

Fimean ja Tukijan webinaari 25.9.2024 klo 10-12:

Ennakkokysymykset

K: Lääkinnällisten laitteiden (erityisesti haavanhoidon luokan IIb) kliiniset tutkimukset

V: Kysyjää pyydetään ottamaan tarkemmalla kysymyksen asettelulla yhteyttä laitetutkimus@fimea.fi.

K: Erilaiset rajapinnat: laitetutkimuksiin liittyvät lääkevalmisteet ja niiden status.

V: Kysyjää pyydetään ottamaan tarkemmalla kysymyksen asettelulla yhteyttä laitetutkimus@fimea.fi.

K: Tutkimusluvan aikataulut tutkijan näkökulmasta.

V: Vaiheiden aikataulu löytyy https://fimea.fi/valvonta/kliiniset_laaketutkimukset/eu-asetuksen-mukaiset-tutkimukset/tutkimushakemus-ja-muutokset.

Validointi kestää yleensä 10 pv. Vain Suomea koskeissa lääketutkimuksissa arviointivaiheeseen kuluu n. 28 pv:ää tämän jälkeen. Usein tutkijalle lähetetään sähköposti arviointivaiheen loppuvaiheessa, onko hän valmis ottamaan kysymykset silloin vastaan, koska kysymysten lähettämistä on mahdollista pidentää 45 päivään asti. Lisäkysymyksiin tulee vastata 12 päivässä. Sen jälkeen vastausten arviointiin 12 päivää, jota on mahdollisuus pidentää toisen kysymyskierroksen takia. Päätös ladataan portaaliin 5 päivän sisällä lopullisen arvioinnin valmistumisesta. Eli mononationaalisissa (vain Suomea koskeissa) tutkimuksissa aikarajoista käydään usein keskustelua sponsorin kanssa ja pyritään saamaan aikaiseksi mahdollinen aikataulu, EU-asetuksen raameissa.

K: Tutkimukset, jotka ovat päättyneet Suomessa, mutta jatkuvat muualla EU:ssa EU CTR alaisesti - saavatko Tukija ja Fimea näistä loppuraportin ja päättymisilmoituksen CTIS kautta vai toimitetaanko ne erikseen, kun Suomen keskuksia ei siirretty CTIS-järjestelmään?

V: Ne täytyy toimittaa erikseen, sillä CTIS-portaalin kautta loppuraportin pystyy lähettämään vain niille maille, jotka ovat CTIS-portaalissakin tutkimukseen kirjattuna.

K: PASS / PMOS tutkimukset ja niiden mahdollisuudet Suomessa

V: PASS eli post-authorisation safety study on joko EMAn vaatima tai vapaaehtoinen. EMAn eli käytännössä PRACin (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) vaatima PASS-tutkimus on ehdolliseen myyntilupaan liittyvä lisätietovaade. Vapaaehtoiset PASSit ovat myyntiluvan haltijan sponsoroimia tai tekemiä. Jos PASS-tutkimukset ovat interventionaalisia, ne lähetetään viranomaisarvioon tavalliseen tapaan CTIS-portaalin kautta. PMOS (post-marketing observational studies) ovat useimmiten Real World Evidence-tutkimuksia, joiden arviointi ei kuulu Fimean tehtäviin.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/post-authorisation-safety-studies-pass>

<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data/real-world-evidence>

Lääkelaki sanoo (30 m§):

Myyntiluvan, rinnakkaistuontimyyntiluvan ja rekisteröinnin myöntämisen jälkeistä turvallisuustutkimusta, joka toteutetaan non-interventiotutkimuksena, ei saa suorittaa, jos tutkimuksen tekeminen edistää lääkkeen käyttöä. Terveystieteiden ammattihenkilölle saa maksaa turvallisuustutkimukseen osallistumisesta korvausta ainoastaan käytetystä ajasta ja aiheutuneista kuluista.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus voi vaatia myyntiluvan, rinnakkaistuontimyyntiluvan ja rekisteröinnin haltijaa toimittamaan tutkimussuunnitelmat ja tutkimuksen edistymistä kuvaavat raportit sen jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille, jonka alueella tutkimus tehdään.

Myyntiluvan, rinnakkaistuontimyyntiluvan ja rekisteröinnin haltijan on 12 kuukauden kuluttua tietojen keruun päättymisestä asetettava loppuraportti sen jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten saataville, jonka alueella tutkimus tehdään. Myyntiluvan, rinnakkaistuontimyyntiluvan ja rekisteröinnin haltijan on ilmoitettava uudet tiedot, joilla voi olla vaikutusta lääkkeen riski-hyötysuhteen arviointiin, sen jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille, jossa lääkkeelle on myönnetty myyntilupa.

30 n§:

Myyntiluvan ja rinnakkaistuontimyyntiluvan haltijan on ennen turvallisuustutkimuksen tekemistä toimitettava tutkimussuunnitelma Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukselle, jos tutkimus on tarkoitus tehdä vain Suomessa. Keskuksen on 60 päivän kuluessa tutkimussuunnitelman vastaanottamisesta päätettävä tutkimussuunnitelman vahvistamisesta tai tutkimuksen kieltämisestä. Tutkimus voidaan aloittaa ainoastaan Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen antaman kirjallisen vahvistuksen jälkeen. Tutkimussuunnitelman vahvistamisen edellytyksenä on, että tutkimuksen tekeminen ei edistä lääkkeen käyttöä, tutkimuksen suunnittelu täyttää tutkimuksen tavoitteet ja tutkimus ei ole kliininen lääketutkimus.

Tutkimuksen aloittamisen jälkeen kaikki tutkimussuunnitelmaan tehtävät merkittävät muutokset on ennen niiden toteuttamista ilmoitettava Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukselle. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen on arvioitava muutokset ja ilmoitettava myyntiluvan haltijalle niiden vahvistamisesta tai vastustamisesta.

Kun tutkimus on saatettu päätökseen, lopullinen tutkimusraportti on toimitettava Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukselle 12 kuukauden kuluessa tietojen keruun päättymisestä, jollei Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus ole antanut kirjallisesti tätä koskevaa vapautusta.

Myyntiluvan ja rinnakkaistuontimyyntiluvan haltijan on arvioitava, onko tutkimuksen tuloksilla vaikutusta myyntilupaun, ja tarvittaessa toimitettava Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukselle myyntiluvan muuttamista koskeva hakemus.

Jos tutkimus tehdään useammassa jäsenvaltiossa, tutkimussuunnitelma, tutkimussuunnitelmaan tehtävät merkittävät muutokset ja lopullinen tutkimusraportti on toimitettava lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle, joka päättää tutkimussuunnitelman vahvistamisesta, tutkimuksen kieltämisestä, muutosten hyväksymisestä ja loppuraportin toimittamista koskevasta vapautuksesta.

K: Mitä tulisi huomioida yksityisellä sektorilla tutkijalähtöistä tutkimusta tehdessä?

V: Tutkimuksia koskevat samat säädökset kuin julkisella puolella. Osaan kaksi "Site suitability"-dokumenttiin tulee kertoa tutkimusta koskevat relevantit asiat.

K: Onko yksityisellä toimijalla oikeus luvittaa omassa organisaatiossa tapahtuvaa tutkijalähtöistä tutkimusta?

V: Yksityisten toimijoiden tutkimuksia koskevat samat lait kuin julkisella taholla tehtäviä tutkimuksia, eli tärkeimpinä kliinisissä lääketutkimuksissa EU-asetus 536/2014 ja kansallinen laki kliinisestä lääketutkimuksesta 983-2021. Näiden mukaisesti Suomessa tehtävät lääketutkimukset lähetetään CTIS-portaalin kautta aina sekä Fimean että Tutkijan arvioitavaksi. Näiden lisäksi organisaatioilla voi olla jokin oma lupaprosessinsa organisaation resurssien käytöstä tutkimuksiin.

K: Yhdistelmätutkimukset: Onko mahdollista, että tulevaisuudessa IVD hakemus voidaan käsitellä samanaikaisesti CTIS-portaalissa olevan lääketutkimushakemuksen kanssa?

V: Tämä on tällä hetkellä eurooppalaisessa yhteistyössä selvittelyssä.

K: Eurooppa ja Suomi ovat menettäneet osuuttaan maailman kliinisten tutkimusten suorittamispaikkana. Euroopan osuus laskenut 30 % > 20 % maailman kliinisistä tutkimuksista. Suunta on huolestuttava. Miten viranomainen näkee tämän tilanteen ja onko jotain tehtävissä?

V: Huoli lääketutkimusten vähenemisestä jaetaan myös Fimeassa ja EU:n tasolla Clinical Trials Coordination Groupissa, EMA:ssa, HMA:ssa ja Euroopan komissiossa. Lääketutkimusten määrää seurataan aktiivisesti. Tämän vuoksi EMA, HMA (CTCG) ja komissio aloittivat yhdessä 'Accelerating Clinical Trials in EU (ACT EU)' -ohjelman, jonka eri projekteissa pyritään löytämään ratkaisuja helpottaa kliinisten lääketutkimusten tekemistä nykyisen EU- ja kansallisen tason lainsäädännön vaatimusten mukaisesti. ACT EU sisältää useita iniciatiiveja, joilla pyritään parantamaan EU:n kilpailukykyä ja parantamaan tutkimusverkostojen toimintaa, mm. koulutus, akateemisten tutkimusten edistäminen, eri toimijoiden foorumi (multistakeholder platform) ja neuvontapalvelut.

Myös CTCG:n ja ACT EU:n COLLABORATE- yhteisprojektissa lääkevirastot ja eettiset toimikunnat pyrkivät yhtenäistämään ja yksinkertaistamaan kliinisten lääketutkimusten viranomaiskäsitelyä. Samaa edistää EMA:n, komission, HMA:n ja sponsoreiden yhteistyöprojekti CTIS Simplification Task Force portaalin toimintojen osalta. (Muutamissa maissa tutkimusten määrä on kuitenkin lisääntynyt, mm. Portugalissa.)

K: CTIS järjestelmä otettiin käyttöön ja nyt näyttää siltä, että se on yksi pullonkaula ja hidaste kliinisten tutkimusten prosessissa. Onko helpotusta/kehitystä luvassa?

V: EMA:n, komission, HMA:n ja sponsoreiden yhteistyöprojekti CTIS Simplification Task Force työskentelee CTIS:n toimintojen yksinkertaistamiseksi. Se aloitti toimintansa tämän vuoden alussa tavoitteenaan käytön ja järjestelmän stabiliteetin parantaminen, tehokkaampi koulutus ja muutosten hallinta. Käsiteltäviksi tulevat käyttäjäroolit, hakemuksen kloonaaminen, aikataulujen visualisointi, dokumenttien lataamisfunktio, turvallisuustoiminnot, sivujen lukkomekanismit jne. Aiheita tullaan lisäämään työlistaan. Ensimmäisenä on määritelty käyttäjäroolien määrää vähäisemmäksi (konsultaatiokierroksella).

K: Yleisimmät RFI:t? Aihealueet?

V: Yleisimpiä RFI:tä eli lisäkysymyksiä ovat EU-asetuksen mukaiset tutkimussuunnitelman vaatimukset. Toivomme, että Fimean verkkosivuilta löytyvää tutkimussuunnitelmapohjaa käytetään protokollan pohjana (https://fimea.fi/valvonta/kliiniset_laaketutkimukset, kohdassa Tutkimussuunnitelma ja tutkittavan tiedote), niin nämä asiat tulevat huomioitua. Muuten kysymykset liittyvät usein tutkittavien turvallisuuteen ja ovat hyvin tutkimuskohtaisia.

K: CTIS: Asiakirjojen lataus eTMF:ään: Kuinka Fimean tarkastajat toivovat asiakirjojen löytyvän yrittäjien eTMF:stä?

V: Tutkimusasiakirjojen säilyttämisessä tulee huomioida ICH GCP:n vaatimukset kuten ennenkin. Tutkimusasiakirjojen hallinnointi toimeksiantajan omissa järjestelmissä (eTMF:t/TMF matriksi) tulisi olla kuvattuna. Kts. myös seuraava vastaus.

K: CTIS: Asiakirjojen lataus eTMF:ään: TMF:ssä aiemmin ollut CTA hakemus sekä EC & CA päätökset sekä relevant correspondence. Onko Fimealla vinkkiä asiakirjakokonaisuuksien CTIS-systeemistä poislataukseen (niin että myös tarkastajien työ jatkossa olisi sujuvaa)?

Toimeksiantajan edustajat nyt eri lailla ja manuaalisesti yhdistelevät systeemiin ladattuja paketteja ja jopa "print-screen" näkymiä otetaan jotta saadaan yeliskäsitys/näkymä mitkä asiakirjat (RFI kierrosten jäkeen) ovat saaneet viranomaishyväksynnän (tuon tiedon tarvitsevat myös tutkimuskeskukset että tietävät). Vinkkejä dokumenttipakettien ottoon CTIS-systeemistä kaivataan. CTIS muuttaa aika lailla TMF-failauskäytäntöjä.

V: Tämä on CTIS:n heikkous aiempaan käytäntöön verrattuna. CTIS:ssä on Download -toiminnallisuus, jolla käyttäjä voi ladata esim. päätöksen (pdf-muodossa) ja hakemuksen dokumentit (kts. screenshot). Dokumentit latautuvat zip-tiedostossa olevina kansioina, mutta ongelma on että niitä voi modifioida (uudelleen nimetä/tallentaa, poistaa tiedostoja tms). Tämä ei siis takaa asiakirjatiedostojen integriteettiä. Tämän vuoksi tarkastajat katsovat aina varsinaista sähköistä järjestelmää eli CTIS:ä eikä pelkästään TMF:ää. Tarkastuksien ennakkomateriaalissa pyydetään yleensä lähettämään (vapaamuotoinen) luettelo tutkimuksen aikana voimassa olleista tutkimussuunnitelman, IB:n ja tiedotteen/suostumuksen versiosta sekä tieto siitä, milloin kukin versio on otettu käyttöön tutkimuspaikassa: tämä auttaa asiakirjaversioiden tarkastuksessa.

Start Download

Applications 1

Application type	Application ID	Member states concerned	Application Part	Submission date
INITIAL IN	34864	FI (Authorised with condition)	Part I Part II	05 Sep 2024

Contents for Download:

☒ Form

☐ MSC

☒ Part I

☒ Part II

Select all

☒ Finland

Evaluation

Select all

☐ Validation

☐ Assessment Part I

☐ Assessment Part II

☒ Decision

Include the following :

☒ Structured data in PDF*

☐ Structured data in XML*

☒ Documents*

* these only include the latest version related to the application

K: Onko tilastotietoa tai arviota kuinka kauan 1-keskus tai monikeskustutkimuksissa tutkimusluvan saanti on käytännössä kestänyt CTIS aikaan eli "Submission to Part I and II decision" Suomessa tai muissa maissa?

V: Ei ole. Tuoreimmat CTIS-Key performance indikaattorit antavat mediaani läpimenoaikoja kuukausittain kaikille tutkimuksille, mutta sen tarkemmalle tasolle tai historiatietoa ei ole saatavissa.

https://accelerating-clinical-trials.europa.eu/document/download/bf30ffb6-f3a3-4a53-9c97-e08db4c92ce4_en?filename=ACT%20EU%20KPI%20Report_August_2024.pdf

Median time per new initial application/ resubmission and transitional trials from submission of initial clinical trial applications to decision

