

GCP-TARKASTUKSET

Good Clinical Practice (GCP) Inspections

Tukija Fimea webinaari
29.5.2024

Sisältö

- Fimean toimivalta ja GCP-tarkastukset
- Fimean organisaatio
- Keskeiset eettiset periaatteet, lainsäädäntö ja ohjeet
- GCP-tarkastukset
 - Tarkastuskohteiden valinta
 - GCP-tarkastus käytännössä
 - Tarkastuspöytäkirja, havainnot ja puutteet
 - Mahdolliset jatkotoimenpiteet
 - Tietokannat
- GCP-tarkastajien työryhmät
- Ennakkokysymyksiä

Fimean toimivalta ja GCP-tarkastukset

- Fimean toimivalta GCP-tarkastuksiin: Laki kliinisistä lääketutkimuksista 983/2021 27§
 - Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus on toimivaltainen viranomainen suorittamaan lääketutkimusasetuksen 78 artiklassa ja yksityiskohtaisista järjestelyistä hyvien kliinisten käytäntöjen tarkastusmenettelyjä varten Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) N:o 536/2014 mukaisesti annetussa komission täytäntöönpanoasetuksessa (EU) 2017/556 säädetyt tarkastukset.
- Aiemmin Lääkelaki 87 b § (direktiivin alaiset tutkimukset)

Fimean organisaatio

Ylijohtaja

Myyntiluvat

Valvonta ja saatavuus

Turvallisuus ja vaikuttavuus

Viestintäpalvelut

Tieto- ja kehittämispalvelut

Yhteiset palvelut

Fimean organisaatio

- Fimea vastaa kliinisten lääketutkimusten valvonnasta Suomessa
 - Kliinisten lääketutkimukset jaosto (KITO)
 - Koordinaattorit, ylilääkärit/arvioijat, biostatistikot (muut asiantuntijat Fimean eri vastuualueilla)
 - GCP-tarkastajat
 - Valvonta ja saatavuus vastualueen yksiköt ja jaostot
 - Tutkimusvalmisteiden valmistuksen valvonta (GMP-tarkastukset, sairaala-apteekki tarkastukset)
 - Laitetutkimusten valvonta
- Toimijoiden valvontaan liittyvät tarkastukset valvonta-alueittain Fimean toimintakertomuksissa: vuonna 2019 13 GCP-tarkastusta, vuonna 2023 6 GCP-tarkastusta
 - Ks Tilastot *vuosi*/ Toimijoiden valvonta *vuosi* / Tarkastukset valvonta-alueittain
 - <https://vuosikertomus.fimea.fi/vuosikertomus-2023>

Fimean organisaatio

- Kaksi GCP-tarkastajaa (+ yksi EMA:ssa)
- Tarkastusryhmään voi kuulua tarkastajien lisäksi muita Fimean asiantuntijoita riippuen tarkastettavasta tutkimuksesta tai aihealueesta
- Tarvittaessa mukana ulkopuolinen asiantuntija

Keskeiset eettiset periaatteet, lainsäädäntö ja ohjeet 1/2

- Kliinisten lääketutkimusten yleinen periaate
 - Kliininen lääketutkimus voidaan suorittaa ainoastaan siinä tapauksessa, että **tutkittavien oikeuksia, turvallisuutta, ihmisarvoa ja hyvinvointia** suojellaan ja ne ovat kaikkea muuta etua tärkeämmät ja kliinisen lääketutkimuksen koeasetelma on sellainen, että se tuottaa **luotettavia ja varmoja tietoja**
 - [Kliinisten lääketutkimusten asetus 536/2014](#), 3 artikla
- Helsingin julistus (Declaration of Helsinki)
 - (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>)
 - Helsingin julistukseen on koottu eettiset periaatteet, joita pitää noudattaa kaikessa lääketieteellisessä tutkimuksessa ympäri maailman.
- ICH E6 R2 Good Clinical Practice (GCP)
 - (https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf)
 - ICH E6(R2) Good Clinical Practice is the international ethical and quality standard for designing, conducting, recording and reporting on trials that enroll human subjects

Keskeiset eettiset periaatteet, lainsäädäntö ja ohjeet 2/2

- EudraLex Vol 10 (https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en)
- Kliinisten lääketutkimusten asetus 534/2014
- Täytäntöönpanoasetus 2017/556 hyvien kliinisten käytäntöjen tarkastusmenettelyjä varten
- Tutkimuksiin liittyvät direktiivit 2001/20/EC ja 2005/28/EC (direktiivin mukaiset tutkimukset)
- Muut relevantit ICH ohjeet, esim ICH E3
- Tietosuoja-asetus 2016/679 (GDPR)
- Laki kliinisestä lääketutkimuksesta 983/2021
- Lääkelaki 1987/395 ja lääkeasetus 1987/693
- Fimean määräykset
 - 8/2019 Kliiniset lääketutkimukset (tutkimukset jotka eivät ole siirtyneet asetuksen alaisiksi)
 - 6/2022 Lääkkeiden hyvät tuotantotavat sekä kliinisissä lääketutkimuksissa käytettävien lääkkeiden valmistusta koskevat vaatimukset

GCP-tarkastukset

- Tarkastus voi olla:
 - Rutiinitarkastus: tarkastettavat tutkimukset valitaan riskinarvioon perustuvana otoksena
 - Tietystä syystä tehtävä tarkastus ("triggered" / "for cause" inspections)
- Tarkastus voi tapahtua (täytäntöönpanoasetus 2017/556 2 artikla):
 - a) ennen kliinisiä tutkimuksia, niiden aikana tai niiden jälkeen;
 - b) osana myyntilupaa koskevien hakemusten käsittelyä;
 - c) myönnettyjen myyntilupien seurannassa
- Määräaikaisia tai muuten tiettyyn tutkimukseen lakisääteisesti kohdistuvia tarkastuksia ei edellytetä

GCP-tarkastukset

- Myyntilupahakemukset
 - Keskitettyjen myyntilupahakemusten (CAP) tarkastuksia koordinoi EMA ja GCP-tarkastuksissa noudatetaan EMA:n verkkosivuilla julkaistuja tarkastusmenettelyjä:
 - <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/inspections-procedure>
 - DCP/MRP/kansallisiin myyntilupahakemuksiin liittyvät tarkastukset (usein ns. BE-tutkimuksia)
- Myyntilupahakemukseen sisältyvän tutkimuksen tarkastus voidaan tehdä Suomessa tai EU/ETA-alueen ulkopuolella
- Muiden EU/ETA-maiden GCP-tarkastajat/ asiantuntijat voivat tulla tutkimuspaikkoihin Suomessa (983/2021 27§)

Tarkastuskohteen valinta

- Vuosisuunnitelma (päivitetään tarpeen mukaan)
 - Kliinisten lääketutkimusten rutiinivalvontaan liittyvät tarkastukset riskinarvion pohjalta (esim. first in human/class/Europe, special populations/situations/products, safety issues)
 - Triggered / for cause tarkastukset riskinarvion pohjalta (esim. serious breach tapaukset)
 - Keskitettyihin (CAP) myyntilupiin liittyvät tarkastukset EMA:n kautta
 - Kansallisiin (DCP/MRP) myyntilupiin liittyvät (esim. toimijaa ei koskaan tarkastettu tai paljon vakavia/kriittisiä tarkastushavaintoja)

GCP-tarkastus käytännössä

- Tarkastuksen kohde on tutkimus
- Tarkastus voidaan tehdä tutkimuspaikassa (Investigator site), toimeksiantajalla (Sponsor) tai palveluntarjoajan organisaatiossa (vendor, service provider, CRO)

GCP-tarkastus käytännössä

- Fimean tarkastusmääräys (tarkastuskohde, tarkastusryhmään nimetyt)
- Tarkastuksen ajankohdasta sopiminen -> tarkastusilmoitus, ennakkomateriaalipyyntö, alustava aikataulu (esim. haastatteluajat)
Tarkastus voidaan tehdä myös ilman ennakkoilmoitusta
- Saatuun dokumentaatioon tutustuminen
- Pääsyoikeudet sähköisiin järjestelmiin (read only)
Yleensä vähintään eCRF ja eTMF, toive saada myös suora pääsy potilastietojärjestelmään (rajoitettu)
- Aloituskokous -> etä-, hybridi-, tai on-site –tarkastus
- Asiakirjojen, tilojen, laitteiden, laadunvarmistusjärjestelmän ja muiden kliiniseen tutkimukseen liittyvien seikkojen tarkastus (fokus voi muuttua tarkastuksen aikana havainnoista riippuen)
- Tutkimuspaikassa voidaan tarkistaa mm. apteekki, kuvantaminen, laboratorio, lääkkeiden säilytys, ensiapu, potilashuoneet, työskentelytilat jne.
- Päätöskokous: havaintojen yhteenveto (ei yleensä vielä luokittelua)

Tarkastuspöytäkirja, havainnot ja puutteet

- Tarkastuspöytäkirjan laatiminen ja allekirjoitus -> lähetys tarkastettavalle
- Puutteet (poikkeamat, findings*) luokitellaan perustuen puutteen merkitykseen tutkittavan turvallisuudelle ja/tai tutkimustiedon luotettavuudelle:
 - Kriittinen / critical
 - Vakava / major
 - Muu / minor
- Lisäksi voidaan antaa kommentteja / comments
- Kaikkien puutteeksi luokiteltujen havaintojen osalta odotetaan ryhdyttävän asianmukaisiin korjaaviin ja ehkäiseviin toimenpiteisiin (CAPA)
- Kaikista kriittisistä tai vakavista puutteista, ellei toisin mainita, tulee toimittaa selvitys eli vastine (juurisyiden selvitys ja CAPA suunnitelma aikatauluineen)
- Kun Fimean arvio vastineeseen on lähetetty tarkastettavalle, GCP-tarkastus päättyy

*EMA Guidance for the preparation of GCP inspection reports and communication of inspection findings (Appendix 1)

Mahdolliset jatkotoimenpiteet

- Vastuutarkastaja informoi tutkimuksen arvioijaa (KITO:a), jatkotoimenpiteitä voivat olla esim.:
 - Lisäselvityspyynnöt
 - Tutkimuksen keskeyttäminen
 - Korjaavien toimenpiteiden edellyttäminen, tutkimuksen muutos
 - Seurantatarkastus (follow-up inspection); tutkimus tai sen toimija
- Jatkotoimenpiteet tehdään Fimean työjärjestyksen ja kliinisten tutkimusten valvonnan toimintaohjeiden mukaisesti
- Myyntilupiin liittyvissä tarkastuksissa informointi raportojamaiden arvioijille (sis. suosituksen datan soveltuvuudesta myyntiluvan käsittelyyn)

Tietokannat

- CTIS Inspections (mm. tarkastustulokset ja -pöytäkirjat) tai
- EudraCT Inspections (direktiivitutkimusten tarkastustulokset kategorisesti)
- EudraVigilance (SAEs ja SUSARs)
- EudraGMDP (MIA ja GMP sertifikaatit)
- (KLIK Fimean sisäinen tutkimusten tietokanta)
- Muut tietolähteet, esim WHO Public Inspection Reports (WHOPIRs [CROt])

GCP-tarkastajien työryhmät

- Good Clinical Practice Inspectors Working Group (**GCP IWG**)
www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/good-clinical-practice-inspectors-working-group
 - GCP-asioiden harmonisointi, koordinointi, ohjeistus ja yhteistyö EU tasolla
 - Tiedonvaihto; tarkastushavaintojen vaikutukset muihin klinisiin lääketutkimuksiin
 - Kokoonuu 4 krt / vuosi @EMA
 - Ohjeita toimijoille GCP-asioista: Q&A GCP <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp>
 - Annual report: sis mm. CAP-tarkastusten havaintojen luokittelun
https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/annual-report-good-clinical-practice-inspectors-working-group-2022_en.pdf

GCP-tarkastajien työryhmät

- GCP Inspectors Working Group / CMDh* Working Party (**GCP IWG - CMDh WP**)
 - Tiedonvaihto ja yhteistyö CMDh jäsenten, arvioijien ja tarkastajien välillä jäsenvaltioiden tasolla
 - Listaus ”CROs of interest”, jotka liittyvät erityisesti hajautettuun menettelyyn (DCP) ja yhteistyössä tehtävät tarkastukset EU-jäsenmaiden kesken (esim. bioekvivalenssitutkimukset)
 - Tiedonvaihto; tarkastushavaintojen vaikutukset muihin myyntilupiin
 - Kokoontuu 4 krt / vuosi tai tarpeen mukaan

www.hma.eu/human-medicines/cmdh/cmd-working-parties-/-working-groups/gcp-inspectors-working-group/cmdh-working-party

* Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

Ennakkokysymyksiä

- Mitä CTR hakemuksiin liittyvää dokumentaatiota Fimean mukaan pitäisi olla arkistoituna tutkijankansiossa keskuksessa?
- Onko Fimean sivuilla tietoa tutkijoille lääketutkimusten monitoroinnista?
- Onko monitorointi pakollinen laitetutkimuksissa?
- Tekeekö Fimea GCP-tarkastuksia laitetutkimuksiin?

Kiitos, hyvää kesää!