löytyvät sivulta <http://eudravigilance.emea.europa.eu/highres.htm>. Verkostoon kuuluvien toimeksiantajien on lähetettävä ilmoitukset sähköisesti sen kautta. Suomessa ilmenneet vakavat odottamattomat haittavaikutukset ilmoitetaan sekä Lääkelaitoksen tietokantaan (vastaanottajatunnus FINAM) että Euroopan lääkevirastolle (vastaanottajatunnus EVCTMPROD). Ulkomailla ilmenneet vakavat odottamattomat haittavaikutukset ilmoitetaan vain Euroopan lääkevirastolle. Euroopan komissio on antanut asiasta tarkemmat ohjeet: ”Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use.”

Jos toimeksiantaja ei kuulu EudraVigilance verkostoon, ilmoitus tulee tehdä kirjallisesti Lääkelaitokselle. Ilmoitusta ei tule lähettää faksilla eikä sähköpostilla. Se voidaan tehdä vapaamuotoisella kirjeellä, CIOMS-I (lomakkeen saa internet osoitteesta <http://www.cioms.ch/>) tai vastaavalla lomakkeella. Ilmoituksesta on käytävä ilmi ainakin:

- tutkimuksen EudraCT-numero tai Lääkelaitoksen tutkimukselle antama numero, jos tutkimusilmoitus on tehty ennen 1.6.2004.
- tieto siitä, onko tapauksesta ilmoitettu Lääkelaitokselle jo aikaisemmin (onko kyseessä seurantaraportti).
- tutkimuslääke, jonka aiheuttamaa haittaa epäillään. Jos lääkehoito on sokkoutettu (naamioitu), on koodi avattava, ellei tutkimussuunnitelmassa ole perusteltu muuta menettelyä
- hoidettujen potilaiden diagnoosi tai tieto, että hoidetaan terveitä vapaaehtoisia.
- todettu haittavaikutus, mielellään myös haitan MedDRA-koodi.
- potilaan tunnistenumero (henkilötunnusta tai sekä tarkkaa syntymäaikaa että nimikirjaimia ei ilmoiteta)
- potilaan ikä, alle 1 v ikäisillä kuukauden, alle 1 kk ikäisillä päivän tarkkuudella.
- potilaan sukupuoli.
- haittavaikutusilmoituksen tekijä
- maa, jossa haittavaikutus on todettu.

Jos vakavien haittatapahtumien esiintyminen on tutkimuksen tulosmuuttuja, kuten esimerkiksi laajoissa kuolleisuutta ja sairastuvuutta selvittävissä seurantatutkimuksissa, voidaan tulosmuuttujia koskevat yhteenvedot vakavista haittavaikutuksista toimittaa Lääkelaitokselle määräajoin, esimerkiksi neljännes- tai puolivuositain. Menettely on tällöin esitettävä tutkimussuunnitelmassa. Tällaisilla tutkimuksilla on yleensä oltava riippumaton seurantaryhmä, jonka raportit on toimitettava Lääkelaitokselle 7 vrk kuluessa niiden valmistumisesta.

Toimeksiantajan on toimitettava Lääkelaitokselle kerran vuodessa luettelo kaikista kyseisenä aikana tutkimuksessa ilmenneistä vakavista haittavaikutuksista koskevista epäilyistä. Vuosi katsotaan alkaneeksi silloin,

kun tutkimus on saanut aloitusluvan ensimmäisessä Euroopan Unionin jäsenvaltiossa. Samalla on toimitettava lyhyt selvitys kliiniseen tutkimukseen osallistuvien henkilöiden turvallisuudesta. Selvityksen allekirjoittaa tutkimuksesta vastaava henkilö. Siinä on otettava huomioon kaikki tutkimukseen liittyvät seikat, ei ainoastaan tutkimuslääkkeen turvallisuus. Tämä velvoite on voimassa koko kliinisen tutkimuksen ajan.

Toimeksiantajan on viipymättä tiedotettava tutkijoille ja Lääkelaitokselle tutkimuslääkkeen turvallisuutta koskevista uusista merkittävistä havainnoista.

## **11. TUTKIMUKSEN KÄYNNISTÄMINEN, KESKEYTTÄMINEN JA LOPETTAMINEN**

Ennen tutkimuksen aloittamista on siitä oltava joko tutkimuspaikan sairaanhoitopiiriin eettisen toimikunnan tai monikansallisissa monikeskustutkimuksissa valtakunnallisen eettisen neuvottelukunnan (ETENE) lääketieteellisen tutkimuseettisen jaoston (TUKIJA) tätä tutkimusta puoltava lausunto. Monikansallisten tutkimusten suomalaisia tutkimuskeskuksia koskevan lausunnon antaa TUKIJA tai sen määräyksestä jonkin sairaanhoitopiiriin eettinen toimikunta. Jos eettinen toimikunta on esittänyt tutkimukseen muutoksia, tulee ennen tutkimuksen aloittamista toimittaa Lääkelaitokselle muutetut asiakirjat, kuten tutkimussuunnitelma, sen liitteet ja suostumusasiakirja, eettisen toimikunnan hyväksymässä muodossa. Tutkimusilmoituksen tai lupahakemuksen voi lähettää Lääkelaitokselle riippumatta sen käsittelyvaiheesta eettisessä toimikunnassa.

Lääkelaitos esitarkastaa kliinistä lääketutkimusta koskevan ilmoituksen tai lupahakemuksen liitteineen. Jos ilmoitus tai lupahakemus todetaan esitarkastuksessa puutteelliseksi, Lääkelaitos pyytää täydentämään sitä ennen käsittelyn aloittamista. Asianmukaisen ilmoituksen tai lupahakemuksen vastaanottamisesta lähetetään toimeksiantajalle tieto, josta ilmenee käsittelyn alkamispäivä ja Lääkelaitoksen tutkimukselle antama numero. Tätä numeroa ja EudraCT-numeroa on käytettävä viitteenä tutkimusta koskevassa kirjeenvaihdossa.

Jos Lääkelaitos ei voi hyväksyä tutkimusta toteutettavaksi, pyydetään toimeksiantajalta lisäselvitys. Mikäli selvitys pyydetään, ilmoitetaan siitä kirjallisesti tutkimusilmoituksen tekijälle 60 vuorokauden kuluessa käsittelyn alkamisesta. Toimeksiantaja voi Lääkelaitoksen selvityspyynnön perusteella muuttaa tutkimussuunnitelmaansa esitettyjen puutteiden korjaamiseksi. Jos muutoksia ei tehdä tai ne eivät ole selvityspyynnössä edellytetyjä, ei kliinistä lääketutkimusta saa aloittaa. Jos lisäselvitystä ei pyydetä, voi tutkimuksen aloittaa ilman Lääkelaitoksen lupaa, kun 60 vuorokautta on kulunut käsittelyn alkamisesta.

Jos tutkimuksessa käytetään geeniterapiaan tarkoitettuja lääkkeitä, somaattiseen soluterapiaan tarkoitettuja lääkkeitä tai geenimuunneltuja organismeja sisältäviä lääkkeitä, Lääkelaitoksen käsittelyaika on 90 vuorokautta. Tällaista tutkimusta ei saa aloittaa ennen kuin siihen on saatu Lääkelaitoksen kirjallinen lupa. Lääkelaitos voi pidentää käsittelyaikaa vielä 90 vuorokaudella, jos lausunnon antaminen edellyttää laajoja lisäselvityksiä. Ksenogeenisistä solututkimuksista annettavalle lupapäätökselle ei ole määräaikaa.

Jos tutkimusta ei aloiteta, päätös ja siihen johtaneet syyt on ilmoitettava kirjallisesti Lääkelaitokselle 90 vuorokauden kuluessa. Jos tutkimus on keskeytetty, keskeytys ja siihen johtaneet syyt on ilmoitettava kirjallisesti Lääkelaitokselle 15 vuorokauden kuluessa käyttäen EudraCT lomaketta ”Notification of amendment”. Tutkimuksen uudelleen aloittamisesta ilmoitetaan samalla lomakkeella.

Tutkimus katsotaan päättyneeksi, kun viimeinen potilas on lopettanut tutkimuksen kliinisen vaiheen. Tutkimuksen päättymisestä on ilmoitettava Lääkelaitokselle 90 vuorokauden kuluessa. Jos monikansallinen tutkimus päättyy Suomessa aikaisemmin kuin muissa tutkimuspaikoissa, on siitä ja koko tutkimuksen päättymisestä tehtävä erilliset ilmoitukset. Ilmoitus tutkimuksen päättymisestä tai ennenaikaisesta lopettamisesta tehdään kirjallisesti käyttäen EudraCT lomaketta ”Declaration of the end of a trial”.

Kaikki EudraCT lomakkeet voi täyttää suomen-, ruotsin- tai englanninkielellä. Ilmoituksia ei saa tehdä faksilla eikä sähköpostilla.

## **12. SELVITYS TUTKIMUSTULOKSISTA**

Toimeksiantajan tai tutkimuksesta vastaavan henkilön on annettava selvitys tutkimuksen tuloksista Lääkelaitokselle viimeistään vuoden kuluessa sen päättymisestä. Jos tutkittavien joukossa on ollut alle 18 vuotiaita henkilöitä ja jos toimeksiantaja on tutkimuslääkkeen myyntiluvan haltija, on selvitys annettava kuuden

kuukauden kuluessa. Selvitys tulee antaa yhteenvedon, synopsiksen tai eripainoksen muodossa tai kirjallisesti muulla vastaavalla tavalla. Täydelliset tutkimustiedot sisältävä laaja tutkimusraportti tulee toimittaa vain Lääkelaitoksen pyynnöstä.

Vaikka selvitys tutkimustuloksista olisi toimitettu Lääkelaitokselle myyntilupahakemuksen liitteenä, on yhteenvedo tutkimustuloksista lähetettävä erikseen kliinisten lääketutkimusten jaostolle.

### **13. TARKASTUKSET JA VALVONTA**

Lääkelaitoksen tehtävänä on valvoa kliinisiä lääketutkimuksia. Lääkelaitokselle tulee pyydettyä antaa selvityksiä, jotka ovat tarpeen valvonnan suorittamiseksi. Lääkelaitoksella on oikeus tarkastaa, salassapitosäännösten estämättä, tarpeelliset seikat mukaan lukien tutkimuspaikka, tutkimusasiakirjat ja tutkittavien henkilöiden potilasasiakirjat.

Jos jonkin ulkomaan viranomaisen aikoo tarkastaa tutkimuspaikan ja tutkimusasiakirjat, on toimeksiantajan ilmoitettava tarkastuksesta Lääkelaitokselle kirjeitse seitsemän vuorokauden kuluessa siitä, kun tieto aiotusta tarkastuksesta on tullut toimeksiantajalle.

### **14. TUTKIMUSTIEDOSTOT JA ASIAKIRJOJEN SÄILYTTÄMINEN**

Alkuperäiset tutkimusasiakirjat on säilytettävä vähintään 15 vuoden ajan tutkimuksen päättymisestä. Potilastiedostojen säilyttämiseen sovelletaan niitä koskevia yleisiä säännöksiä ja määräyksiä. Tutkimusrekistereihin sovelletaan lisäksi, mitä henkilötietolaissa (523/99) on säädetty.

### **15. POIKKEUKSIEN MYÖNTÄMINEN**

Lääkelaitos voi erityisistä syistä myöntää poikkeuksia edellä olevista määräyksistä.

### **16. OHJAUS JA NEUVONTA**

Lääkelaitos antaa pyynnöstä ohjausta ja neuvontaa tämän määräyksen soveltamisesta.

Ylijohtaja, professori

Hannes Wahlroos

Ylilääkäri

Esko Nuotto

## **JAKELU**

Lääketehtaat  
Lääketukkukaupat  
Lääkevalmisteen kaappaantuonnista vastaavat henkilöt  
Kansanterveyslaitos  
Suomen Punainen Risti Veripalvelu  
Sairaala-apteekit ja lääkekeskukset  
Lääninhallitusten sosiaali- ja terveysosastot  
Sairaanhoitopiirit  
Keskussairaalat  
Terveyskeskussairaalat ja erikoissairaalat  
Mielisairaalat  
Terveyskeskukset  
YTHS-Ylioppilaiden terveydenhoitosäätiö  
Väestöliitto

## **TIEDOKSI**

Eduskunnan oikeusasiamies  
Oikeuskanslerinvirasto  
Sosiaali- ja terveysministeriö  
Kauppa- ja teollisuusministeriö  
Maa- ja Metsätalousministeriö  
Eläinlääkintä ja elintarvikelaitos  
Elintarvikevirasto  
Sosiaali- ja terveysalan tutkimus- ja kehittämiskeskus  
Terveystieteiden tutkimuskeskus  
Valtakunnallinen terveydenhuollon eettinen neuvottelukunta  
Sairaanhoitopiirien eettiset toimikunnat  
Apteekkitavaratukkukauppiat  
Luontaistuotealan Keskusliitto  
Kemianteollisuus  
Lääketeollisuus ry  
Rinnakkaislääketeollisuus ry  
Lääketietokeskus  
Kansaneläkelaitos  
Kuluttajavirasto  
Kuluttaja-asiamies  
Pääesikunta, terveydenhuolto-osasto  
Sotilasapteekki  
Suomen Akatemia, Valtion lääketieteellinen toimikunta  
Tapaturmavirasto  
Helsingin yliopisto, farmasian tiedekunta  
Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta  
Kuopion yliopisto, farmaseuttinen tiedekunta  
Kuopion yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta  
Oulun yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta  
Tampereen yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta  
Turun yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta  
Suomalainen Lääkäriseura Duodecim  
Suomen Apteekkariliitto  
Suomen Eläinlääkäriliitto  
Suomen Farmasialiitto  
Suomen Hammaslääkäriliitto  
Suomen Lähi- ja perushoitajaliitto  
Suomen Lääkäriliitto  
Suomen Proviisoriyhdistys



Suomen Sairaanhoidtajaliitto  
Suomen Terveystenhoitajaliitto  
Suomen Työterveyshoitajaliitto  
Ylihoitajayhdistys  
Åbo Akademi, biokemian ja farmasian laitos  
Tietosuojavaltuutetun toimisto

## **LIITE 1. HYVÄN KLIINISEN TUTKIMUSTAVAN PERIAATTEET**

Direktiivin 2005/28/EY ”Ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteista ja yksityiskohtaisista ohjeista sekä kyseisten valmisteiden valmistus- tai tuontilupaa koskevista vaatimuksista”, mukaan

1. Tutkimushenkilöiden oikeudet, turvallisuus ja hyvinvointi ovat tieteen ja yhteiskunnan etua tärkeämmät.
2. Kunkin tutkimuksen suorittamiseen osallistuvan henkilön on oltava koulutukseltaan ja kokemukseltaan pätevä suorittamaan hänelle annetut tehtävät.
3. Kliinisten tutkimusten on kaikilta osiltaan oltava tieteellisesti perusteltuja ja eettisten periaatteiden mukaisia.
4. Tutkimuksissa on kaikilta osin noudatettava tarvittavia laadunvarmistusmenettelyjä.
5. Tutkimuslääkettä koskevien saatavissa olevien kliinisten ja muiden kuin kliinisten tietojen on oltava riittävät ehdotetun kliinisen tutkimuksen perusteeksi.
6. Kliiniset tutkimukset on suoritettava Maailman lääkäriliiton yleiskokouksessa vuonna 1996 hyväksytyn Helsingin julistuksen ihmiseen kohdistuvan lääketieteellisen tutkimustyön eettiset periaatteet, mukaisesti.
7. Direktiivin 2001/20/EY 2 artiklan h alakohdassa tarkoitettussa tutkimussuunnitelmassa on määriteltävä kliiniseen tutkimukseen osallistuvien henkilöiden mukaan ottaminen ja pois jättäminen, seuranta ja julkistamista koskeva politiikka.
8. Tutkijan ja toimeksiantajan on otettava huomioon kaikki kliinisen tutkimuksen aloittamiseen ja suorittamiseen liittyvät ohjeet.
9. Kaikki kliinistä tutkimusta koskevat tiedot on kirjattava, käsiteltävä ja säilytettävä siten, että ne voidaan raportoida, tulkita ja tarkistaa täsmällisesti säilyttäen samalla tutkimushenkilöiden tietojen luottamuksellisuus.

## **LIITE 2. TUTKIMUSLÄÄKETTÄ KOSKEVAT TIEDOT (IMPD)**

Tutkimuslääkkeen farmaseuttiset, kemialliset ja biologiset tiedot sekä toksikologiset, farmakologiset ja kliiniset tiedot tulee liittää kliinisiä lääketutkimuksia koskevaan ilmoitukseen, mikäli: tutkimuslääkkeellä ei ole lääkelain 21 §:ssä tarkoitettua myyntilupaa tai tutkimuslääkkeen ominaisuuksia on muutettu verrattuna myyntiluvalliseen valmistemuotoon

Tiedot esitetään noudattaen soveltuvin osin Euroopan komission julkaisemia yksityiskohtaisia ohjeita (Detailed guidance for the request for authorisation of a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial). Opas on saatavissa komission Internet-palvelusta <http://eudract.emea.europa.eu/>. Tietojen laajuus riippuu asianomaisesta tutkimusvaiheesta. Siirryttäessä kliinisen lääketutkimuksen vaiheesta toiseen voidaan toimeksiantajalta vaatia lisätietoja.

Jos tutkimusvalmistetta koskevat tiedot on toimitettu Lääkelaitokselle aikaisemman tutkimusilmoituksen liitteenä tai jos valmisteella on myyntilupa Suomessa, on uuteen tutkimusilmoitukseen liitettävä vain tätä tutkimusta koskevat täydentävät tiedot (simplified IMPD). Esimerkkejä toimitettavista tiedoista on annettu taulukossa 1.

Taulukko 1.

	Farmaseuttis-kemialliset ja biologiset tiedot	Tiedot prekliinisestä turvallisuudesta	Kliiniset tiedot
Valmisteella on myyntilupa jossakin EU:n jäsenvaltiossa ja sitä käytetään tutkimuksessa SPC:n ehtojen mukaisesti	SPC	SPC	SPC
SPC:n ehdoista poikkeavalla tavalla	SPC	Kyllä (soveltuvin osin)	Kyllä (soveltuvin osin)
Lääkeaineen valmistusprosessia on muutettu tai valmistaja on eri kuin myyntiluvallisen valmisteen valmistaja	S+P+A	SPC* (kts. selite alla)	SPC
Valmiste on naamioitu	P+A	SPC	SPC
Uusi lääkekuoto tai vahvuus lääke-valmisteesta, jolla on myyntilupa jossakin EU-maassa ja tutkimuksen toimeksiantaja on myyntiluvan haltija	P+A	Kyllä	Kyllä
Tutkimuslääkkeellä ei ole myyntilupaa EU-alueella, mutta vaikuttavalla aineella on myyntilupa ja valmistaja on myyntiluvan ehtojen mukainen	P+A	Kyllä	Kyllä
Valmistaja ei ole myyntiluvan ehtojen mukainen	S+P+A	Kyllä	Kyllä
Tutkimuslääkettä koskeva dokumentaatio on toimitettu Lääke-laitokselle aikaisemman tutkimus-ilmoituksen liitteenä** ja uutta tietoa ei ole	Ei	Ei	Ei
Tietoja on päivitetty	Päivitetyt tiedot	Päivitetyt tiedot	Päivitetyt tiedot
Tiedot lumevalmisteesta	P+A	Ei	Ei

\* Jos lääkeaineen valmistusprosessin muutoksen yhteydessä muodostuu uusia, mahdollisesti toksisia epäpuhtauksia tai hajoamistuotteita, prekliinisten toksisuuskokeiden tuloksia voidaan vaatia toimitettavaksi tutkimusilmoituksen liitteenä. Sama vaatimus koskee biologista alkuperää olevien aineiden valmistusprosessissa käytettäviä uusia raaka-aineita.

\*\*Voidakseen viitata aikaisemmin toimitettuun aineistoon toimeksiantajan tulee tarvittaessa esittää tutkimuksen edellisen toimeksiantajan tai myyntiluvan haltijan suostumus.

(SPC = valmisteyhteenvedo, S = vaikuttavaa ainetta koskevat tiedot, P = lopputuotetta koskevat tiedot, A = komission ohjeiden kohdassa 2.1.A mainitut tiedot valmistuksesta, laitteista, turvallisuudesta, uusista apuaineista ja käyttökuuntoon saattamisessa/laimentamisessa käytetyistä liuotinaineista.

## 1. Farmaseuttiset, kemialliset ja biologiset tiedot

Tiedot laaditaan Euroopan Unionin komission, CPMP:n ja ICH:n asiaan liittyvät ohjeistot huomioon ottaen. Tiedot esitetään parhaiten komission ohjeen “*Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial*” liitteen “Attachment 2” mukaisella tavalla.. Farmaseuttisia, kemiallisia ja biologisia tietoja esitettäessä on otettava huomioon CHMP-ohje “CHMP/QWP/185401/2004 guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials.

Vaikuttavan aineen ja lopputuotteen laatuvaatimukset on aina esitettävä. Niiden lisäksi on mukaan liitettävä analyysituloksia yhdestä tai useammasta erästä. Vaikuttavan aineen ja lopputuotteen säilyvyydestä on annettava selvitys.

Biologista alkuperää olevista tuotteista tulee näiden lisäksi esittää selvitys lähtöaineista. Biologista alkuperää olevien aineiden tiedoissa tulee erityistä huomiota kiinnittää vaikuttavan aineen valmistusprosessiin ja virus- ja prioniturvallisuuteen.

Mikäli tutkimuksessa käytetään plaseboa tai jotain muuta vertailuvalmistetta, on sen valmistuksesta koostumuksesta, ulkonäöstä ja mausta annettava riittävä selvitys. Tarkempia ohjeita on annettu taulukossa 1. Lisäksi on huomioitava Euroopan Unionin komission, CPMP:n ja ICH:n muut asiaan liittyvät ohjeistot.

Jo käynnissä olevassa tutkimuksessa käytettävän lääkevalmisteen muutoksista, jotka vaikuttavat oleellisesti lääkkeen kinetiikkaan, valmistusprosessiin tai säilyvyyteen on ilmoitettava viipymättä.

Mikäli lääkkeen farmaseuttisia, kemiallisia ja/tai biologisia ominaisuuksia on muutettu verrattuna eläinkokeissa tai aikaisemmissa kliinisissä tutkimuksissa käytetyn valmisteen ominaisuuksiin, on muutoksen laatu selvitettävä ja muutos perusteltava.

## 2. Toksikologiset, farmakologiset ja kliiniset tiedot

Ennen I vaiheen tutkimuksia on Lääkelaitokselle toimitettava ICH M3 (CPMP/ICH/286/95) ja ICH S7A (CPMP/ICH/539/00) mukaiset toksikologiset tiedot. Lisäksi on otettava huomioon Euroopan Unionin komission, CPMP:n ja ICH:n muut asiaan liittyvät ohjeistot.

Ennen II, III ja IV vaiheen tutkimuksia on Lääkelaitokselle toimitettava asianmukaiset tiedot aikaisemmista kliinisistä tutkimuksista ihmisillä. Erityisesti on otettava huomioon ohjeisto: ICH Topic E 8. General Considerations for Clinical Trials CPMP/ICH/291/95.

## 3. Valmistus, maahantuonti ja jakelu

### Valmistus ja tuonti

EU/ETA-alueella kliiniseen lääketutkimukseen käytettävien lääkkeiden (tutkimuslääkkeet) valmistamiseen ja vapauttamiseen vaaditaan lääkevalvontaviranomaisen myöntämä toimilupa (*manufacturing authorisation*). Vastaava toimilupa edellytetään myös EU/ETA-alueen ulkopuolella valmistettujen tutkimuslääkkeiden yhteisön alueelle tuojalta (*importer*).

Tutkimuslääkkeet tulee valmistaa EU:ssa voimaansaattettujen lääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteiden mukaisesti sekä noudattaen lisäksi tutkimuslääkkeille erikseen annettuja ohjeita (*EUDRALEX Volume 4 – Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice*, <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>)

Lisäksi on otettava huomioon, että apteekit, sairaala-apteekit ja lääketukkukaupat voivat tuoda Suomeen ainoastaan ETA/EU-alueella jo vapautettuja tutkimuslääkkeitä. Yksityishenkilö ei saa tuoda Suomeen tutkimuslääkkeitä. Tutkimuksessa käytettävien lääkkeiden tuonnin, varastoinnin ja toimittamisen tulee tapahtua kaikilta osin lääkelainsäädännön mukaisesti.

### **Valmistaja Suomessa**

Suomessa tutkimuslääkkeet tulee valmistaa joko lääketehaassa tai lääkkeitä kliinisiin tutkimuksiin valmistavassa yksikössä. Lääketehtaan tai lääkkeitä kliinisiin tutkimuksiin valmistavan yksikön toimiluvan tulee kattaa tutkimuksessa käytettävä lääkekuoto. Vastaava toimilupa edellytetään myös tuotaessa tutkimuslääkkeitä ETA/EU-alueen ulkopuolelta suoraan Suomeen.

Apteekki, sivuapteekki, sairaala-apteekki tai lääkekeskus voi valmistaa tutkimuslääkkeitä ainoastaan omaa toimintaansa varten. Lääkelain 15a §:n mukaisesti näiden lääkevalmistajien on tehtävä ilmoitus Lääkelaitokselle kliinisessä lääketutkimuksessa käytettävän lääkkeen valmistuksesta ennen valmistuksen aloittamista. Ilmoituksen tulee sisältää tiedot lääkevalmistuksesta, lääkekuodosta, tutkimuksen tunniste, arvio valmistusmääristä sekä lyhyt selvitys laadunvalvonta- ja vapautusmenettelyistä.

Edellä mainituista Suomen lääkelain mukaisista valmistajista ei kliiniseen lääketutkimusilmoitukseen tarvitse liittää toimilupakopiota tai GMP-todistusta.

### **Valmistaja ulkomailla**

Tutkimuslääkkeen valmistajan ja/tai tutkimuslääkkeiden ETA/EU-alueelle maahantuojan ja tutkimukseen lääkkeet vapauttajan on oltava ETA/EU-alueella oleva lääketehdas, josta tulee esittää joko kopio voimassa olevasta toimiluvasta tai toimintaa valvovan EU-viranomaisen myöntämä GMP-todistus. Toimiluvan tai todistuksen tulee kattaa kyseisen lääkekuodon valmistaminen/maahantuonti/ vapauttaminen ETA/EU-alueelle. Lisäksi on toimitettava tiedot luvanhaltijan käytössä olevasta pätevyysvaatimukset täyttävästä henkilöstä (*Qualified Person*), joka vastaa lääkkeen vapauttamisesta ja sertifiointista tutkimukseen sekä hänen allekirjoittamansa vakuutus siitä, että kyseiset tutkimuslääkkeet on valmistettu GMP:n mukaisesti siten kuin EU:ssa edellytetään.

Niistä tutkimuslääkkeen valmistukseen osallistuvista valmistajista, jotka sijaitsevat ETA/EU-alueen ulkopuolella, tulee olla QP:n vakuutus, joka sisältää tarpeelliset selvitykset Lääkelaitoksen käyttöön valmistajan GMP-kelpoisuuden ja viranomaisen tekemän GMP-tarkastuksen tarpeen arvioimiseksi. GMP-kelpoisuus ja tarkastuksen tarve arvioidaan Lääkelaitoksessa tapauskohtaisesti valmistajasta toimitettuihin tietoihin ja tutkimuksen sisältöön pohjautuvan riskinarvioinnin perusteella. Riskinarvioinnissa noudatetaan komission ”*Compilation of Community Procedures on Inspection and Exchange of Information*”-ohjeiston periaatteita, jotka on julkaistu EMEAn verkkosivuilla (<http://www.emea.europa.eu/Inspections/GMPCompproc.html>). Riskinarvioinnissa otetaan huomioon mm:

- lääkekuoto ja tutkimuslääkkeen tyyppi
- tutkimuspotilaiden määrä ja hoidon kesto
- saman valmistajan lääkkeillä tehtävien tutkimusten määrä
- asianomaisen maan lääkeviranomaisen tekemät GMP-tarkastukset ja/tai valvoma toiminnan luvanvaraisuus
- ETA/EU-alueen ulkopuolella tehtyjen laadunvalvontatodistusten mahdollinen luvanvaraisuus

### **4. Rokotteet**

Kansanterveyslaitoksen rokoteturvallisuusyksikkö (Vaccine Safety Unit) vapauttaa Suomessa lääketutkimuksissa käytetyt rokote-erät. Sitä varten sille on toimitettava valmistajan analyysitodistukset ja vapauttamistodistukset tutkimuksissa käytettävistä rokote-eristä.

Mikäli tutkimuksessa käytetään verrokina tai rokotusohjelman täydentäjänä myyntiluvallista rokotetta, ja rokote-erälle on saatavissa EU:n virallisen valvontalaboratorion vapauttamistodistus (EU Official Control Authority Batch Release Certificate), ei muita erädokumenteja sen lisäksi tarvita.

## LIITE 3. LINKKEJÄ

### LAIT JA ASETUKSET

Valtion säädöstietopankki Lääkelaki ja -asetus Laki potilaan asemasta ja oikeuksista Laki ja asetus lääketieteellisestä tutkimuksesta Henkilötietolaki Geenitekniikkalaki ja -asetus	<a href="http://www.finlex.fi/">http://www.finlex.fi/</a>
Eettisiä ohjeita	
Lääkäriliitto WMA:n Helsingin julistus muut WMA:n julistukset muuta eettisiä ohjeita	<a href="http://www.laakariliitto.fi/etiikka/">http://www.laakariliitto.fi/etiikka/</a>
Euroopan neuvosto ihmisoikeuksia ja biolääketiedettä koskeva yleissopimus	<a href="http://www.coe.int/defaultEN.asp">http://www.coe.int/defaultEN.asp</a>
Valtakunnallinen terveydenhuollon eettinen neuvottelukunta (ETENE) ja sen tutkimuseettinen jaosto (TUKIJA) eettinen arviointi tutkimukset lapsilla eettisen toimikunnan lausuntopyyntö DNA tutkimukset varoajat ennen raskauden alkamista	<a href="http://www.etene.org/">http://www.etene.org/</a>
CIOMS eettisiä ohjeita haittavaikutuksen ilmoituslomake CIOMS-I	<a href="http://www.cioms.ch/">http://www.cioms.ch/</a>
Ohjeita kliinisistä lääketutkimuksista	
EMA:n ja ICH:n ohjeet hyvä kliininen tutkimustapa (GCP) lääkkeiden laatu (quality) kliiniset tutkimukset (efficacy) prekliiniset tutkimukset (safety) haittavaikutukset (pharmacovigilance) bioteknologia (biotechnology)	<a href="http://www.emea.europa.eu./index/indexh1.htm">http://www.emea.europa.eu./index/indexh1.htm</a>
Eurooppalainen lääketutkimustietokanta EudraCT eurooppalaisen kliinisen lääketutkimuksen tunnistenumeron hankkiminen kliinisten lääketutkimusten ilmoituslomake lomakkeet olennaisten muutosten ja tutkimuksen päättymisen ilmoittamista varten	<a href="http://eudract.emea.europa.eu/">http://eudract.emea.europa.eu/</a>
Euroopan lääkeviraston haittavaikutusverkosto	<a href="http://eudravigilance.emea.europa.eu/highres.htm">http://eudravigilance.emea.europa.eu/highres.htm</a>
Yksityiskohtaiset ohjeet kliinisistä lääketutkimuksista, Eudralex Volume 10	<a href="http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm">http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm</a>

Euroopan komission ohjeet ja direktiivit

[http://ec.europa.eu/enterprise/  
pharmaceuticals/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm)

lääkkeiden hyvä valmistustapa (GMP)  
hyvä kliininen tutkimustapa (GCP)  
yksityiskohtaiset ohjeet kliinisistä lääketutkimuksista

Tietosuojavaltuutetun toimisto  
ohjausaineistoa henkilötietolaista

<http://www.tietosuoja.fi>

MedDRA

<http://www.meddransso.com/>