

# Lastenlääketutkimuksen viranomaisarvioinnin erityispiirteitä

**Webinaari kliinisistä lääketutkimuksista**

**Marita Kailajärvi, ylilääkäri**

20.9.2023

# Alaikäiset

- < 18-vuotiaat Suomessa, kansallisesti määriteltävä
- Ikäryhmäjakoja riippuen tutkimuksesta, esim. (ICH E11 (R1) <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines> : CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PEDIATRIC POPULATION, 2017)
  - Ennenaikaisina syntyneet lapset
  - Täysaikaisina syntyneet (0-27 päivän ikäiset)
  - Pikkulapset (28 päivän – 23 kuukauden ikäiset)
  - Leikki-ikäiset lapset (2 – 11-vuotiaat)
  - Nuoret (12 – 17-vuotiaat)

# Lastenlääkkeiden kehittämisen huomioiminen

Asetus lastenlääkkeistä (EU) 1901/2006

- Euroopan lääkeviraston EMA:n lastenlääkekomitea (PDCO)
- Hyväksytty lastenlääkettä koskeva tutkimusohjelma (pediatric investigational plan, PIP) kaikilla lääkkeillä, joille haetaan myyntilupaa: ”... tutkimus- ja kehittämisohjelmaa, jolla pyritään varmistamaan, että tuotetaan sellaiset tiedot, joiden perusteella voidaan määritellä edellytykset, joiden täytyessä lääke voidaan hyväksyä käytettäväksi lapsiväestön hoidossa”
- Tutkimusohjelman muutokset
- Poikkeuslupa, esim. jos sairautta ei ole lapsilla
- [Linkki EMA:n PIP-ohjeisiin](#)

# Asetus kliinisistä lääketutkimuksista (EU) 536/2014 (CTR) 1/4

## 33. artikla: Raskaana oleviin tai imettäviin naisiin kohdistuvat kliiniset lääketutkimukset

Raskaana oleviin tai imettäviin naisiin kohdistuva kliininen lääketutkimus voidaan suorittaa ainoastaan silloin, kun 28 artiklassa esitettyjen edellytysten lisäksi kaikki seuraavat edellytykset täyttyvät:

- a) kliinisestä lääketutkimuksesta voi koitua asianomaiselle raskaana olevalle tai imettävälle naiselle, alkion tai sikiölle tai syntyneelle lapselle välittömiä etuja, jotka ovat siitä koituvia riskejä ja rasituksia suuremmat; tai
- b) jos tällaisesta kliinisestä lääketutkimuksesta ei ole asianomaiselle raskaana olevalle tai imettävälle naiselle, alkion tai sikiölle tai syntyneelle lapselle välittömiä etuja, se voidaan suorittaa ainoastaan silloin, kun
  - i. yhtä vaikuttavaa kliinistä lääketutkimusta ei voida suorittaa naisilla, jotka eivät ole raskaana tai jotka eivät imetä;
  - ii. kliinisen lääketutkimuksen avulla voidaan saavuttaa tuloksia, jotka voivat hyödyttää raskaana olevia tai imettäviä naisia tai muita naisia lisääntymiseen liittyvissä asioissa tai muita alkioita, sikiöitä tai lapsia; ja
  - iii. kliinisestä lääketutkimuksesta koituu raskaana olevalle tai imettävälle naiselle, alkion, sikiölle tai syntyneelle lapselle minimaalinen riski ja rasitus;

# Asetus kliinisistä lääketutkimuksista (EU) 536/2014 (CTR) 2/4

- c) kun tutkimus kohdistuu imettäviin naisiin, pyritään erityisesti välttämään lapsen terveyteen kohdistuvat haittavaikutukset; ja
- d) tutkittavalle ei tarjota taloudellisia kannustimia tai etuja, lukuun ottamatta korvausta kliiniseen lääketutkimukseen osallistumiseen välittömästi liittyvistä kuluista ja ansionmenetyksistä.

# Asetus kliinisistä lääketutkimuksista (EU) 536/2014 (CTR) 3/4

Artikla 2 määritelmiä:

18) 'alaikäisellä' tutkittavaa, joka asianomaisen jäsenvaltion lainsäädännön mukaan ei ole ikänsä puolesta oikeustoimikelpoinen antamaan tietoon perustuvaa suostumustaan;

20) laillisesti nimetyllä edustajalla 'luonnollista henkilöä tai oikeushenkilöä, viranomaista tai elintä, jolla on asianomaisen jäsenvaltion lainsäädännön mukaisesti valtuudet antaa tietoon perustuva suostumus vajaakykyisen tai alaikäisen tutkittavan puolesta;

21) 'tietoon perustuvalla suostumuksella' tutkittavan vapaaehtoista vahvistusta halustaan osallistua tiettyyn kliiniseen lääketutkimukseen sen jälkeen, kun hänelle on selvitetty kaikki kliiniseen lääketutkimukseen liittyvät näkökohdat, jotka ovat oleellisia tutkittavan osallistumispäätökselle, tai alaikäisten ja vajaakykyisten tutkittavien osalta heidän laillisesti nimetyn edustajansa antamaa lupaa tai suostumusta siihen, että heidät otetaan mukaan kliiniseen

# Asetus kliinisistä lääketutkimuksista (EU) 536/2014 (CTR) 4/4

Artikla 2 määritelmiä jatkuu:

3. Tässä asetuksessa tutkittava, joka määritellään sekä ”alaikäiseksi” että ”vajaakykyiseksi tutkittavaksi”, katsotaan vajaakykyiseksi tutkittavaksi

19) ’vajaakykyisellä tutkittavalla’ tutkittavaa, joka muusta syystä kuin siksi, että ei ole ikänsä puolesta oikeustoimikelpoinen antamaan tietoon perustuvaa suostumustaan, on asianomaisen jäsenvaltion lainsäädännön mukaan kykenemätön antamaan tietoon perustuvaa suostumustaan

# Perusteet lasten lääketutkimuksille

## CTR 32 artikla: Alaikäisiin kohdistuvat kliiniset lääketutkimukset 1/3

1. Alaikäiseen kohdistuva kliininen lääketutkimus voidaan suorittaa ainoastaan silloin, kun 28 artiklassa [yleiset säännöt] esitettyjen edellytysten lisäksi kaikki seuraavat edellytykset täyttyvät:
  - a) hänen laillisesti nimetyltä edustajaltaan on saatu tietoon perustuva suostumus [huom! poikkeuksena kansallinen laki 983/2021, 14§];
  - b) alaikäinen on saanut tutkijoilta tai tutkimusryhmän jäseniltä, joilla on koulutus tai kokemusta lasten kanssa työskentelyä varten, 29 artiklan 2 kohdassa tarkoitettut tiedot [tietoon perustuvan suostumuksen sisältövaatimukset] tavalla, joka vastaa hänen ikäänsä ja henkistä kypsyyttään;
  - c) tutkijan on noudatettava alaikäisen, joka kykenee muodostamaan mielipiteen ja arvioimaan saamiaan 29 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuja tietoja, nimenomaista toivomusta kieltäytyä osallistumasta kliiniseen lääketutkimukseen tai vetäytyä siitä milloin tahansa;

# Perusteet lasten lääketutkimuksille

## CTR 32 artikla: Alaikäisiin kohdistuvat kliiniset lääketutkimukset 2/3

- d) taloudellisia kannustimia tai etuja ei tarjota tutkittavalle tai hänen laillisesti nimetylle edustajalleen, lukuun ottamatta korvausta kliiniseen lääketutkimukseen osallistumiseen välittömästi liittyvistä kuluista ja ansionmenetyksistä;
- e) kliinisellä lääketutkimuksella on tarkoitus tutkia hoitoja sairauteen, jota esiintyy ainoastaan alaikäisillä, tai kliininen lääketutkimus on oleellinen sellaisista kliinisistä lääketutkimuksista saatujen tietojen validoimiseksi alaikäisten osalta, jotka on suoritettu tietoon perustuvaan suostumukseen kykenevillä ihmisillä tai muilla tutkimusmenetelmillä;
- f) kliininen lääketutkimus joko liittyy välittömästi kyseisen alaikäisen sairauteen tai se on luonteeltaan sellaista, että se voidaan suorittaa ainoastaan alaikäisillä;

# Perusteet lasten lääketutkimuksille

## CTR 32 artikla: Alaikäisiin kohdistuvat kliiniset lääketutkimukset 3/3

- g) on olemassa tieteellisesti perustellut syyt olettaa, että kliiniseen lääketutkimukseen osallistumisesta koituu:
- i) asianomaiselle alaikäiselle välittömiä etuja, jotka ovat siitä koituvia riskejä ja rasituksia suuremmat; tai
  - ii) tiettyjä etuja alaikäisen edustamalle väestöryhmälle ja tällaisesta kliinisestä lääketutkimuksesta aiheutuu vain minimaalinen riski ja rasitus alaikäiselle verrattuna alaikäisen sairauden vakiohoitoon

# Suostumuksen antaminen tutkimukseen 1/3

Laki kliinisestä lääketutkimuksesta 983/2021

[\(linkki\)](#) :

14 §

- Alle 18-vuotiaan tutkittavan lääketutkimusasetuksen 2 artiklan 2 kohdan 20 alakohdan mukainen laillisesti nimetty edustaja, jolla on valtuudet antaa tietoon perustuva suostumus alaikäisen tutkittavan puolesta, on hänen huoltajansa tai muu hänen laillinen edustajansa.

(CTR 2 artiklan 2. kohta 20 laillisesti nimetyn edustajan määritelmä: ...luonnollista henkilöä tai oikeushenkilöä, viranomaista tai elintä, jolla on asianomaisen jäsenvaltion lainsäädännön mukaisesti valtuudet antaa tietoon perustuva suostumus vajaakykyisen tai alaikäisen tutkittavan puolesta)

# Suostumuksen antaminen tutkimukseen 2/3

Laki 983/2021 14 §:

Jos kuitenkin tutkittava on täyttänyt **15 vuotta**, saa hän itse antaa tietoon perustuvan suostumuksen lääketutkimusasetuksen **32 artiklan 1 kohdan g alakohdan i alakohdan mukaiseen tutkimukseen**, ellei hän ikäänsä, kehitystasoonsa sekä sairauden tai tutkimuksen laatuun nähden ole kykenemätön ymmärtämään tutkimuksen tai tutkimustoimenpiteen merkitystä. **Tällöinkin huoltajalle tai lailliselle edustajalle on ilmoitettava asiasta.**

CTR 32. artikla, 1. kohta g) on olemassa tieteellisesti perustellut syyt olettaa, että kliiniseen lääketutkimukseen osallistumisesta koituu:

- i) asianomaiselle alaikäiselle välittömiä etuja, jotka ovat siitä koituvia riskejä ja rasituksia suuremmat;

# Suostumuksen antaminen tutkimukseen 3/3

CTR artikla 32:

2. Alaikäisen on osallistuttava tietoon perustuvan suostumuksen antamiseen ikänsä ja henkisen kypsyytensä mukaan.

Laki 983, 14 §:

Jos alle 18-vuotias tutkittava, joka ei saa olla tutkittavana ilman huoltajansa tai muun laillisen edustajansa suostumusta, kykenee muodostamaan mielipiteen ja arvioimaan hänelle tutkimuksesta annettuja tietoja, edellytetään myös hänen kirjallista suostumustaan.

\*\*\*\*\*

Tiedote- ja suostumusmalleja alaikäisille, esim:  
[FINPEDMED: https://finpedmed.fi/aineisto/suostumuslomakkeet/](https://finpedmed.fi/aineisto/suostumuslomakkeet/)

# Täysi-ikäistyminen

CTR artikla 32

**3. Jos alaikäinen saavuttaa kliinisen lääketutkimuksen aikana iän, jolloin hänen on asianomaisen jäsenvaltion lainsäädännön mukaisesti mahdollista antaa tietoon perustuvan suostumuksensa, häneltä on saatava nimenomainen tietoon perustuva suostumus, ennen kuin kyseinen tutkittava voi jatkaa kliiniseen lääketutkimukseen osallistumista**

Käytännössä: Aikuisten tiedote ja suostumus seuraavalla tutkimuskäynnillä ja ennen seuraavia tutkimustoimenpiteitä 18/15-v syntymäpäivän jälkeen (CTR Questions & Answers, v. 6.5, Q 9.4: [Linkki](#))

# Tutkimushakemus

- **Saatekirjeessä** mainittava ryhmän erityispiirteet, esim onko mukana alaikäisiä (CTR Liite 1, B. Saatekirje)
- **Tutkimussuunnitelmassa** oltava **perustelut** sellaisten tutkittavien mukaan ottamiselle, jotka eivät kykene antamaan tietoon perustuvaa suostumustaan tai kuuluvat muihin erityisryhmiin kuten alaikäiset (CTR Liite 1, D. Tutkimussuunnitelma)
- Kuvaus menettelyistä, jotka liittyvät tietoon perustuvan suostumuksen antamiseen kaikkien tutkittavien osalta, ja erityisesti a) alaikäisten ja vajaakykyisten tutkittavien osalta on kuvattava menettelyt, joilla saadaan tietoon perustuva suostumus laillisesti nimetyiltä edustajilta, sekä alaikäisten ja vajaakykyisten tutkittavien osallistuminen (CTR Liite 1, L)
- Toimitettava tutkittavalle ja laillisesti nimetyille edustajalle annettavat tiedot(CTR Liite 1, L)

# Arvioinnissa erityistä

- Tutkimuksessa annettavasta lääkkeistä erityisesti huomioidaan
  - annos, perustelut valituille annoksille ja lääkemuodolle (myös: prekliininen arvioija, kineetikko)
  - Tehdyt nonkliiniset tutkimukset (prekliininen arvioija)
- Käyntimäärät ja –tiheys, rasittavuus/riittävyys ja mahdollisuus ottaa yhteyttä tutkimushenkilökuntaan
- Toimenpiteet verrattuna sairauden tavanomaiseen hoitokäytäntöön
- Hyväksytyn lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman (PIP) noudattaminen

# Verimäärät

- Otettava verimäärä huomioitava, ks. ohjeistusta mm. ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS CONDUCTED WITH THE PAEDIATRIC POPULATION

[Linkki ohjeeseen](#)

Body weight (kg)	Circulating total blood volume (ml)	Maximum allowable sample volume <u>over 4 weeks</u> (ml) - 3% of total blood volume	Maximum allowable sample volume <u>at single time</u> (ml) - 1% of total blood volume
0.5 - 1.5	50 - 150	1.5 - 4.5	0.5 - 1.5
2.5 - 5	250 - 500	7.5 - 15	2.5 - 5
5 - 12	480 - 960	14.4 - 28.8	4.8 - 9.6
12 - 20	960 - 1600	28.8 - 48	9.6 - 16
20 - 30	1600 - 2400	48 - 72	16 - 24

# Muuta

Haettavaikutusten odotettavuus määrittää turvallisuutta koskevissa viitetiedoissa (reference safety information, RSI), jotka usein lasten ensimmäisissä tutkimuksissa tutkimusvalmisteella lapsille eri kuin aiemmille tutkimusryhmille, esim. kaikki vakavat haettavaikutukset ovat odottamattomia eli viranomaiselle ilmoitettavia

## CTR Q&A 288:

If the IMP is under development in different medical conditions or for different populations (e.g., adults and **minors**), separate tables of expected SARs by indication or population **shall be provided**, if the expected SARs are different e.g. for oncology conditions, non-oncology diseases and **for paediatric trials**. It shall also be appropriate to include less expected SARs in the RSI for minors in comparison to the RSI that has been used for the investigation in adults describing only the serious ARs expected for the paediatric population on the basis of the **available experience in the paediatric population**.

Regarding young children (especially for children <12 years old), the RSI shall only be based on the experience in the paediatric population and the sponsor may not assume a paediatric safety profile similar to that of adults until paediatric development is complete.

Kiitos!