

Ohje hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamisesta

EMA/CHMP/ICH/135/1995

Tämä on Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimea) tarkistama epävirallinen suomenkielinen käännös Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta ICH E6 (R3) ohjeesta:
<https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-good-clinical-practice-scientific-guideline>.

Alkuperäinen englanninkielinen teksti on oikeudellisesti sitova. Fimea vastaa yksinomaan tästä käännöksestä. © Euroopan lääkevirasto, 2025. Jäljentäminen on sallittua, kunhan lähde mainitaan.

Esipuhe

Hyvä kliininen tutkimustapa (Good Clinical Practice, GCP) on ihmisillä tehtävien kliinisten lääketutkimusten kansainvälinen eettinen ja tieteellinen laatunormi, jonka uuden R3-version ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) hyväksyi 6. tammikuuta 2025. Euroopan lääkeviraston lääkevalmistekomitea antoi R3-version lopullisen hyväksynnän 12. joulukuuta 2024 asettaen voimaantulopäiväksi 23. heinäkuuta 2025.

Uusi GCP-versio on laadittu toimimaan kliinisten lääketutkimusten muuttuvassa toimintaympäristössä, ja se toi mukanaan uusia käsitteitä. Tämän kehityksen myötä suomenkielinen käännös katsottiin tarpeelliseksi tukemaan kliinisten lääketutkimusten sujuvaa toteutusta Suomessa. Käännöshanketta varten Fimea kokosi vapaaehtoisista koostuvan työryhmän, johon kuului yhteensä noin 20 kliinisten lääketutkimusten asiantuntijaa Fimean ja Tukijan lisäksi lääketeollisuudesta, yliopistoista sekä julkisesta ja yksityisestä terveydenhuollosta. Työryhmän tavoitteena oli varmistaa mahdollisimman selkeä ja helposti ymmärrettävä suomenkielinen käännös alkuperäistä merkitystä muuttamatta sekä varmistaa, että käännös ja siinä käytetty terminologia soveltuvat kansalliseen toimintaympäristöön.

Fimea haluaa esittää lämpimät kiitoksensa koko työryhmälle ja erityisesti ohjeen viimeistelyyn osallistuneille henkilöille heidän sitoutumisestaan, joustavuudestaan ja asiantuntemuksestaan. Ilman työryhmää tämän käännöstyön toteuttaminen ei olisi ollut mahdollista. Työryhmän työskentely on esimerkki toimivasta kansallisesta yhteistyöstä ja sitoutumisesta kliinisten lääketutkimusten eettiseen, korkealaatuiseen ja tehokkaaseen toteuttamiseen Suomessa.

Kyseessä on epävirallinen käännös, eikä se korvaa alkuperäistä englanninkielistä tekstiä. Mahdolliset tulkintaepäselvyydet tulee tarkistaa alkuperäisestä englanninkielisestä versiosta. Lisäksi on huomioitava kielten rakenteellisista eroista johtuvat vaihtelut, esimerkiksi yksikkömuodon käyttö käännöksessä selvyiden edistämiseksi. Englanninkielinen alkuperäinen terminologia voi kattaa laajempia tai täsmällisempiä merkityssisältöjä kuin suomenkielinen käännös. Ohjetta tulee lukea yhdessä muiden ohjeiden, kuten ICH E8:n kanssa, joka ohjeistaa esimerkiksi *Quality by Design* -käsitteen tulkinnassa. Ohjeen loppuun on koottu käännöksessä käytetty EN-FI termisanasto lukijan tueksi.

Esipuhe on Fimean laatima, ja EN-FI-termisanasto on työryhmän laatima ja Fimean tarkistama. Ne eivät edusta Euroopan lääkeviraston (EMA) tai ICH:n virallisia kannanottoja.

Heinäkuu 2026

Fimean kliinisten lääketutkimusten jaosto

ICH E6 (R3)
OHJE HYVÄN KLIINISEN TUTKIMUSTAVAN NOUDATTAMISESTA (GCP)
Vaihe 5 voimaantulopäivä 23.7.2025

ICH E6 (R3) Ohje hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamisesta (GCP) Vaihe 5

Lähetys lääkevalmistekomitealle	25. toukokuuta 2023
Lääkevalmistekomitean hyväksyntä	25. toukokuuta 2023
Vapauttaminen julkiseen konsultaatioon	26. toukokuuta 2023
Kommenttien määräaika	26. syyskuuta 2023
Lääkevalmistekomitean lopullinen hyväksyntä	12. joulukuuta 2024
Voimaantulopäivä	23. heinäkuuta 2025

ICH E6 -ohjeen versiohistoria

Koodi	Historia	Päivämäärä
E6	<i>Vaiheen 2</i> ohjauskomitean hyväksyntä ja vapauttaminen julkiseen konsultaatioon.	27. huhtikuuta 1995
E6	Ohjauskomitean hyväksyntä <i>vaiheessa 4</i> ja suositeltu kolmen ICH:n sääntelyelimen hyväksyttäväksi.	1. toukokuuta 1996
E6(R1)	<i>Vaiheen 4</i> jälkeisten toimituksellisten korjausten hyväksyntä ohjauskomiteassa.	10. kesäkuuta 1996
E6(R2)	ICH:n kokouksen sääntelystä vastaavien jäsenten tekemä hyväksyntä <i>vaiheessa 4</i> . ICH:n E6(R1) -asiakirjaan integroitu liite. Muutokset integroidaan suoraan pääohjeiden seuraaviin kappaleisiin: Johdanto, 1.63, 1.64, 1.65, 2.10, 2.13, 4.2.5, 4.2.6, 4.9.0, 5.0, 5.0.1, 5.0.2, 5.0.3, 5.0.4, 5.0.5, 5.0.6, 5.0.7, 5.2.2, 5.5.3 (a), 5.5.3 (b), 5.5.3 (h), 5.18.3, 5.18.6 (e), 5.18.7, 5.20.1, 8.1	9. marraskuuta 2016
E6(R3)	ICH-kokouksen jäsenten antama hyväksyntä <i>vaiheessa 2</i> ja vapauttaminen julkiseen konsultaatioon.	19. toukokuuta 2023
E6(R3)	ICH:n kokouksen sääntelystä vastaavien jäsenten tekemä hyväksyntä <i>vaiheessa 4</i> .	6. tammikuuta 2025

ICH E6 (R3)
OHJE HYVÄN KLIINISEN TUTKIMUSTAVAN NOUDATTAMISESTA (GCP)
Vaihe 5 voimaantulopäivä 23.7.2025

ICH E6 -ohjeen suomenkielisen käännöksen versiohistoria

Koodi	Historia	Päivämäärä
E6(R1)	Ensimmäinen suomenkielinen GCP:n käännös	tammikuu 2000
E6(R3)	Ensimmäinen GCP R3:n käännös	9. heinäkuuta 2026

Ohje hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamisesta (GCP) E6(R3)

Sisällysluettelo

Sisällysluettelo	5
I. Johdanto.....	10
Ohjeen soveltamisala.....	10
Ohjeen rakenne.....	11
II. ICH:n määrittelemät hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteet	11
1. Kliiniset lääketutkimukset tulee toteuttaa noudattaen eettisiä periaatteita -.....	12
2. Tietoon perustuva suostumus on olennainen osa tutkimuksen eettistä -.....	13
3. Eettisen toimikunnan tulee arvioida kliiniset lääketutkimukset riippumattomasti. .	14
4. Kliinisten lääketutkimusten tulee olla tieteellisesti perusteltuja niiden -	14
5. Pätevien henkilöiden tulee suunnitella ja toteuttaa kliiniset lääketutkimukset.....	15
6. Laatu tulee sisällyttää tieteelliseen ja toiminnalliseen suunnitteluun ja -.....	15
7. Kliinisen lääketutkimuksen prosessien, toimenpiteiden ja lähestymistapojen -.	15
8. Kliiniset lääketutkimukset tulee kuvata selkeässä, tiiviissä, tieteellisesti -	16
9. Kliinisten lääketutkimusten tulee tuottaa luotettavia tuloksia.....	16
10. Kliinisten lääketutkimusten tehtävien ja vastuiden tulee olla selkeitä -.....	17
11. Kliinisessä lääketutkimuksessa käytettävät tutkimusvalmisteet tulee -.....	17
III. Liite 1	18
1. Riippumaton eettinen toimikunta	18
1.1 Hakeminen ja tiedoksi antaminen	18
1.2 Vastuut	18
1.3 Kokoonpano, tehtävät ja toiminta.....	20
1.4 Toimintatavat	21
1.5 Tallenteet.....	22
2. Tutkija	23
2.1 Pätevyys ja koulutus	23
2.2 Resurssit.....	23

2.3	Vastuut	23
2.4	Yhteydenpito riippumattomaan eettiseen toimikuntaan.....	24
2.5	Tutkimussuunnitelman noudattaminen.....	25
2.6	Tutkimuksen ennenaikainen lopettaminen tai keskeyttäminen.....	25
2.7	Tutkimukseen osallistujille annettava lääketieteellinen hoito ja turvallisuusraportointi	26
2.8	Tutkimukseen osallistujien tietoon perustuva suostumus	27
2.9	Kliiniseen lääketutkimukseen osallistumisen päättyminen	32
2.10	Tutkimusvalmisteen hallinta	33
2.11	Satunnaistamismenettelyt ja sokkoutuksen purkaminen	34
2.12	Tallenteet.....	34
2.13	Raportit.....	37
3.	Toimeksiantaja	38
3.1	Tutkimusasetelma.....	38
3.2	Resurssit.....	38
3.3	Toimien jakaminen	38
3.4	Pätevyys ja koulutus	39
3.5	Rahoitus	39
3.6	Sopimukset.....	39
3.7	Tutkijan valinta	41
3.8	Yhteydenpito eettiseen toimikuntaan ja valvontaviranomaisiin	41
3.9	Toimeksiantajan valvontavastuu	42
3.10	Laadunhallinta	43
3.11	Laadunvarmistus ja laadunvalvonta	45
3.12	Vaatimusten laiminlyönti	52
3.13	Turvallisuusarviointi ja -raportointi	53
3.14	Tutkimukseen osallistujille ja tutkijoille annettava vakuutus ja maksettavat korvaukset	55
3.15	Tutkimusvalmiste(et)	55
3.16	Tiedot ja tallenteet.....	57
3.17	Raportit.....	63
4.	Tietojenhallinta – tutkija ja toimeksiantaja	65
4.1	Sokkouttamisen turvaaminen tietojenhallinnassa	65
4.2	Tietojen elinkaaren osatekijät	66
4.3	Tietokoneistetut järjestelmät	69
	Täydentävät liitteet.....	73
	Täydentävä liite A. Tutkijan tietopaketti	73

A.1	Johdanto	73
A.2	Yleiset seikat	74
A.3	Tutkijan tietopakettin sisältö	74
Täydentävä liite B. Kliinisen lääketutkimuksen tutkimussuunnitelma ja tutkimussuunnitelman muutokset		80
B.1	Yleiset tiedot	80
B.2	Taustatiedot	80
B.3	Tutkimuksen tavoitteet ja tarkoitus	81
B.4	Tutkimusasetelma	81
B.5	Tutkimukseen osallistujien valinta	82
B.6	Tutkimusinterventioiden keskeyttäminen ja tutkimukseen osallistujan vetäytyminen tutkimuksesta	82
B.7	Tutkimukseen osallistujille annettava hoito ja interventiot	82
B.8	Tehokkuuden arviointi	83
B.9	Turvallisuuden arviointi	83
B.10	Tilastolliset näkökohdat	83
B.11	Suora pääsy lähdetallenteisiin	84
B.12	Laadunvalvonta ja laadunvarmistus	84
B.13	Etiikka	84
B.14	Tietojen käsittely ja tutkimukseen liittyvien tallenteiden ylläpito	84
B.15	Rahoitus ja vakuutus	85
B.16	Julkaisukäytännöt	85
Täydentävä liite C. Oleelliset tallenteet kliinisen lääketutkimuksen toteuttamista varten		86
C.1	Johdanto	86
C.2	Oleellisten tallenteiden hallinta	86
C.3	Tutkimuksen tallenteiden oleellisuus	88
Sanasto		95
Haittatapahtumat (adverse events, AEs) ja haittavaikutuksiin (adverse reaction) liittyvät määritelmät:		95
Lääkkeen haittavaikutus (adverse drug reaction):		95
Sopimus (agreement)		96
Alaikäisen suostumus (assent)		96
Auditointi (audit)		96
Auditointitodistus (audit certificate)		96
Auditointiraportti (audit report)		96
Jäljitettävyyshetju (audit trail)		96

Sokkoutus (blinding/masking)	97
Tietojenkeruulomake (case report form, CRF)	97
Varmennettu kopio (certified copy)	97
Kliininen lääketutkimus (clinical trial)	97
Kliinisen lääketutkimuksen raportti (clinical trial/study report, CSR).....	97
Vertailuvalmiste (comparator)	97
Vaatimustenmukaisuus (compliance, tutkimusten yhteydessä)	98
Luottamuksellisuus (confidentiality)	98
Koordinoiva tutkija (coordinating investigator)	98
Tietokoneistettujen järjestelmien validointi (computerized system validation)	98
Sopimustutkimusorganisaatio (contract research organization, CRO)	98
Tiedonkeruutyökalu (data acquisition tool, DAT)	98
Tietojen eheys (data integrity)	98
Suora pääsy (direct access)	99
Oleelliset tallenteet (essential records).....	99
Hyvä kliininen tutkimustapa (good clinical practice, GCP)	99
Puolueeton todistaja (impartial witness)	99
Riippumaton tietojenseurantatoimikunta (independent data monitoring committee, IDMC).....	99
Tietoon perustuva suostumus (informed consent).....	100
Viranomaistarkastus, tarkastus (inspection)	100
Tutkimuslaitos (institution).....	100
Tutkimuslaitoksen arviointilautakunta / riippumaton eettinen toimikunta (Institutional Review Board, IRB /Independent Ethics Committee, IEC).....	100
Kliinisen lääketutkimuksen väliraportti (interim clinical trial/study report)	101
Tutkimusvalmiste (investigational product)	101
Tutkija (investigator).....	101
Tutkijan tietopaketti (Investigator's Brochure, IB)	101
Tutkimuspaikka (investigator site).....	101
Laillinen edustaja (Legally acceptable representative)	101
Metatieto (metadata)	102
Monitorointi (monitoring).....	102
Monitorointisuunnitelma (monitoring plan).....	102
Monitorointiraportti (monitoring report).....	102
Monikeskustutkimus (multicentre trial).....	102
Ei-kliininen tutkimus (nonclinical study)	102
Tutkimussuunnitelma (protocol).....	102

Tutkimussuunnitelman muutos (protocol amendment)	102
Laadunvarmistus (quality assurance, QA).....	102
Laadunvalvonta (quality control, QC)	103
Satunnaistaminen (randomisation)	103
Turvallisuutta koskevat viitetiedot (reference safety information, RSI)	103
Valvontaviranomaiset (regulatory authorities)	103
Palveluntarjoaja (Service provider).....	103
Allekirjoitus (signature)	103
Lähdetallenteet (source records)	103
Toimeksiantaja (sponsor)	104
Toimeksiantaja-tutkija (sponsor-investigator).....	104
Vakioidut toimintaohjeet (standard operating procedures, SOPs).....	104
Avustava tutkija (sub-investigator)	104
Tutkimukseen osallistuja (trial participant).....	104
Tutkimukseen osallistujan tunnistekoodi (trial participant identification code).....	104
Haavoittuvassa asemassa olevat tutkimukseen osallistujat (vulnerable participants)..	104
EN-FI-termisanasto	106

I. Johdanto

Hyvä kliininen tutkimustapa (GCP) on ihmisillä tehtävien tutkimusten kansainvälinen eettinen ja tieteellinen laatumormi. Tutkimusten toteuttaminen tämän normin mukaisesti varmistaa, että tutkimukseen osallistujien oikeudet, turvallisuus ja hyvinvointi turvataan Helsingin julistukseen perustuvien periaatteiden mukaisesti ja että kliinisten lääketutkimusten tulokset ovat luotettavia. Tässä asiakirjassa käsitteellä ”tutkimuksen toteutus” tarkoitetaan kaikkia vaiheita tutkimuksen suunnittelemisesta sen raportointiin: tutkimuksen suunnittelua, käynnistämistä, toteuttamista, kirjaamista, valvontaa, arviointia, analysointia ja raportointia.

Tämän ICH GCP -ohjeen tavoitteena on tarjota yhtenäiset normit, joiden avulla edistetään kliinisten lääketutkimusten tietojen vastavuoroista hyväksymistä ICH:n jäsenmaissa ja -alueilla toimivaltaisten viranomaisten kesken.

Tämä ohje perustuu *ICH E8(R1) General Considerations for Clinical Studies* -ohjeessa esitettyihin keskeisiin käsitteisiin. Näihin kuuluu laatu- ja turvallisuuden edistäminen sekä laadun ennakoiva sisällyttäminen kliinisten lääketutkimusten ja lääkekehityksen suunnitteluun, tutkimuksen laadun kannalta kriittisten tekijöiden tunnistaminen, sidosryhmien osallistaminen soveltuvin osin sekä oikeasuhtaisen, riskiperusteisen lähestymistavan hyödyntäminen.

Kliiniset lääketutkimukset vaihtelevat suuresti laajuudeltaan, monimutkaisuudeltaan ja kustannuksiltaan. Kunkin tutkimuksen kriittisten laatutekijöiden ja niihin liittyvien riskien huolellinen arviointi auttaa varmistamaan tehokkuuden keskittämällä huomion toimiin, jotka ovat kriittisiä tutkimuksen tavoitteiden saavuttamisen kannalta.

Ohjeen soveltamisala

Tätä ohjetta sovelletaan sellaisiin tutkimusvalmisteiden interventiotutkimuksiin, jotka aiotaan lähettää toimivaltaisille viranomaisille. Tämän ohjeen hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteita voidaan soveltaa myös muihin sellaisiin tutkimusvalmisteiden¹ interventiotutkimuksiin, joita ei ole tarkoitettu tukemaan myyntilupahakemuksia paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liitteet muodostavat perustan periaatteiden asianmukaiselle tulkinnalle ja soveltamiselle, joten ne tulee ottaa asianmukaisesti huomioon. Liitteiden ehtoihin voidaan kuitenkin soveltaa erilaisia

¹ Tässä ohjeessa termillä ”tutkimusvalmiste” tarkoitetaan lääkkeitä, lääkevalmisteita, rokotteita ja biologisia valmisteita.

Luettavuuden parantamiseksi suomenkielisessä käännöksessä käytetään pääasiassa yksikkömuotoa ”tutkimusvalmiste”. Tämä ei kuitenkaan rajoita termin soveltamista ainoastaan yhteen tutkimusvalmisteeseen, vaan termi on asiayhteyden mukaan ymmärrettävä myös monikollisessa merkityksessä.

lähestymistapoja, jos ne ovat perusteltuja ja täyttävät periaatteiden soveltamisen aiotun tarkoituksen.

Tässä ohjeessa kannustetaan soveltamaan riskiperusteista ja oikeasuhtaista lähestymistapaa kliinisen lääketutkimuksen suorittamiseen.

Ohjeen rakenne

Tämä ICH GCP -ohje koostuu periaatteista ja periaatteita täydentävistä liitteistä. Liitteissä on yksityiskohtaista tietoa erityyppisistä kliinisistä lääketutkimuksista. Periaatteita on tarkoitus soveltaa kaikkiin kliinisiin lääketutkimuksiin ja tutkimusympäristöihin, ja niiden on tarkoitus pysyä merkityksellisinä myös silloin, kun teknologia ja menetelmät kehittyvät. Tässä ohjeessa esitetyt periaatteet voidaan saavuttaa erilaisilla lähestymistavoilla, ja periaatteita tulee soveltaa kliinisen lääketutkimuksen aiotun tarkoituksen mukaisesti.

Liitteen 1 ja sen täydentävien liitteiden tarkoituksena on antaa tietoa siitä, miten periaatteita voidaan soveltaa asianmukaisesti kliinisiin lääketutkimuksiin. Liitteitä voidaan laatia lisää vastaamaan sidosryhmien tarpeisiin ja tukemaan uusien innovaatioiden käyttöä tutkimusasetelmassa ja tutkimuksen toteutuksessa. Tätä ohjetta tulee lukea yhdessä muiden ICH-ohjeiden kanssa, jotka liittyvät kliinisen lääketutkimuksen suunnitteluun ja järjestämiseen, mukaan lukien monialueiset tutkimukset.

II. ICH:n määrittelemät hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteet

Kliiniset lääketutkimukset ovat olennainen osa kliinisiä tutkimuksia, ja ne tukevat uusien lääkkeiden kehittämistä tai olemassa olevien lääkkeiden käyttöä. Hyvin suunnitellut ja toteutetut kliiniset lääketutkimukset auttavat vastaamaan terveydenhuollon ja lääkekehityksen tärkeimpiin kysymyksiin. Tutkimusten tulokset ovat olennaisen tärkeitä tehtäessä näyttöön perustuvia terveyttä koskevia päätöksiä. Riittämättömällä tavalla suunnitellut ja/tai huonosti toteutetut tutkimukset voivat vaarantaa tutkimukseen osallistujien turvallisuuden, tuottaa riittämättömiä tai epäluotettavia tuloksia ja olla epäeettisiä. Tällaiset tutkimukset tuhlaavat resursseja sekä tutkijoiden ja tutkimukseen osallistujien aikaa ja vaivaa.

Hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteet on suunniteltu joustaviksi ja sovellettaviksi monenlaisiin kliinisiin lääketutkimuksiin. Tämä ohje ja ICH E8(R1) -ohje kannustavat harkitsemaan ja suunnittelemaan huolellisesti yksittäisen kliinisen lääketutkimuksen erityiset ja mahdollisesti ainutlaatuiset näkökohdat. Tähän kuuluvat esimerkiksi seuraavien tutkimuksen ominaisuuksien arviointi: tutkimusasetelman elementit, arvioitava tutkimusvalmiste, tutkittava terveydentila/sairaus, osallistujien erityispiirteet, tutkimusolosuhteet, joissa kliininen lääketutkimus toteutetaan, sekä kerättävien tietojen

tyyppi. Tutkimuksen laadun varmistamisen kannalta tärkeitä tekijöitä on punnittava huolellisesti jokaisessa kliinisessä lääketutkimuksessa.

Periaatteiden tarkoituksena on tukea tehokkaita tapoja suunnitella ja toteuttaa tutkimus. Esimerkiksi digitaaliset terveysteknologiat, kuten puettavat laitteet ja anturit, voivat tarjota uusia mahdollisuuksia tutkimuksen toteuttamiseen. Tällaiset teknologiat voidaan sisällyttää olemassa oleviin terveydenhuollon infrastruktuureihin, ja ne mahdollistavat erilaisten tietolähteiden käytön kliinisissä lääketutkimuksissa. Tämä auttaa pitämään kliinisen lääketutkimuksen toteutuksen tieteen ja teknologian kehityksen mukaisena. Teknologian käyttö kliinisissä lääketutkimuksissa tulee mukauttaa tutkimukseen osallistujien erityispiirteisiin ja kyseessä olevaan tutkimusasetelmaan. Tämän ohjeen on tarkoitus olla teknologianeutraali, jotta eri teknologioita voidaan käyttää.

Kliinisen lääketutkimuksen suunnittelua ja toteuttamista voidaan tukea pyytämällä näkemyksiä asianomaisilta osapuolilta, kuten potilailta ja heidän yhteisöiltään, potilasjärjestöiltä ja terveydenhuollon ammattilaisilta. Heidän panoksensa voi vähentää tarpeetonta monimutkaisuutta, parantaa tutkimuksen toteutettavuutta ja lisätä merkityksellisten tutkimustulosten todennäköisyyttä. Innovatiivisten tutkimusasetelmien ja tutkimusteknologioiden käyttö voi mahdollistaa laajan ja monimuotoisemman tutkimukseen osallistujien joukon ja siten laajentaa tutkimustulosten sovellettavuutta.

Kliiniset lääketutkimukset tulee suunnitella niin, että osallistujien oikeudet, turvallisuus ja hyvinvointi voidaan turvata ja tutkimustulosten luotettavuus varmistaa. Laadun tulee olla osa suunnittelua, jotta tunnistetaan tutkimuksen laadun varmistamisen kannalta kriittiset tekijät (eli tiedot ja prosessit) ja riskit, jotka uhkaavat näiden tekijöiden eheyttä ja viime kädessä tutkimustulosten luotettavuutta. Kliinisen lääketutkimuksen prosessien ja tutkimuksen toteuttamista tukevien riskienhallintamenettelyiden tulee olla oikeassa suhteessa kerättävän tiedon tärkeyteen ja riskeihin, jotka liittyvät tutkimukseen osallistuvien turvallisuuteen ja tutkimustulosten luotettavuuteen. Tutkimusasetelmien tulee olla toiminnallisesti toteuttamiskelpoisia ja välttää tarpeetonta monimutkaisuutta.

Ylätason periaatteet muodostavat joustavan viitekehyksen kliinisten lääketutkimusten toteuttamiselle. Ne on jäsennelty antamaan ohjausta koko kliinisen lääketutkimuksen elinkaaren ajan. Näitä periaatteita sovelletaan ihmisillä tehtäviin tutkimuksiin. Periaatteet ovat toisistaan riippuvaisia, ja ne tulee ottaa huomioon kokonaisuudessaan tutkimuksen eettisen toteuttamisen ja luotettavien tulosten varmistamiseksi.

- 1. Kliiniset lääketutkimukset tulee toteuttaa noudattaen eettisiä periaatteita, jotka perustuvat Helsingin julistukseen ja ovat hyvän kliinisen tutkimustavan ja lainsäädännön vaatimusten mukaisia. Kliiniset lääketutkimukset tulee suunnitella ja toteuttaa tavoilla, joilla varmistetaan tutkimukseen osallistujien oikeudet, turvallisuus ja hyvinvointi.**

- 1.1 Tutkimukseen osallistujien oikeudet, turvallisuus ja hyvinvointi ovat kaikkein tärkeimmät lähtökohdat, ja ne tulee asettaa tieteellisten ja yhteiskunnallisten intressien edelle.
- 1.2 Tutkimukseen osallistujien turvallisuutta tulee tarkastella viipymättä silloin, kun saataville tulee uutta turvallisuustietoa, joka voi vaikuttaa tutkimukseen osallistujien turvallisuuteen ja halukkuuteen jatkaa tutkimukseen osallistumista tai tutkimuksen toteuttamista.
- 1.3 Ennakoitavissa olevat riskit ja haitat tulee punnita suhteessa sekä yksittäisille tutkimukseen osallistujille että yhteiskunnalle odotettavissa oleviin hyötyihin. Tutkimus tulisi aloittaa ja sitä tulisi jatkaa vain, jos odotettavissa olevat hyödyt oikeuttavat tiedossa ja odotettavissa olevat riskit.
- 1.4 Kliinistä lääketutkimusta suunniteltaessa tutkimuksen tieteellinen tavoite ja tarkoitus tulee harkita huolellisesti, jotta tiettyjä tutkimuspopulaatiota ei tarpeettomasti suljeta pois. Tutkimukseen osallistujien valintaprosessin tulee edustaa niitä väestöryhmiä, joiden hyödyksi tutkimusvalmiste on luvan saatuaan tarkoitettu, jotta tulokset voidaan yleistää koskemaan laajempaa väestöä. Tiettyihin tutkimuksiin (esim. varhaisen vaiheen tutkimukset, konseptin toimivuuden osoittavat tutkimukset, bioekvivalenssitutkimukset) ei välttämättä vaadita näin heterogeenistä ryhmää.
- 1.5 Pätevällä lääkäriellä tai, silloin kun se on tarkoituksenmukaista, pätevällä hammaslääkäriellä (tai muulla pätevällä terveydenhuollon ammattilaisella paikallisten lakisääteisten vaatimusten mukaisesti) tulee olla kokonaisvastuu tutkimukseen liittyvästä lääketieteellisestä hoidosta ja tutkimukseen osallistujien puolesta tehdyistä lääketieteellisistä päätöksistä; asianmukaisen pätevyyden saaneet terveydenhuollon ammattilaiset voivat kuitenkin olla käytännön vuorovaikutuksessa, antaa lääketieteellistä hoitoa ja tehdä lääketieteellisiä päätöksiä lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.
- 1.6 Sellaisten tietojen luottamuksellisuus, jotka mahdollistavat tutkimukseen osallistujien tunnistamisen, tulee suojata sovellettavien yksityisyys- ja tietosuojavaatimusten mukaisesti.
2. **Tietoon perustuva suostumus on olennainen osa tutkimuksen eettistä toteuttamista. Kliiniseen lääketutkimukseen osallistumisen tulee olla vapaaehtoista ja perustua suostumusprosessiin, jolla varmistetaan, että tutkimukseen osallistujat (tai tarvittaessa heidän lailliset edustajansa) ovat saaneet kaiken tarvittavan tiedon.**
- 2.1 Vapaasta tahdosta annettu tietoon perustuva suostumus tulee saada ja dokumentoida kaikilta tutkimukseen osallistujilta ennen kliiniseen lääketutkimukseen

osallistumista. Jos kyseessä on mahdollinen tutkimukseen osallistuja, joka ei pysty antamaan tietoon perustuvaa suostumusta, tämän eduksi toimivan laillisen edustajan tulee antaa suostumus ennen kliiniseen lääketutkimukseen osallistumista. Tällaisille mahdollisille tutkimukseen osallistujille tulee tiedottaa tutkimuksesta tavalla, joka helpottaa heidän ymmärrystään. Jos osallistuja on alaikäinen, alaikäisen suostumus tulee pyytää tarvittaessa ja paikallisten lainsäädännön vaatimusten mukaisesti [ks. *ICH E11(R1) Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population*].

- 2.2 Prosessit ja toimitettavat tiedot tulee suunnitella siten, että niiden ensisijaisena tavoitteena on antaa mahdollisille tutkimukseen osallistujille mahdollisuus arvioida tutkimukseen osallistumisen hyötyjä, riskejä ja rasitteita sekä tehdä tietoon perustuva päätös tutkimukseen osallistumisesta. Suostumusprosessin aikana annettavien tietojen tulee olla selkeitä ja tiiviitä, jotta mahdolliset tutkimukseen osallistujat tai lailliset edustajat ymmärtävät ne.
- 2.3 Suostumusprosessissa tulee ottaa huomioon tutkimuksen olennaiset näkökohdat, kuten tutkimukseen osallistujien erityispiirteet, tutkimusasetelma, lääketieteellisistä interventioista syntyvät odotetut hyödyt ja riskit, tutkimuksen toteutusasetelma ja -ympäristö (esim. tutkimukset hätätilanteissa) ja sellaisen teknologian mahdollinen käyttö, jolla tutkimukseen osallistujille (tai heidän laillisille edustajilleen) välitetään tietoa tai jolla heiltä hankitaan tietoon perustuva suostumus.
- 2.4 Hätätilanteissa, joissa suostumusta ei voida saada ennen tutkimukseen osallistumista, suostumus tulee saada tutkimukseen osallistujalta tai hänen lailliselta edustajaltaan heti, kun se on mahdollista lainsäädännön vaatimusten ja eettisen toimikunnan hyväksymän prosessin mukaisesti.

3. Eettisen toimikunnan tulee arvioida kliiniset lääketutkimukset riippumattomasti.

- 3.1 Tutkimus tulee toteuttaa eettisen toimikunnan etukäteen antaman hyväksynnän tai myönteisen lausunnon saaneen tutkimussuunnitelman mukaisesti.
- 3.2 Eettisen toimikunnan tulee tarkastella tutkimusta myös määräjain lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.

4. Kliinisten lääketutkimusten tulee olla tieteellisesti perusteltuja niiden aiottuun tarkoitukseen nähden ja perustua asianmukaiselle ja ajantasaiselle tieteelliselle tietämykselle ja lähestymistavoille.

- 4.1 Tutkimusvalmisteesta tulee olla riittävästi ei-kliinistä ja kliinistä tietoa, joka tukee ehdotetun kliinisen lääketutkimuksen toteuttamista.
- 4.2 Kliinisten lääketutkimusten tulee olla tieteellisesti päteviä ja vastata

tutkimusvalmisteista saatavilla olevia tietoja ja kokemusta, mukaan lukien soveltuvin osin tietoja ja kokemusta hoidettavasta, diagnosoitavasta tai ehkäistävästä sairaudesta ja nykyistä ymmärrystä (sekä sairauden että tutkimusvalmisteen) taustalla olevasta biologisesta mekanismista sekä ryhmästä, jolle tutkimusvalmiste on tarkoitettu.

- 4.3 Ajantasaisia tieteellisiä tietoja ja lähestymistapoja tulee arvioida uudelleen säännöllisesti, jotta voidaan päättää, onko tutkimusta muutettava, koska uutta tai odottamatonta tietoa voi ilmaantua tutkimuksen alkamisen jälkeen.

5. Pätevien henkilöiden tulee suunnitella ja toteuttaa kliiniset lääketutkimukset.

- 5.1 Henkilöitä, joilla on erilaista asiantuntemusta ja koulutusta, saatetaan tarvita kaikissa kliinisen lääketutkimuksen eri vaiheissa. Tällaisia henkilöitä ovat esimerkiksi lääkärit, sairaanhoitajat, proviisorit/farmaseutit, tutkijat, etiikan asiantuntijat, teknologia-asiantuntijat, tutkimuskoordinaattorit, monitoroijat, auditoijat ja biostatistikot. Kaikilla tutkimuksen toteuttamiseen osallistuvilla henkilöillä tulee olla tehtäviensä hoitamiseen tarvittava pätevyys, koulutus ja kokemus.

6. Laatu tulee sisällyttää tieteelliseen ja toiminnalliseen suunnitteluun ja kliinisten lääketutkimusten toteuttamiseen.

- 6.1 Tässä ohjeessa kliinisen lääketutkimuksen laatu käsitetään tarkoitukseen sopivuutena.
- 6.2 Tutkimuksen laadun kannalta kriittiset tekijät tulee tunnistaa ennakoivasti. Nämä ovat tekijöitä, jotka ovat perustavanlaatuisia tutkimukseen osallistujien suojelemisen, tutkimustulosten luotettavuuden ja tulkittavuuden varmistamisen sekä tuloksiin perustuvien päätösten kannalta. Laadun suunnittelu (*Quality by Design*) tarkoittaa tutkimuksen kriittisiin laatutekijöihin keskittymistä, jotta maksimoidaan todennäköisyys sille, että tutkimus saavuttaa tavoitteensa.
- 6.3 Käytössä tulee olla toimintatavat, joilla ehkäistään, havaitaan ja käsitellään vakavia hyvän kliinisen tutkimustavan, tutkimussuunnitelman ja lainsäädännön vaatimusten laiminlyöntejä, sekä estetään niiden toistuminen.

7. Kliinisen lääketutkimuksen prosessien, toimenpiteiden ja lähestymistapojen toteutuksen tulee olla oikeassa suhteessa tutkimukseen osallistujille aiheutuviin riskeihin ja kerättyjen tietojen tärkeyteen, jotta vältetään tutkimukseen osallistujille ja tutkijoille aiheutuva tarpeeton rasite.

- 7.1 Tutkimusprosessien tulee olla oikeassa suhteessa tutkimukseen liittyviin riskeihin ja kerättyjen tietojen tärkeyteen. Riskejä ovat tässä yhteydessä muun muassa tutkimukseen osallistujien oikeuksiin, turvallisuuteen ja hyvinvointiin kohdistuvat

riskit sekä tutkimustulosten luotettavuutta koskevat riskit.

- 7.2 Huomion tulee olla tutkimuksen osallistumiseen liittyvissä riskeissä. Potilailla tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa tulee keskittyä riskeihin, jotka ylittävät tavanomaiseen lääketieteelliseen hoitoon liittyvät riskit.

Kliinisen lääketutkimuksen kontekstissa käytettävien myyntiluvallisten tutkimusvalmisteiden riskit voivat poiketa potilaiden tavanomaisesta hoidosta, ja ne tulee ottaa huomioon.

- 7.3 Kriittisiin laatutekijöihin kohdistuvia riskejä tulee hallita ennakoivasti ja päivittää, jos uusia tai ennakoimattomia ongelmia ilmenee tutkimuksen käynnistyttyä.
- 7.4 Tutkimusprosessien tulee olla toiminnallisesti toteuttamiskelpoisia. Niissä tulee välttää tarpeetonta monimutkaisuutta sekä tarpeettomia menettelyjä ja tiedonkeruuta. Tutkimusprosessien tulee tukea keskeisiä tutkimustavoitteita. Toimeksiantajan ei tule aiheuttaa tarpeetonta rasitetta tutkimukseen osallistujille eikä tutkijoille.

8. Kliiniset lääketutkimukset tulee kuvata selkeässä, tiiviissä, tieteellisesti perustellussa ja toiminnallisesti toteuttamiskelpoisessa tutkimussuunnitelmassa.

- 8.1 Hyvin suunniteltu tutkimussuunnitelma on olennaisen tärkeä tutkimukseen osallistujien suojelemiseksi ja luotettavien tulosten tuottamiseksi.
- 8.2 Jokaisen tutkimuksen tieteelliset tavoitteet tulee ilmaista tutkimussuunnitelmassa selkeästi ja yksiselitteisesti.
- 8.3 Kliinisen lääketutkimuksen tutkimussuunnitelma sekä tutkimussuunnitelman toteuttamista koskevien suunnitelmien tai asiakirjojen (esim. tilastollinen analyysisuunnitelma, tiedonhallintasuunnitelma, monitorointisuunnitelma) tulee olla selkeitä, tiiviitä ja toiminnallisesti toteuttamiskelpoisia.

9. Kliinisten lääketutkimusten tulee tuottaa luotettavia tuloksia.

- 9.1 Kliinisessä lääketutkimuksessa tuotettujen tietojen laadun ja määrän tulee olla tarkoitukseen sopivia ja riittäviä, jotta tutkimuksen tuloksiin voidaan luottaa ja jotta ne tukevat hyvää päätöksentekoa.
- 9.2 Sellaisten järjestelmien ja prosessien, jotka auttavat keräämään, hallinnoimaan ja analysoimaan tietoja ja varmistamaan tutkimuksesta saadun tiedon laadun, tulee olla tarkoitukseen sopivia ja kerätä tutkimussuunnitelman edellyttämät tiedot. Lisäksi ne tulee toteuttaa tavalla, joka on oikeassa suhteessa tutkimukseen osallistujille aiheutuviin riskeihin ja hankittujen tietojen tärkeyteen.
- 9.3 Kliinisissä lääketutkimuksissa käytettävien tietokoneistettujen järjestelmien tulee

olla tarkoitukseen sopivia (esim. validoitu tarvittaessa riskiperusteisesti), ja niiden laadun kannalta kriittiset tekijät tulee huomioida suunnittelussa tai mukauttamisessa kliinisiin lääketutkimuksiin, jotta asiaankuuluvien tutkimustietojen eheys voidaan varmistaa.

- 9.4 Kliinisiin lääketutkimuksiin tulee sisällyttää tehokkaita ja luotettavia prosesseja tallenteiden (ja tietojen) hallintaa varten, jotta voidaan varmistaa, että tallenteiden eheys ja jäljitettävyyden säilytetään ja että henkilötiedot pysyvät suojattuina. Näin varmistetaan kliinisen lääketutkimuksen tietojen tarkka raportointi, tulkinta ja varmentaminen.
- 9.5 Toimeksiantajien ja tutkijoiden tulee säilyttää oleelliset tallenteet turvallisesti lainsäädännön vaatimusten mukaisen ajan. Oleellisten tallenteiden tulee olla pyynnöstä valvontaviranomaisten, monitorijien, auditoijien ja tarvittaessa myös eettisen toimikunnan käytettävissä, jotta tutkimuksen toteuttaminen voidaan arvioida asianmukaisesti tutkimustulosten luotettavuuden varmistamiseksi.
- 9.6 Kliinisten lääketutkimusten läpinäkyvyyteen kuuluu sekä oikea-aikainen rekisteröinti julkisesti saatavilla oleviin ja tunnustettuihin tietokantoihin että kliinisten lääketutkimusten tulosten julkaiseminen. Tutkimustulosten ilmoittamista tutkimukseen osallistujille tulee harkita. Tällaisen viestinnän tulee olla objektiivista eikä sillä saa pyrkiä myynninedistämiseen.

10. Kliinisten lääketutkimusten tehtävien ja vastuiden tulee olla selkeitä ja asianmukaisesti dokumentoituja.

- 10.1 Toimeksiantaja voi siirtää tai tutkija voi delegoida tehtäviään, velvollisuuksiaan tai toimintojaan (jäljempänä toimet), mutta kumpikin säilyttää kokonaisvastuun omista toimistaan.
- 10.2 Sopimuksissa tulee määritellä selkeästi kliinisen lääketutkimuksen roolit, toiminnot ja vastuut, ja ne tulee dokumentoida asianmukaisesti. Jos toimintaa on siirretty tai delegoitu palveluntarjoajille, vastuu tutkimuksen toteuttamisesta, mukaan lukien tutkimustietojen laadusta ja eheydestä, säilyy omalta osaltaan toimeksiantajalla tai tutkijalla.
- 10.3 Toimeksiantajan tai tutkijan tulee valvoa edellä mainittua toimintaa asianmukaisesti.

11. Kliinisessä lääketutkimuksessa käytettävät tutkimusvalmisteet tulee valmistaa sovellettavien hyvien tuotantotapojen (GMP) standardien mukaisesti, ja niitä tulee hallinnoida valmisteyhteenvedon ja tutkimussuunnitelman mukaisesti.

- 11.1 Kliinisessä lääketutkimuksessa käytettävät tutkimusvalmisteet tulee valmistaa

sovellettavien hyvien tuotantotapojen (GMP) standardien mukaisesti.

- 11.2 Käytössä tulee olla toimenpiteitä sen varmistamiseksi, että tutkimukseen osallistujille annettava tutkimusvalmiste säilyttää laatunsa.
- 11.3 Tutkimusvalmisteita tulee käyttää tutkimussuunnitelman ja asiaankuuluvien tutkimusasiakirjojen mukaisesti.
- 11.4 Tutkimusvalmisteiden valmistus, käsittely ja merkinnät tulee toteuttaa tavoilla, jotka noudattavat hoitoryhmiin jakoa ja jotka ylläpitävät sokkoutusta tarvittaessa.
- 11.5 Tutkimusvalmisteiden pakkausmerkintöjen tulee olla lainsäädännön vaatimusten mukaisia.
- 11.6 Tutkimusvalmisteiden käsittelyä, kuljetusta, varastointia, jakelua, palauttamista ja tuhoamista tai vaihtoehtoisesti muuta käytöstä poistamista varten tulee ottaa käyttöön asianmukaiset prosessit.

III. Liite 1

1. Riippumaton eettinen toimikunta

Tutkimuslaitoksen arviointilautakunta (IRB) / riippumaton eettinen toimikunta (IEC) (Suomessa valtakunnallinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta), myöhemmin eettinen toimikunta, on vastuussa tutkimuksen eettisestä arvioinnista. Näissä ohjeissa eettiselle toimikunnalle asetettuja vaatimuksia tulee lukea ja tulkita yhdessä paikallisten lainsäädännön vaatimusten kanssa.

1.1 Hakeminen ja tiedoksi antaminen

Eettiselle toimikunnalle tehtävä hakemus tai tiedoksi antaminen ja hakemus toimivaltaiselle viranomaiselle voidaan useimmilla sellaisilla alueilla, joilla edellytetään molempia, lainsäädännön vaatimusten mukaisesti yhdistää yhdeksi hakemukseksi. Alueesta riippuen tutkija/tutkimuslaitos tai toimeksiantaja vastaa hakemisesta ja tiedoksi antamisesta eettiselle toimikunnalle ja valvontaviranomaisille lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.

1.2 Vastuut

1.2.1 Eettisen toimikunnan tarkoituksena on kaikkien tutkimukseen osallistujien oikeuksien, turvallisuuden ja hyvinvoinnin turvaaminen. Asianmukaista huomiota tulee kiinnittää erityisesti sellaisiin tutkimuksiin, joihin aiotaan rekrytoida haavoittuvassa asemassa olevia osallistujia.

1.2.2 Eettisen toimikunnan tulee tarvittaessa arvioida seuraavat tiedot:

- (a) tutkimussuunnitelma ja suunnitelman muutokset

- (b) tietoon perustuvan suostumuksen materiaalit, tarvittaessa alaikäisen suostumuksen materiaalit sekä niiden mahdolliset päivitykset, mukaan lukien kuvaus siitä, millä menettelyllä tietoon perustuva suostumus ja alaikäisen suostumus hankitaan;
- (c) tutkijan tietopaketti tai muu ajankohtainen tieteellinen tieto, kuten olemassa olevat, hyväksytyt tuotetiedot (esim. valmisteyhteenvedo, pakkausseloste tai -merkintä), soveltuvien osien, mukaan lukien niiden päivitykset;
- (d) muut tutkimukseen liittyvät tiedot, jotka toimitetaan tutkimukseen osallistujille, mukaan lukien kuvaus viestintäkanavista, joiden kautta nämä tiedot toimitetaan;
- (e) tutkimukseen osallistujien rekrytointi-ilmoitus (jos käytössä) ja tiedot rekrytointiprosessista;
- (f) tutkimukseen osallistujille mahdollisesti maksettavat korvaukset;
- (g) turvallisuustietojen ajantasaiset päivitykset;
- (h) tutkijan ajan tasalla oleva ansioluettelo ja/tai muut pätevyyden osoittavat asiakirjat;
- (i) kaikki muut asiakirjat, joita eettinen toimikunta saattaa tarvita velvollisuuksiensa täyttämiseen.

1.2.3 Eettisen toimikunnan tulee arvioida ehdotettu kliininen lääketutkimus kohtuullisessa ajassa ja dokumentoida tekemänsä arviot siten, että niissä yksilöidään selkeästi tutkimus, arvioidut asiakirjat sekä seuraavia seikkoja koskevat päivämäärät:

- (a) hyväksyntä / puoltava lausunto;
- (b) tarvittavat muutokset, ennen kuin hyväksyntä tai puoltava lausunto voidaan antaa;
- (c) hylkääminen / kielteinen lausunto;
- (d) aikaisemman hyväksynnän / puoltavan lausunnon peruuttaminen/lykkääminen.

1.2.4 Eettisen toimikunnan tulee arvioida jokaista käynnissä olevaa tutkimusta niin usein kuin on tarkoituksenmukaista suhteessa sen tutkimukseen osallistujille aiheuttamaan riskiin.

1.2.5 Eettinen toimikunta voi vaatia annettavaksi enemmän tietoja kuin kappaleessa 2.8.11 tutkimukseen osallistujille edellytetään annettavan, mikäli se katsoo, että lisätietojen antamisella turvattaisiin huomattavasti paremmin tutkimukseen osallistujien oikeudet, turvallisuus ja hyvinvointi.

1.2.6 Silloin kun tutkimussuunnitelmasta käy ilmi, että tutkimukseen osallistujalta tai

tämän lailliselta edustajalta ei ole mahdollista saada suostumusta (esim. hätätapauksissa) (katso kappale 2.8.8), eettisen toimikunnan tulee arvioida, kattavatko ehdotettu tutkimussuunnitelma ja/tai muut asiakirjat riittävästi sellaisiin tutkimuksiin liittyvät eettiset näkökohdat ja lainsäädännön vaatimukset.

- 1.2.7 Jos tutkimukseen otetaan mukaan alaikäisiä, eettisen toimikunnan tulee tarkastaa alaikäisen suostumusta koskevat tiedot ottaen huomioon tutkimukseen rekrytoitavien alaikäisten ikä, kypsyys ja psyykinen tila sekä lainsäädännön vaatimukset.
- 1.2.8 Jos tutkimukseen osallistujille maksetaan korvausta tutkimukseen osallistumisesta, eettisen toimikunnan tulee arvioida tutkimukseen osallistujille maksettavien korvausten määrää ja maksutapaa varmistaakseen, että kumpikaan ei johda tutkimukseen osallistujien pakottamiseen tai asiattomaan vaikuttamiseen. Tutkimukseen osallistujille suoritettavat korvaukset tulee maksaa oikea-aikaisesti ja jakaa määräsuhteessa eivätkä ne saisi riippua yksinomaan siitä, onko tutkimukseen osallistuja osallistunut tutkimuksen loppuun asti. Tutkimukseen osallistujille aiheutuneiden kohtuullisten kulujen, kuten matka- ja majoituskulujen, korvaamista ei pidetä pakottavana.
- 1.2.9 Eettisen toimikunnan tulee varmistaa, että tutkimukseen osallistujille maksettavaa korvausta koskevat tiedot, mukaan lukien maksutavat, korvausten määrät ja maksuaikataulu, esitetään tietoon perustuvaa suostumusta koskevissa asiakirjoissa sekä muussa osallistujille annettavassa tiedossa.

1.3 ***Kokoonpano, tehtävät ja toiminta***

- 1.3.1 Eettisen toimikunnan tulee koostua kohtuullisesta määrästä jäseniä, joilla on yhdessä riittävä pätevyys ja kokemus tarkastella ja arvioida ehdotetun tutkimuksen tieteellisiä, lääketieteellisiä ja eettisiä näkökohtia. On suositeltavaa, että eettisessä toimikunnassa olisi:

- (a) vähintään viisi jäsentä;
- (b) vähintään yksi jäsen, jonka ensisijainen asiantuntemusalue ei ole lääketieteellinen;
- (c) vähintään yksi jäsen, joka ei ole sidoksissa tutkimuslaitokseen/tutkimuspaikkaan.

Vain ne eettisen toimikunnan jäsenet, jotka ovat riippumattomia tutkimuksesta vastaavasta tutkijasta ja toimeksiantajasta, saavat äänestää / antaa lausunnon. Eettisen toimikunnan jäsenistä ja heidän pätevyystään tulee pitää luetteloa.

- 1.3.2 Eettisen toimikunnan tulee hoitaa tehtäviään kirjallisten toimintaohjeiden mukaan, pitää kirjaa toiminnastaan ja pitää kokouksistaan pöytäkirjaa sekä noudattaa hyvää

kliinistä tutkimustapaa ja lainsäädännön vaatimuksia.

- 1.3.3 Eettisen toimikunnan tulee tehdä päätöksensä ennalta ilmoitetuissa kokouksissa, joissa on läsnä ainakin dokumentoitujen toimintaohjeiden määrittelemä päätösvaltainen määrä jäseniä (quorum). Nopeutettua menettelyä varten voidaan soveltaa vaihtoehtoisia prosesseja (katso kappale 1.4.5).
- 1.3.4 Vain eettisen toimikunnan arviointiin ja keskusteluun osallistuvien jäsenten tulisi äänestää / antaa lausuntoja ja/tai antaa neuvoja.
- 1.3.5 Tutkija, tutkimusta suorittava henkilöstö ja/tai toimeksiantaja voivat tarvittaessa antaa tietoja mistä tahansa tutkimuksen osa-alueesta, mutta heidän ei tule osallistua eettisen toimikunnan päätöksentekoon tai äänestyksiin / lausuntojen antamiseen.
- 1.3.6 Eettinen toimikunta voi kutsua muita kuin jäseniä avustamaan asiantuntijoina johonkin erityisalaan liittyvissä kysymyksissä.

1.4 **Toimintatavat**

Eettisen toimikunnan tulee laatia ja dokumentoida toimintaohjeet, joita se noudattaa. Niistä tulee käydä ilmi ainakin seuraavat seikat:

- 1.4.1 eettisen toimikunnan kokoonpano (jäsenten nimet ja pätevyys) ja kenen valtuuttamana se toimii
- 1.4.2 kokousten aikataulu, jäsenten koollekutsuminen ja kokouskäytännöt
- 1.4.3 tutkimusten ensimmäisen ja toistuvien arviointien tekeminen
- 1.4.4 toistuvan arvioinnin tiheys, mikäli tarpeen
- 1.4.5 meneillään olevien eettisen toimikunnan hyväksymien / puoltavan lausunnon saaneiden tutkimusten vähäisten muutosten nopeutettu arviointi ja hyväksyntä / puoltavien lausuntojen antaminen lainsäädännön vaatimusten mukaisesti
- 1.4.6 nimenomainen maininta siitä, että ketään tutkimukseen osallistujaa ei tule ottaa mukaan tutkimukseen ennen kuin eettinen toimikunta on antanut tutkimuksesta kirjallisen hyväksyntänsä / puoltavan lausuntonsa
- 1.4.7 nimenomainen maininta siitä, että tutkimussuunnitelmasta ei tule poiketa eikä siihen tulee tehdä muutoksia ennen kuin eettinen toimikunta on kirjallisesti hyväksynyt muutoksen / antanut siitä puoltavan lausunnon, lukuun ottamatta tilanteita, joissa se on välttämätöntä tutkimuksen osallistujiin kohdistuvan välittömän vaaran välttämiseksi tai, lainsäädännön vaatimusten mukaan,

muutoksessa on kyse ainoastaan tutkimuksen logististen tai hallinnollisten seikkojen muuttamisesta

- 1.4.8 nimenomainen maininta siitä, että tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee viipymättä raportoida eettiselle toimikunnalle (katso kappale 1.1):
- (a) tutkimussuunnitelmasta poikkeamisesta, jonka tarkoitus on estää välittömän vaaran aiheuttaminen tutkimukseen osallistujille (katso kappaleet 1.4.7, 2.5.4 ja 2.5.5);
 - (b) muutoksista, jotka lisäävät tutkimukseen osallistujiin kohdistuvaa riskiä ja/tai vaikuttavat merkittävästi tutkimuksen toteuttamiseen (katso kappale 2.4.6);
 - (c) kaikki epäillyt odottamattomat vakavat haittavaikutukset lainsäädännön vaatimusten mukaisesti;
 - (d) uusista tiedoista, joilla voi olla haitallinen vaikutus tutkimukseen osallistujien turvallisuuteen tai tutkimuksen toteuttamiseen.
- 1.4.9 varmistuminen siitä, että eettinen toimikunta (katso kappale 1.1) ilmoittaa kirjallisesti (paperilla tai sähköisesti) viipymättä tutkijalle/laitokselle:
- (a) omat tutkimusta koskevat päätöksensä/lausuntonsa;
 - (b) omien päätöstensä/lausuntojensa perustelut;
 - (c) omia päätöksiään/lausuntojaan koskevat valitusmenettelyt.

1.5 **Tallenteet**

- 1.5.1 Eettisen toimikunnan tulee säilyttää kaikki asiaankuuluvat tallenteet (mm. kirjalliset toimintaohjeet, jäsenluettelot, luettelot jäsenten ammateista/sidonnaisuuksista, esitetyt asiakirjat, kokousten pöytäkirjat ja kirjeenvaihto) lainsäädännön vaatimusten mukaisesti ja esittää ne pyynnöstä valvontaviranomaisille.
- 1.5.2 Tutkijat, toimeksiantajat tai valvontaviranomaiset voivat pyytää eettistä toimikuntaa toimittamaan dokumentoidut toimintaohjeet ja jäsenluettelot.

2. Tutkija

2.1 Pätevyys ja koulutus

- 2.1.1 Tutkijalla tulee olla tutkinto-, koulutus- ja kokemustaustan tuoma pätevyys, jotta hän voi ottaa vastuun tutkimuksen asianmukaisesta toteutuksesta, ja hänen tulee osoittaa pätevyytensä.
- 2.1.2 Tutkijan tulee tuntea tutkimusvalmisteen tarkoituksenmukainen käyttö siten kuin tutkimussuunnitelmassa, voimassa olevassa tutkijan tietopaketissa, valmisteyhteenvedossa ja/tai muissa toimeksiantajan toimittamissa tietolähteissä selostetaan.

2.2 Resurssit

- 2.2.1 Tutkijan tulee pystyä osoittamaan (esim. aikaisempien tai tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen perusteella), että hänellä on mahdollisuus rekrytoida ehdotettu määrä tutkimukseen soveltuvia osallistujia toimeksiantajan kanssa sovitun rekrytointiajan kuluessa.
- 2.2.2 Tutkijalla tulee olla riittävästi aikaa, ja hänellä tulee olla käytettävissään riittävä määrä pätevää henkilöstöä ja asianmukaiset tilat koko ennakoiduksi tutkimusajaksi, jotta hän pystyy toteuttamaan tutkimuksen asianmukaisesti ja turvallisesti.

2.3 Vastuut

- 2.3.1 Tutkija voi delegoida tutkimukseen liittyviä toimia muille henkilöille tai tahoille. Toimeksiantaja voi tukea tutkijaa sopivan palveluntarjoajan tunnistamisessa, mutta tutkijalla on kuitenkin lopullinen päätösvalta siitä, onko tutkijan tueksi tarkoitettu palveluntarjoaja tarkoituksenmukainen toimeksiantajan tarjoaman tiedon perusteella (katso kappale 3.6.5).

Tutkijalla säilyy kokonaisvastuu, ja hänen on valvottava asianmukaisesti henkilöitä tai tahoja, joille toimia on delegoitu, jotta tutkimukseen osallistujien oikeudet, turvallisuus ja hyvinvointi sekä tietojen luotettavuus voidaan taata. Tutkijan delegoituihin toimiin kohdistuvan valvonnan tason tulee perustua delegoitujen toimien luonteeseen ja olla oikeassa suhteessa kerättävien tietojen tärkeyteen sekä tutkimukseen osallistujien turvallisuuteen ja tietojen luotettavuuteen kohdistuviin riskeihin.

- 2.3.2 Tutkijan tulee varmistaa, että henkilöt tai tahot, joille tutkija on delegoinut tutkimukseen liittyviä toimia, ovat asianmukaisesti päteviä ja että heidät on

perehdytetty riittävästi tutkimussuunnitelmaan, tutkimusvalmisteeseen ja heille osoitettuihin tutkimustehtäviin liittyviin asioihin (mukaan lukien muiden osapuolten tarjoaman henkilöstön toteuttamat toimet paikallisten lainsäädännön vaatimusten mukaisesti). Tutkimusta avustaville henkilöille annettavan tutkimuskohtaisen koulutuksen tulee vastata sitä, mikä on tarpeen, jotta he pystyvät asianmukaisesti suorittamaan delegoidut tutkimukseen liittyvät toimensa siltä osin kuin ne ylittävät heidän tavanomaisen koulutuksensa ja kokemuksensa.

- 2.3.3 Tutkijan tulee varmistaa, että henkilöistä ja tahoista, joille tutkija on delegoinut tutkimukseen liittyviä toimia, pidetään kirjaa. Delegoinnin dokumentoinnin tulee olla oikeassa suhteessa tutkimukseen liittyvien toimien merkittävyyteen. Tilanteissa, joissa toimia suoritetaan osana kliinistä käytäntöä, delegointidokumentaatiota ei välttämättä vaadita.
- 2.3.4 Tutkijan/tutkimuslaitoksen palveluntarjoajien kanssa tekemät sopimukset tutkimukseen liittyvistä toimista tulee dokumentoida.
- 2.3.5 Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee sallia toimeksiantajan monitorointi ja auditointi, asianmukaisten valvontaviranomaisten tarkastukset sekä lainsäädännön vaatimusten mukaisesti eettisen toimikunnan arviointi.

2.4 ***Yhteydenpito riippumattomaan eettiseen toimikuntaan***

- 2.4.1 Tutkija/tutkimuslaitos tai toimeksiantaja voi tehdä hakemuksen eettiselle toimikunnalle lainsäädännön vaatimusten mukaisesti (ks. Kappale 1.1).
- 2.4.2 Tutkijalla/tutkimuslaitoksella tulee olla ennen tutkimuksen aloittamista eettiseltä toimikunnalta saatu dokumentoitu ja päivätty hyväksyntä / puoltava lausunto tutkimussuunnitelmasta, tietoon perustuvan suostumuksen materiaaleista, tutkimukseen osallistujien rekrytointimenettelyistä (esim. mainoksista) ja muista osallistujille annettavista tutkimukseen liittyvistä tiedoista.
- 2.4.3 Voimassa oleva tutkijan tietopaketti tai valmisteyhteenveto tulee toimittaa osana tutkijan/tutkimuslaitoksen tai toimeksiantajan (lainsäädännön vaatimusten mukaisesti) eettiselle toimikunnalle lähetettävää hakemusta (ks. täydentävä liite A, kappale A.1.1). Jos tutkijan tietopakettia tai valmisteyhteenvetoa päivitetään tutkimuksen aikana, eettisen toimikunnan tulee saada ajantasainen versio lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.
- 2.4.4 Tutkimuksen edetessä tutkijan/tutkimuslaitoksen tai toimeksiantajan tulee toimittaa mahdolliset tutkimukseen osallistujille annettaviin tietoihin tehdyt päivitykset eettiselle toimikunnalle lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.
- 2.4.5 Tutkijan tai toimeksiantajan tulee lähettää eettiselle toimikunnalle dokumentoitu

yhteenvedo tutkimustilanteesta paikallisten lainsäädännön vaatimusten mukaisesti tai toimikunnan pyynnöstä.

- 2.4.6 Tutkijan tai toimeksiantajan tulee viipymättä ilmoittaa eettiselle toimikunnalle (ks. Kappale 1.4.8) ja tarvittaessa myös tutkimuslaitokselle kaikki muutokset, jotka vaikuttavat merkittävästi tutkimuksen toteuttamiseen ja/tai lisäävät tutkimukseen osallistujille aiheutuvaa riskiä.

2.5 ***Tutkimussuunnitelman noudattaminen***

- 2.5.1 Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee allekirjoittaa tutkimussuunnitelma tai vaihtoehtoinen sopimus, jolla vahvistetaan sopimus toimeksiantajan kanssa.
- 2.5.2 Tutkijan tulee noudattaa tutkimussuunnitelmaa, hyvää kliinistä tutkimustapaa ja lainsäädännön vaatimuksia.
- 2.5.3 Tutkijan tulee dokumentoida kaikki poikkeamat tutkimussuunnitelmasta. Tutkijan itsensä havaitsemien poikkeamien ohella myös toimeksiantaja voi ilmoittaa tutkijalle merkityksellisistä poikkeamista, jotka liittyvät tutkimukseen osallistujiin ja tutkimuksen toteuttamiseen (ks. kappaleen 3.11.4.5.1 kohdan alakohta b). Kummassakin tapauksessa tutkijan tulee arvioida poikkeamia, ja tutkijan tulee selittää merkittäviksi katsotut poikkeamat ja toteuttaa asianmukaiset toimenpiteet toistumisen estämiseksi, mikäli mahdollista (ks. kappale 3.9.3).
- 2.5.4 Tutkijan tulee noudattaa tutkimussuunnitelmaa ja poiketa siitä vain, jos poikkeaminen on välttämätöntä tutkimukseen osallistujiin kohdistuvan välittömän vaaran poistamiseksi. Jos tutkimussuunnitelmasta poiketaan tutkimukseen osallistujiin kohdistuvan välittömän vaaran poistamiseksi, tutkijan tulee viipymättä ilmoittaa asiasta toimeksiantajalle.
- 2.5.5 Tutkijan tulee raportoida eettiselle toimikunnalle ja tarvittaessa myös valvontaviranomaisille tiedot välittömästä vaarasta, toteutetusta muutoksesta ja mahdollisesta tutkimussuunnitelmaan myöhemmin tehtävästä muutosehdotuksesta (ks. kappale 1.1).

2.6 ***Tutkimuksen ennenaikainen lopettaminen tai keskeyttäminen***

- 2.6.1 Jos tutkimus lopetetaan ennenaikaisesti tai keskeytetään mistä tahansa syystä, tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee ilmoittaa asiasta viipymättä tutkimukseen osallistujille sekä huolehtia heidän tarkoituksenmukaisesta hoidostaan ja seurannastaan.
- 2.6.2 Jos tutkija lopettaa tai keskeyttää tutkimuksen sopimatta asiasta ensin toimeksiantajan kanssa, tutkijan tulee viipymättä ilmoittaa asiasta

tutkimuslaitokselle, toimeksiantajalle, eettiselle toimikunnalle ja valvontaviranomaisille lainsäädännön vaatimusten mukaisesti, ja hänen tulee antaa yksityiskohtainen selvitys syistä.

- 2.6.3 Jos toimeksiantaja lopettaa tai keskeyttää tutkimuksen, tutkijan/tutkimuslaitoksen tai toimeksiantajan tulee ilmoittaa asiasta lainsäädännön vaatimusten mukaisesti viipymättä eettiselle toimikunnalle ja valvontaviranomaisille ja toimittaa niille asiasta yksityiskohtainen selvitys (ks. kappale 3.17.1).
- 2.6.4 Jos eettinen toimikunta peruuttaa tai epää tutkimusta koskevan hyväksyntänsä / puoltavan lausuntonsa (ks. kappaleet 1.2.3 ja 1.4.9), tutkijan tulee ilmoittaa asiasta tutkimuslaitokselle ja tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee ilmoittaa asiasta viipymättä toimeksiantajalle.

2.7 ***Tutkimukseen osallistujille annettava lääketieteellinen hoito ja turvallisuusraportointi***

2.7.1 *Tutkimukseen osallistujille annettava lääketieteellinen hoito*

- (a) Pätevän lääkärin tai, silloin kun se on tarkoituksenmukaista, hammaslääkärin (tai muiden pätevien terveydenhuollon ammattilaisten, paikallisten lainsäädännön vaatimusten mukaisesti), joka osallistuu tutkimukseen tutkijana tai avustavana tutkijana, tulee vastata tutkimukseen liittyvästä lääketieteellisestä hoidosta ja lääketieteellisistä päätöksistä.
- (b) Muut asianmukaisesti pätevät terveydenhuollon ammattilaiset voivat osallistua tutkimukseen osallistujien lääketieteelliseen hoitoon normaalin toimintansa ja paikallisten lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.
- (c) Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee taata tutkimukseen osallistujille tutkimuksen aikana ja sen jälkeen riittävä lääketieteellinen hoito, mikäli ilmenee tutkimukseen liittyviä haittatapahtumia, mukaan lukien kliinisesti merkittäviä laboratorioarvoja. Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee ilmoittaa tutkimukseen osallistujille, mikäli hoitoa tarvitaan tutkijan toteamien tutkimuksenaikaisien muiden sairauksien vuoksi.
- (d) Tutkijan tulee ilmoittaa tutkimukseen osallistumisesta osallistujan omalle lääkärille, mikäli osallistujalla on oma lääkäri ja osallistuja on antanut luvan asiasta ilmoittamiseen.

2.7.2 *Turvallisuusraportointi*

- (a) Turvallisuusarviointeja varten (tutkimussuunnitelman mukaisesti) tarvittavat haittatapahtumat ja/tai epänormaalit testitulokset tulee raportoida

toimeksiantajalle noudattaen raportointivaatimuksia ja toimeksiantajan tutkimussuunnitelmassa määrittelemän määräajan mukaisesti. Tutkimukseen osallistujilla ennen tutkimusvalmisteen antamista (esim. seulonnan aikana) todetut epäsuotuisat lääketieteelliset tapahtumat tulee huomioida ja raportoida toimeksiantajalle, jos tutkimussuunnitelma sitä vaatii.

- (b) Kaikista vakavista haattatapahtumista tulee ilmoittaa toimeksiantajalle välittömästi (sen jälkeen, kun tutkijan voidaan kohtuullisesti olettaa saaneen tietää tapahtumasta). Tutkijan tulee myös tehdä syy-yhteyden arviointi. Tutkimussuunnitelmassa voidaan lainsäädännön vaatimusten mukaisesti yksilöidä vakavat haattatapahtumat, jotka eivät edellytä välitöntä raportointia, esimerkiksi kuolemat tai muut päätetapahtumat. Näihin liittyvät tiedot tulee toimittaa tarvittaessa seurantaraporttina.
- (c) Tutkijan tulee kuolemantapauksista raportoidessaan antaa toimeksiantajalle, eettiselle toimikunnalle ja soveltuvin osin myös valvontaviranomaisille kaikki näiden pyytämät lisätiedot (esim. ruumiinavausraportit ja kuolintodistukset), sitten kun ne ovat saatavilla.
- (d) Tutkija voi delegoida turvallisuusraportointiin liittyviä toimia pätevälle tutkimusta suorittavalle henkilölle, mutta tutkijalla säilyy kokonaisvastuu hänen vastuullaan olevien tutkimukseen osallistujien turvallisuudesta ja raportointivaatimusten noudattamisesta.

2.8 ***Tutkimukseen osallistujien tietoon perustuva suostumus***

2.8.1 Tutkijan tulee noudattaa tietoon perustuvan suostumuksen hankkimisessa ja dokumentoinnissa (paperilla tai sähköisessä muodossa) lainsäädännön vaatimuksia, hyvää kliinistä tutkimustapaa ja Helsingin julistuksen eettisiä periaatteita. Tietoon perustuvan suostumusprosessin tulee sisältää seuraavat seikat:

- (a) Tutkijalla tulee olla eettisen toimikunnan hyväksyntä / puoltava lausunto tietoon perustuvan suostumuksen materiaalista ja prosessista ennen tutkimukseen osallistujan suostumuksen pyytämistä ja tutkimukseen rekrytoimista;
- (b) Tiedon tulee olla kirjoitettu yksinkertaisella kielellä mahdollisimman selkeästi ja ytimekkäästi, ja siinä tulee välttää tarpeetonta monimutkaisuutta. Näin varmistetaan, että tutkimukseen osallistujat tai heidän lailliset edustajansa ymmärtävät riittävällä tasolla tutkimuksen tavoitteet, vaihtoehtoiset hoidot, mahdolliset hyödyt ja riskit, rasitteet, omat oikeutensa ja sen, mitä tutkimukseen osallistujilta odotetaan, jotta he pystyvät tekemään tietoon

perustuvan päätöksen tutkimukseen osallistumisesta;

- (c) Tietoon perustavassa suostumusprosessissa ja tietojen antamisessa tutkimukseen osallistujille voidaan käyttää erilaisia lähestymistapoja (esim. teksti, kuvat, videot ja muut interaktiiviset menetelmät). Mahdollisen tutkittavan ryhmän erityispiirteet (esim. tutkimukseen osallistujilla saattaa olla puutteelliset valmiudet käyttää tietokoneistettuja järjestelmiä) ja menetelmän sopivuus suostumuksen hankintaan tulee huomioida kehitettäessä tietoon perustuvan suostumuksen materiaaleja ja prosesseja. Kun tietoon perustuvan suostumuksen saamiseksi käytetään tietokoneistettuja järjestelmiä, tutkimukseen osallistujille voidaan tarjota paperipohjaista vaihtoehtoa;
- (d) Suostumuksen hankintaa etänä voidaan harkita, kun sitä pidetään soveltuvana;
- (e) Tapahtuipa tietoon perustuvan suostumuksen saaminen henkilökohtaisesti tai etänä, tutkijan tulee varmistaa tutkimukseen osallistujan (tai laillisen edustajan) henkilöllisyys lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.

2.8.2 Tutkimukseen osallistujalle tai hänen lailliselle edustajalleen tulee ilmoittaa hyvissä ajoin, mikäli tulee uutta tietoa, jolla voi olla merkitystä tutkimukseen osallistujan halukkuudelle jatkaa tutkimukseen osallistumista. Tiedonanto ja vahvistus halukkuudesta jatkaa tutkimukseen osallistumista tulee dokumentoida.

Uusia tietoja, jotka voivat vaikuttaa tutkimukseen osallistujan halukkuuteen jatkaa osallistumista, tulee arvioida sen määrittämiseksi, tarvitaanko uusi suostumus (esim. tutkimuksen vaiheen mukaisesti tulee pohtia, ovatko uudet tiedot merkityksellisiä vain uusille osallistujille vai tutkimukseen jo osallistuville). Jos uusi suostumus tarvitaan (esim. tietoa uusista turvallisuushuolista), uudet tiedot tulee yksilöidä selkeästi päivitettyissä tietoon perustuvan suostumuksen materiaaleissa. Päivitetyille tietoon perustuvan suostumuksen materiaaleille tulee saada eettisen toimikunnan hyväksyntä / puoltava lausunto, ennen kuin niitä käytetään.

2.8.3 Tutkija tai tutkimusta suorittava henkilöstö eivät saa pakottaa tai painostaa tutkimukseen osallistujaa osallistumaan tutkimukseen tai jatkamaan osallistumistaan.

2.8.4 Mikään tieto, joka tutkimukseen osallistujalle tai tutkimukseen osallistujan lailliselle edustajalle on annettu tietoon perustuvan suostumuksen hankkimisen aikana, ei saa sisältää tekstiä, jonka mukaan tutkimukseen osallistuja tai hänen laillinen edustajansa luopuu tai vaikuttaisi luopuvan laillisista oikeuksistaan tai joka vapauttaa tai näyttäisi vapauttavan tutkijan, tutkimuslaitoksen, toimeksiantajan tai näiden palveluntarjoajat huolimattomuudesta aiheutuvasta vastuustaan.

- 2.8.5 Tutkijan tai hänen valtuuttamansa tutkimusta suorittavan henkilön tulee toteuttaa tietoon perustuvan suostumuksen hankkiminen lainsäädännön vaatimusten mukaisesti. Jos tutkimukseen osallistuja ei pysty itse antamaan suostumusta (esim. alaikäiset ja potilaat, joilla on merkittävästi heikentynyt päätöksentekokyky), tutkimukseen osallistujan laillisen edustajan tulee antaa suostumus tutkimukseen osallistujan puolesta.
- 2.8.6 Ennen kuin tietoon perustuva suostumus voidaan saada, tutkijan tai hänen nimeämensä tutkimusta suorittavan henkilöstön tulee antaa tutkimussuunnitelman ja eettisen toimikunnan puoltavan lausunnon ehtojen mukaisesti tutkimukseen osallistujalle tai tämän lailliselle edustajalle riittävästi aikaa, paitsi jos se ei ole mahdollista (esim. hätätilanteessa), sekä mahdollisuus tiedustella tutkimuksen yksityiskohtia ja harkita päätöstä tutkimukseen osallistumisesta tai siitä kieltäytymisestä. Tutkimusta koskeviin kysymyksiin tulee vastata tutkimukseen osallistujaa tai tämän laillista edustajaa tyydyttävällä tavalla.
- 2.8.7 Ennen tutkimukseen osallistumista tutkimukseen osallistujan tai hänen laillisen edustajansa, tulee allekirjoittaa ja päivätä suostumuslomake. Puolueettoman todistajan, mikäli tarpeen, sekä sen tutkijan tai tutkimusta suorittavan henkilön, jonka kanssa tietoon perustuvasta suostumuksesta on keskusteltu, tulee allekirjoittaa ja päivätä suostumuslomake. Allekirjoittamalla suostumuslomakkeen tutkija tai tutkimusta suorittava henkilö todistaa, että tutkimukseen osallistuja tai tämän laillinen edustaja on antanut tietoon perustuvan suostumuksen vapaaehtoisesti, että suostumustiedot oli selostettu tarkasti hänelle ja että tutkimukseen osallistuja oli ilmeisesti ymmärtänyt ne. Tietoon perustuvan suostumuksen prosessiin voi liittyä fyysinen tai sähköinen allekirjoitus ja päivämäärä (ks. sanaston termi ”allekirjoitus”).
- 2.8.8 Jos tutkimukseen osallistujalta ei ole mahdollista hätätilanteessa saada suostumusta etukäteen ja hänen laillinen edustajansa on läsnä, tulee tältä pyytää suostumusta. Jos tutkimukseen osallistujalta ei ole mahdollista saada suostumusta etukäteen, eikä hänen laillinen edustajansa ole tavoitettavissa, tutkimukseen osallistuminen edellyttää tutkimussuunnitelmassa ja/tai muutoin kuvattua menettelyä, josta on eettisen toimikunnan kirjallinen puoltava lausunto, jotta varmistetaan tutkimukseen osallistujan oikeudet, turvallisuus ja hyvinvointi sekä lainsäädännön vaatimusten noudattaminen. Tutkimukseen osallistujalle tai hänen lailliselle edustajalleen tulee ilmoittaa tutkimuksesta mahdollisimman pian, ja hänen suostumustaan tulee pyytää mahdollisuuksien mukaan.
- 2.8.9 Jos tutkimukseen osallistuja tai tämän laillinen edustaja ei pysty lukemaan, koko tietoon perustuvaa suostumusta käsittelevän keskustelun ajan tulee olla paikalla

puolueeton todistaja (etänä tai henkilökohtaisesti). Kun tutkimukseen osallistujalle annettava suostumuslomake ja muu tiedotusmateriaali on luettu ja selitetty tutkimukseen osallistujalle tai hänen lailliselle edustajalleen, ja kun hän on antanut suullisen suostumuksensa tutkimukseen osallistumisesta ja allekirjoittanut ja päivännyt suostumuslomakkeen, mikäli hän kykenee sen tekemään, todistajan tulee allekirjoittaa ja päivätä suostumuslomake. Allekirjoittamalla suostumuslomakkeen todistaja vakuuttaa, että suostumusta koskevat tiedot on selostettu tarkasti ja että tutkimukseen osallistuja tai tämän laillinen edustaja on ilmeisesti ymmärtänyt ne, ja että tutkimukseen osallistuja tai tämän laillinen edustaja on antanut tietoon perustuvan suostumuksen vapaaehtoisesti.

2.8.10 Tietoon perustuvaa suostumusta käsittelevässä keskustelussa ja tutkimukseen osallistujille annettavissa materiaaleissa tulee selittää seuraavat seikat soveltuvien osin:

- (a) tutkimuksen tarkoitus;
- (b) tieto siitä, että tutkimukseen sisältyy kokeellisuutta, ja yhteenveto tutkimuksen kokeellisista näkökohdista;
- (c) tutkimuksen tutkimusvalmiste(et) ja tarvittaessa satunnaistamiseen perustuva todennäköisyys saada tutkimusvalmistetta;
- (d) noudatettavat tutkimustoimenpiteet, mukaan lukien kaikki kajoavat toimenpiteet;
- (e) mitä tutkimukseen osallistujilta odotetaan;
- (f) tutkimukseen osallistujille ja eräissä tapauksissa tutkimukseen osallistujan kumppanille, alkioille, sikiölle tai imeväisikäiselle lapselle kohtuudella ennakoitavissa olevat riskit ja haitat;
- (g) kohtuudella odotettavissa olevat hyödyt. Jos tutkimukseen osallistujan ei odoteta saavan mitään kliinistä hyötyä, osallistujalle tulee kertoa siitä;
- (h) tutkimukseen osallistujan saatavilla olevat mahdolliset vaihtoehtoiset toimenpiteet tai hoidot ja niiden mahdolliset merkittävät hyödyt ja riskit;
- (i) tutkimukseen osallistujalle tutkimukseen liittyvän henkilövahingon vuoksi annettava korvaus ja/tai hoito;
- (j) tutkimukseen osallistujille ennakoitavissa oleva ja määräsuhteessa maksettu korvaus tutkimukseen osallistumisesta;
- (k) tutkimukseen osallistujille tutkimukseen osallistumisesta aiheutuvat ennakoitavissa olevat kustannukset;
- (l) tieto siitä, että osallistuminen tutkimukseen on vapaaehtoista ja että

tutkimukseen osallistuja voi lopettaa tutkimushoidon tai vetäytyä tutkimuksesta milloin tahansa ilman seuraamuksia ja menettämättä niitä etuja, joihin hän olisi muutoin oikeutettu;

- (m) seurantatoimet niille osallistujille, jotka lopettivat tutkimushoidon, vetäytyivät tutkimuksesta tai keskeyttivät tutkimuksen;
- (n) prosessi, jolla tutkimukseen osallistujan tietoja käsitellään, myös silloin, kun osallistuminen peruutetaan tai lopetetaan, lainsäädännön vaatimusten mukaisesti;
- (o) osallistumalla tutkimukseen osallistuja tai hänen laillinen edustajansa sallii suoran pääsyn lähdetallenteisiin edellyttäen, että tutkimukseen osallistujan potilastietojen luottamuksellisuus turvataan. Tämä pääsyoikeus on rajattu valvontaviranomaisille ja toimeksiantajan edustajille, esimerkiksi monitorioijille tai auditioijille tai lainsäädännön vaatimusten mukaisesti eettiselle toimikunnalle, tutkimustoiminnan arvioimiseksi ja/tai tietojen ja tallenteiden tarkastelemiseksi tai varmentamiseksi;
- (p) tieto siitä, että tutkimukseen osallistujan tunnistetiedot pidetään luottamuksellisena, eikä niitä anneta julkisuuteen lainsäädännön vaatimusten rajoissa. Jos tutkimustulokset julkaistaan, tutkimukseen osallistujan henkilöllisyys säilyy luottamuksellisena. Tutkimus voidaan rekisteröidä julkisesti saatavilla oleviin ja tunnustettuihin tietokantoihin lainsäädännön vaatimusten mukaisesti;
- (q) tutkimukseen osallistujalle tai hänen lailliselle edustajalleen ilmoitetaan hyvissä ajoin, mikäli esille tulee sellaisia tietoa, jolla voi olla merkitystä halukkuudelle jatkaa tutkimukseen osallistumista;
- (r) henkilöt, joilta saa lisätietoja tutkimuksesta ja tutkimukseen osallistujien oikeuksista ja joihin voi ottaa yhteyttä epäillyn tutkimukseen liittyvän henkilövahingon vuoksi;
- (s) ennakoitavissa olevat olosuhteet ja/tai syyt, joiden vuoksi tutkimukseen osallistujan osallistuminen tutkimukseen voidaan keskeyttää;
- (t) tutkimukseen osallistujan osallistumisen oletettu kesto;
- (u) tutkimukseen osallistuvien arvioitu määrä;
- (v) tutkimustulokset ja tarvittaessa tiedot tutkimukseen osallistujan tosiasiallisesta hoidosta, jos mahdollista, saatetaan heidän tietoonsa, jos he sitä toivovat, kun nämä tiedot ovat saatavilla toimeksiantajalta.

2.8.11 Ennen kuin tutkimukseen osallistuja osallistuu tutkimukseen, hänelle tai hänen

lailliselle edustajalleen tulee antaa (paperilla tai sähköisesti) kopio allekirjoitetusta ja päivätystä suostumuslomakkeesta ja kaikesta muusta tietoon perustuvan suostumuksen materiaalista lainsäädännön vaatimusten mukaisesti. Tutkimukseen osallistumisen aikana tutkimukseen osallistujalle tai hänen lailliselle edustajalleen tulee toimittaa kopio päivitetystä suostumuslomakkeista ja muista mahdollisista tietoon perustuvan suostumuksen materiaalien päivityksistä.

- 2.8.12 Jos alaikäinen osallistuu tutkimukseen, hänelle tulee antaa ikätasoiset alaikäisen suostumusta koskevat tiedot ja hänen kanssaan tulee keskustella osana suostumusprosessia. Tarvittaessa alaikäisen suostumus tutkimukseen osallistumiselle tulee hankkia. Suostumuksen hankkimista tulee harkita lainsäädännön vaatimusten mukaisesti, jos alaikäinen saavuttaa tutkimuksen aikana oikeudellisen suostumuksen iän.
- 2.8.13 Jos kliiniseen lääketutkimukseen osallistuu henkilöitä, jotka voivat osallistua tutkimukseen vain laillisen edustajan suostumuksella, tutkimukseen osallistujille tulee tiedottaa tutkimuksesta tavalla, joka tukee heidän ymmärrystään ja, jos tutkimukseen osallistuja kykenee, hänen tulee tarvittaessa allekirjoittaa ja päivätä tietoon perustuvan suostumuksen lomake tai alaikäisen/vajaakykyisen suostumuslomake.

2.9 ***Kliiniseen lääketutkimukseen osallistumisen päättyminen***

- 2.9.1 Jos tutkimukseen osallistuja päättää lopettaa hoidon tutkimusvalmisteella tai vetäytyä tutkimuksesta, hänen osallistumisensa tutkimukseen lopetetaan tai tutkimus päättyy tavanomaisesti, tutkijan tulee noudattaa tutkimussuunnitelmaa ja/tai muita tutkimussuunnitelmaan liittyviä asiakirjoja. Jos tutkimukseen osallistuja lopetti tutkimuksen ennen sen tavanomaista päättymistä, asiakirjoihin voi sisältyä ohjeita jo kerättyjen tietojen menettämisen välttämiseksi lainsäädännön vaatimusten mukaisesti, jotta voidaan varmistaa, että tutkimustulokset ovat luotettavia. Yleisesti ottaen jo kerättyjen tietojen menettäminen voi aiheuttaa tuloksiin harhaa ja johtaa esimerkiksi epätarkkoihin johtopäätöksiin tutkimusvalmisteen turvallisuusprofiilista.
- 2.9.2 Vaikka tutkimukseen osallistujan ei tarvitse ilmoittaa syytä ennenaikaiselle vetäytymiselleen tutkimuksesta, tutkijan tulee kohtuullisin ponnistuksin pyrkiä saamaan syy selville, kunnioittaen kuitenkin kaikkia osallistujan oikeuksia. Tutkijan tulee harkita, olisiko keskustelu osallistujan tai tämän laillisen edustajan kanssa asianmukaista. Tällaisessa keskustelussa tulee keskittyä poisvetäytymisen syihin, jotta voidaan määrittää, löytyisikö keinoja puuttua huolenaiheisiin siten, että osallistuja voisi uudelleen harkita poisvetäytymistään, vaikuttamatta kuitenkaan

epäasianmukaisesti osallistujan päätökseen. Keskeyttämisten minimoimiseksi tutkijan tai tutkimusta suorittavan henkilöstön tulee harkita osallistujalle osallistumisen jatkamisen merkityksen selittämistä. Tässä prosessissa tutkijan tulee varmistaa, että keskustelu ei estä osallistujan päätöstä kieltäytyä osallistumasta tai vetäytyä tutkimuksesta minään hetkenä.

- 2.9.3 Tutkijan tulee tarvittaessa ilmoittaa osallistujalle tutkimuksen tuloksista ja saadusta hoidosta, sitten kun nämä tiedot ovat saatavilla toimeksiantajalta sokkoutuksen purkamisen jälkeen, noudattaen tutkimukseen osallistujan valintaa saada asiasta tietoa.

2.10 ***Tutkimusvalmisteen hallinta***

- 2.10.1 Tutkija/tutkimuslaitos on vastuussa tutkimusvalmisteiden hallinnasta, mukaan lukien kulutusseuranta, käsittely, jakelu, antamisesta ja palauttamisesta. Toimeksiantaja voi edistää tutkimusvalmisteen hallintaa (esim. tarjoamalla lomakkeita ja teknisiä ratkaisuja, kuten tietokoneistettuja järjestelmiä, ja järjestämällä tutkimusvalmisteen jakelun tutkimukseen osallistujille).
- 2.10.2 Jos tutkija/tutkimuslaitos delegoi osan tai kaiken tutkimusvalmisteen hallintaan liittyvistä toimistaan proviisorille/farmaseutille tai muulle henkilölle paikallisten lainsäädännönvaatimusten mukaisesti, tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee valvoa delegoitua henkilöä.
- 2.10.3 Jos tutkija on delegoinut tutkimusvalmisteseeseen liittyviä toimia tai toimeksiantaja on edistänyt näiden tehtävien suorittamista, tutkijan suorittaman valvonnan taso riippuu useista tekijöistä, kuten tutkimusvalmisteen ominaisuuksista, antoreitistä ja antamisen (tai annostelun) monimutkaisuudesta, tutkimusvalmisteen turvallisuudesta saatavilla olevista tiedoista ja myyntilupatilanteesta.
- 2.10.4 Tutkijan/tutkimuslaitoksen ja/tai proviisorin/farmaseutin tai muun pätevän henkilön tulee pitää kirjaa valmisteiden toimituksesta, varastosta ja jokaisen tutkimukseen osallistujan käyttämistä määristä (mukaan lukien dokumentaatio siitä, että tutkimukseen osallistujille on annettu tutkimussuunnitelman mukaiset annokset) ja käyttämättömien valmisteiden palauttamisesta toimeksiantajalle ja tuhoamisesta tai vaihtoehtoisesta menettelystä. Tallenteista tulee käydä ilmi päiväykset, määrät, erä- tai sarjanumerot, viimeinen käyttöpäivämäärä (soveltuvin osin) sekä tutkimusvalmisteille ja tutkimukseen osallistujille annetut yksilölliset koodinumerot. Myyntiluvallisilla lääkkeillä voidaan edellä mainituille menettelyille harkita vaihtoehtoja, paikallisten lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.
- 2.10.5 Tutkimusvalmistetta tulee säilyttää toimeksiantajan ohjeiden ja lainsäädännön

vaatimusten mukaisesti.

- 2.10.6 Tutkijan tulee huolehtia siitä, että tutkimusvalmistetta käytetään ainoastaan hyväksytyn tutkimussuunnitelman mukaisesti.
- 2.10.7 Tutkijan tai tutkijan/tutkimuslaitoksen nimeämän henkilön tulee selostaa tutkimusvalmisteen oikea käyttötapa jokaiselle tutkimukseen osallistujalle ja tarkistaa tutkimuksen kannalta sopivin väliajoin, että jokainen tutkimukseen osallistuja noudattaa ohjeita asianmukaisesti.
- 2.10.8 Tutkimusvalmiste voidaan toimittaa suoraan tutkimukseen osallistujalle tai häntä lähellä olevaan paikkaan, josta valmiste jaetaan (esim. paikallinen apteekki tai paikallinen terveyskeskus). Tällöin tutkimusvalmisteen voi antaa osallistujalle tutkimusta suorittava henkilö, hoitaja tai terveydenhuollon ammattilainen, tai tutkimukseen osallistuja voi itse ottaa tutkimusvalmisteen.
- 2.10.9 Tutkimusvalmisteen hallinnointi tulee järjestää ja toteuttaa lainsäädännön vaatimusten mukaisesti, ja valmisteen eheyden, tutkimussuunnitelman mukaisen käytön ja tutkimukseen osallistujien turvallisuuden varmistamiseksi tulee käyttää suojatoimia.

2.11 ***Satunnaistamismenettelyt ja sokkoutuksen purkaminen***

Tutkijan tulee noudattaa tutkimuksen satunnaistamismenettelyitä, jos näitä on, ja jos kyseessä on tutkijalta sokkoutettu tutkimus, tutkijan tulee huolehtia siitä, että hoidon satunnaistamiskoodi avataan ainoastaan tutkimussuunnitelman mukaisesti. Tutkijan tulee olla valmis ja kykenevä purkamaan sokkoutus tutkimuksen alusta alkaen ilman aiheutonta viivästystä ja esteitä, jos kyseessä on hätätilanne ja tutkimukseen osallistujien turvallisuutta on suojeltava. Tutkijan tulee viipymättä dokumentoida ja selittää toimeksiantajalle tutkimusvalmisteen sokkoutuksen ennenaikainen purkaminen (esim. tahaton sokkoutuksen purkaminen, sokkoutuksen purkaminen hätätilanteessa tutkimukseen osallistujien suojelemiseksi, sokkoutuksen purkaminen vakavan haittatapahtuman vuoksi).

2.12 ***Tallenteet***

- 2.12.1 Tutkimustietojen tuottamisessa, tallentamisessa ja raportoinnissa tutkijan tulee varmistaa omalla vastuullaan olevien tietojen eheys käytetyistä välineistä riippumatta.
- 2.12.2 Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee pitää yllä asianmukaisia lähdetallenteita, jotka sisältävät olennaiset havainnot kustakin tutkijan/tutkimuslaitoksen vastuulla olevasta tutkimukseen osallistujasta. Lähdetallenteiden tulee olla ymmärrettäviä, luettavia, samanaikaisesti kirjattuja, alkuperäisiä, tarkkoja ja täydellisiä.

Lähdetallenteisiin tehtyjen muutosten tulee olla jäljitettävissä, ne eivät saa peittää alkuperäistä merkintää ja ne tulee selittää tarvittaessa (jäljitettävyyssketjulla). Tutkijan tulee määritellä lähdetallenteet tiedonkeruumenetelmät ja niiden sijainti ennen tutkimuksen aloittamista ja päivittää tätä määritelmää tarvittaessa. Tarpeettomia tiedonsiirtovaiheita lähdetallenteen ja tiedonkeruutyökalun välillä tulee välttää.

- 2.12.3 Toimeksiantajan tulee antaa tutkijalle oikea-aikainen pääsy tietoihin (ks. kappale 3.16.1 alakohta k). Tutkijan tulee vastata tietojen oikea-aikaisesta tarkastelusta, mukaan lukien ulkoisista lähteistä saatavat asiaankuuluvat tiedot, joilla voi olla vaikutusta esimerkiksi tutkimukseen osallistujien kelpoisuuteen, hoitoon tai turvallisuuteen (esim. keskuslaboratoriosta tulevat tiedot, keskitetysti luetut kuvantamistiedot, muiden laitosten tallenteet ja tarvittaessa potilaan sähköisesti raportoimat tulokset, ePRO). Tutkimussuunnitelmassa voidaan määrittää poikkeuksia pääsyyn esimerkiksi sokkouttamisen suojelemiseksi.
- 2.12.4 Tutkijan tulee varmistaa, että tiedonkeruutyökaluja ja muita toimeksiantajan käyttämiä järjestelmiä käytetään tutkimussuunnitelman tai tutkimukseen liittyvien ohjeiden mukaisesti.
- 2.12.5 Tutkijan tulee varmistaa toimeksiantajalle raportoitujen tietojen tarkkuus, täydellisyys, luettavuus ja oikea-aikaisuus tutkimuspaikan täyttämässä tiedonkeruutyökaluissa (esim. tietojenkeruulomake, CRF) ja muissa vaadituissa raporteissa (esim. vakavien haittatapahtumien raportit). Tutkijan tulee tarkastaa ja hyväksyä raportoidut tiedot toimeksiantajan kanssa sovituissa tärkeissä ajankohdissa (esim. välianalyysi) (ks. kappale 3.16.1 alakohta o).
- 2.12.6 Toimeksiantajalle raportoitavien tietojen tulee olla yhdenmukaisia lähdetallenteiden kanssa tai erot tulee selittää. Raportoituihin tietoihin tehdyt muutokset tai korjaukset tulee voida jäljittää, ne tulee (tarvittaessa) selittää, eikä niillä saa peittää alkuperäistä merkintää.
- 2.12.7 Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee toteuttaa asianmukaiset toimenpiteet tutkimukseen osallistujien yksityisyyden ja luottamuksellisuuden suojaamiseksi henkilötietojen suojaa koskevien lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.
- 2.12.8 Toimeksiantajalle raportoidut tiedot tulee yksilöidä yksiselitteisellä tutkimukseen osallistujan tunnuskoodilla, jonka avulla tutkija/tutkimuslaitos voi jäljittää tutkimukseen osallistujan henkilöllisyyden.
- 2.12.9 Tutkijan/laitoksen tulee varmistaa, että tutkijan/tutkimuslaitoksen käyttöön ottamissa järjestelmissä, joissa ylläpidetään ja säilytetään tutkimustietoja, suojataan tiedot luvattomalta pääsylvä, paljastamiselta, levittämislä tai

muuttamiselta sekä sopimattomalta tuhoamiselta ja vahingossa tapahtuvalta häviämiseltä.

2.12.10 Jos kliinisissä lääketutkimuksissa käytetään tietokoneistettuja järjestelmiä, tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee tehdä seuraavat asiat:

- (a) Tutkijan/tutkimuslaitoksen käyttöön ottamissa järjestelmissä tulee varmistaa, että asianmukaisilla henkilöillä on turvattu ja perusteltavissa oleva pääsy järjestelmiin;
- (b) Toimeksiantajan käyttöön ottamien järjestelmien osalta toimeksiantajalle tulee ilmoittaa, kun henkilöiden käyttöoikeuksia on tarpeen muuttaa tai peruuttaa;
- (c) Tutkijan/tutkimuslaitoksen erityisesti kliinisiä lääketutkimuksia varten käyttöön ottamien järjestelmien osalta tulee varmistaa, että kappaleessa 4 esitettyjä tietokoneistettuja järjestelmiä koskevia vaatimuksia sovelletaan oikeassa suhteessa tutkimukseen osallistujille aiheutuviin riskeihin sekä tietojen tärkeyteen;
- (d) Jos tutkija toimittaa tutkimukseen osallistujille välineitä tiedonkeruuseen, tulee varmistaa, että jäljitettävyyttä pidetään yllä ja että tutkimukseen osallistujat saavat asianmukaista koulutusta;
- (e) Tulee varmistaa, että tietokoneistettujen järjestelmien käyttöön ja toimintaan liittyvistä tapahtumista, joilla tutkijan/tutkimuslaitoksen arvion mukaan voi olla merkittävä ja/tai jatkuva vaikutus tutkimustietoihin tai järjestelmän turvallisuuteen, raportoidaan toimeksiantajalle ja tarpeen mukaan myös eettiselle toimikunnalle.

2.12.11 Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee säilyttää tutkimuksen tallenteita täydentävän liitteen C määritysten sekä lainsäädännön vaatimusten mukaisesti. Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee hallita kaikkia sen ennen tutkimusta ja tutkimuksen aikana tuottamia oleellisia tallenteita.

2.12.12 Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee säilyttää oleelliset tallenteet lainsäädännön vaatiman säilytysajan tai siihen asti, kunnes toimeksiantaja ilmoittaa tutkijalle/tutkimuslaitokselle, että kyseisiä tietoja ei enää tarvita, sen mukaan, kumpi näistä ajoista on pidempi. Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee toteuttaa toimenpiteitä kyseisten tallenteiden saatavuuden, saavutettavuuden ja luettavuuden varmistamiseksi sekä luvattoman pääsyn ja tahattoman tai ennenaikaisen tuhoamisen estämiseksi (ks. täydentävä liite C).

2.12.13 Tutkijan/laitoksen tulee ilmoittaa toimeksiantajalle sen henkilön nimi, joka vastaa oleellisten tallenteiden ylläpidosta säilytysaikana, esim. kun

tutkimuslaitos/paikka sulkeutuu tai tutkija lähtee tutkimuslaitoksesta.

2.12.14 Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee antaa tutkimuksen monitoroijan, auditoijan, eettisen toimikunnan tai valvontaviranomaisen pyynnöstä suora pääsy kaikkiin tutkimusta koskeviin tallenteisiin.

2.13 **Raportit**

Kun tutkimus on saatu päätökseen, tutkijan tulee ilmoittaa siitä tutkimuslaitokselle, siten kuin tarpeellista. Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee toimittaa eettiselle toimikunnalle yhteenveto tutkimuksen tuloksesta ja tarvittaessa myös valvontaviranomaisille kaikki niiden edellyttämät raportit.

3. Toimeksiantaja

Toimeksiantajan vastuulla on ottaa käyttöön riskeihin suhteutettuja menettelyitä, joilla varmistetaan tutkimukseen osallistujien oikeudet, turvallisuus ja hyvinvointi sekä tutkimustulosten luotettavuus kliinisen lääketutkimuksen koko elinkaaren ajan.

3.1 *Tutkimusasetelma*

- 3.1.1 Toimeksiantajan tulee tutkimuksia suunniteltaessa varmistaa, että saatavilla on riittävät turvallisuuteen ja tehoon liittyvät tiedot (esim. ei-kliinisistä ja/tai kliinisistä lääketutkimuksista ja/tai tosielämän tietolähteistä) tukemaan ihmisten altistamista tutkittavalle lääkeaineelle kyseisellä antotavalla, annoksilla, annostelun kestolla ja tutkittavassa populaatiossa.
- 3.1.2 Toimeksiantajan tulee sisällyttää laatu kliinisen lääketutkimuksen suunnitteluun tunnistamalla tutkimuksen laadun kannalta kriittisiä tekijöitä ja hallitsemalla näihin tekijöihin kohdistuvia riskejä.
- 3.1.3 Toimeksiantajan tulee ottaa huomioon laajasti eri sidosryhmien (esim. terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden) näkemyksiä kehityssuunnitelman ja kliinisen lääketutkimuksen tutkimussuunnitelmien tueksi ICH E8(R1) -ohjeessa kuvatulla tavalla. Tämä koskee myös tietoon perustuvan suostumuksen materiaaleja ja muuta tutkimuksen osallistujille annettavaa materiaalia.
- 3.1.4 Toimeksiantajan tulee varmistaa, että kaikki tutkimuksen osa-alueet ovat toiminnallisesti toteuttamiskelpoisia, ja niissä tulee välttää tarpeetonta monimutkaisuutta ja tiedonkeruuta sekä tarpeettomia menettelyitä. Tutkimussuunnitelmien, tiedonkeruuvälineiden ja muiden operatiivisten asiakirjojen tulee olla tarkoitukseen sopivia, selkeitä, ytimekkäitä ja johdonmukaisia. Toimeksiantajan ei tule aiheuttaa tarpeetonta rasitetta tutkimukseen osallistujille ja tutkijoille.

3.2 *Resurssit*

Toimeksiantajan tulee varmistaa, että tutkimuksen asianmukaiseen toteuttamiseen on riittävästi resursseja.

3.3 *Toimien jakaminen*

Ennen kliinisen lääketutkimuksen käynnistämistä toimeksiantajan tulee määrittää roolit ja jakaa tutkimukseen liittyvät toimet määriteltyjä rooleja vastaaviksi.

3.4 **Pätevyys ja koulutus**

Toimeksiantajan tulee hyödyntää asianmukaisen pätevyyden omaavia henkilöitä koko tutkimuksen ajan niissä toimissa, joihin heidät on nimetty (esim. biostatistikot, kliiniset farmakologit, lääkärit, data-analyytikot / tietojen hallinnan asiantuntijat ts. data managerit, auditoijat ja monitoroijat).

3.4.1 *Lääketieteellinen asiantuntemus*

Toimeksiantajalla tulee olla helposti saatavilla lääketieteen asiantuntijoita, jotka ovat käytettävissä tutkimukseen liittyvissä lääketieteellisissä kysymyksissä ja ongelmissa.

3.5 **Rahoitus**

Tutkimuksen taloudelliset seikat tulee dokumentoida toimeksiantajan ja tutkijan/tutkimuslaitoksen välisessä sopimuksessa.

3.6 **Sopimukset**

3.6.1 Sopimukset, jotka toimeksiantaja tekee kliinisen lääketutkimuksen tutkijan/tutkimuslaitoksen, palveluntarjoajien ja mahdollisten muiden osapuolten (esim. riippumattoman tietojenseurantatoimikunnan (IDMC), arviointitoimikunnan) kanssa, tulee dokumentoida ennen toiminnan aloittamista.

3.6.2 Sopimuksia tulee päivittää tarvittaessa, jotta ne heijastavat siirrettyjen toimien merkittäviä muutoksia.

3.6.3 Toimeksiantajan tulee hankkia tutkijan/tutkimuslaitoksen ja soveltuvin osin palveluntarjoajan sopimukset:

- (a) toteuttaakseen tutkimuksen hyväksytyn tutkimussuunnitelman, hyvän kliinisen tutkimustavan ja sovellettavan lainsäädännön vaatimusten mukaisesti;
- (b) noudattaakseen tietojen tallentamista/raportointia koskevia menettelyjä;
- (c) säilyttääkseen oleelliset tallenteet vaaditun säilytysajan lainsäädännön vaatimusten mukaisesti tai kunnes toimeksiantaja ilmoittaa tutkijalle/tutkimuslaitokselle, tai soveltuvin osin palveluntarjoajalle, että kyseisiä tietoja ei enää tarvita, sen mukaan, kumpi säilytysaika on pidempi;
- (d) mahdollistaakseen toimeksiantajille monitoroinnin ja auditoinnin, kotimaisille ja ulkomaisille valvontaviranomaisille tarkastukset ja lainsäädännön

vaatimusten mukaisesti eettiselle toimikunnalle arvioinnin, johon kuuluu suora pääsy lähdetallenteisiin ja tutkimustiloihin, mukaan lukien palveluntarjoajien lähdetallenteet ja tutkimustilat.

- 3.6.4 Kaikki toimeksiantajan palveluntarjoajalle siirtämät tutkimukseen liittyvät toimet ja palveluntarjoajan hoidettavaksi ottamat tutkimukseen liittyvät toimet tulee dokumentoida sopimukseen. Kaikki toimeksiantajan tutkimukseen liittyvät toimet, joita ei nimenomaisesti ole siirretty palveluntarjoajalle ja joita palveluntarjoaja ei ota hoitaakseen, säilyvät toimeksiantajalla.
- 3.6.5 Toimeksiantajan tulee toimittaa tutkijalle tiedot kaikista palveluntarjoajista, jotka toimeksiantaja on valinnut suorittamaan tutkijan vastuulla olevia toimia. Vastuu näistä toimista pysyy tutkijalla (ks. kappale 2.3.1).
- 3.6.6 Toimeksiantaja voi siirtää osan tai kaikki tutkimukseen liittyvät toimet palveluntarjoajalle lainsäädännön vaatimusten mukaisesti, mutta toimeksiantajalla säilyy vastuu tutkimukseen liittyvistä toimista, mukaan lukien tutkimukseen osallistujien oikeuksien, turvallisuuden ja hyvinvoinnin sekä tutkimustulosten luotettavuuden suojeleminen. Kaikkien kliinisen lääketutkimuksen toimien suorittamiseen käytettyjen palveluntarjoajien tulee toteuttaa asianmukaista laadunhallintaa ja raportoida toimeksiantajalle tapahtumista, joilla saattaa olla vaikutusta tutkimukseen osallistujien turvallisuuteen ja/tai tutkimustuloksiin.
- 3.6.7 Toimeksiantaja vastaa palveluntarjoajan soveltuvuuden arvioinnista ja valinnasta varmistuakseen, että palveluntarjoaja voi hoitaa sille siirretyt toimet asianmukaisesti. Toimeksiantajan tulee tarvittaessa toimittaa palveluntarjoajille tutkimussuunnitelma sekä kaikki muut asiakirjat, joita tarvitaan toimien hoitamiseen.
- 3.6.8 Toimeksiantajalla tulee olla pääsy asiaankuuluviin tietoihin (esim. toimintaohjeisiin ja toiminnan tunnuslukuihin) palveluntarjoajien valintaa ja valvontaa varten.
- 3.6.9 Toimeksiantajan tulee varmistaa palveluntarjoajille siirrettävien tutkimukseen liittyvien tärkeiden toimien asianmukainen valvonta, mukaan lukien ne toimet, jotka palveluntarjoajat siirtävät eteenpäin alihankintana toiselle palveluntarjoajalle.
- 3.6.10 Palveluntarjoajien suorittamat tutkimukseen liittyvät toimet tulee toteuttaa hyvän kliinisen tutkimustavan vaatimusten mukaisesti. Ne voidaan täyttää palveluntarjoajan olemassa olevilla laadunhallintaprosesseilla, vaikka prosesseja ei olisikaan erityisesti suunniteltu hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisiksi, jos ne ovat tarkoitukseen sopivia tutkimuksen puitteissa.
- 3.6.11 Kliinisessä lääketutkimuksessa voi olla yksi tai useampi toimeksiantaja, jos se on sallittua lainsäädännön vaatimusten mukaan. Tutkimuksissa, joissa on useampi kuin

yksi toimeksiantaja, toimeksiantajilla tulee olla dokumentoitu sopimus, jossa määritellään toimeksiantajien vastuualueet paikallisten lainsäädännön vaatimusten ja/tai käytäntöjen mukaisesti. Jos dokumentoidussa sopimuksessa ei täsmennetä, kenelle toimeksiantajalle jokin tietty vastuu kuuluu, vastuu on kaikilla toimeksiantajilla.

3.7 Tutkijan valinta

3.7.1 Toimeksiantaja vastaa tutkijoiden/tutkimuslaitosten valinnasta. Jokaisella tutkijalla tulee olla riittävä tutkinto-, koulutus- ja kokemustaustan antama pätevyys, ja heidän tulee osoittaa omaavansa riittävät resurssit ja tilat tutkimuksen asianmukaiseen toteuttamiseen. Jos monikeskustutkimuksissa käytetään koordinoivaa toimikuntaa ja/tai valitaan koordinoiva tutkija/tutkijoita, koordinoivan toimikunnan tai tutkijan organisoinnista ja/tai valinnasta vastaa toimeksiantaja, ja koordinoivan toimikunnan tai tutkijan roolit ja vastuut tulee dokumentoida ennen kuin koordinoivan toimikunnan tai tutkijan osallistuminen tutkimukseen alkaa.

3.7.2 Toimeksiantajan tulee toimittaa tutkimussuunnitelma ja ajantasainen tutkijan tietopaketti mahdollisille tutkijoille/tutkimuslaitoksille, joille tulee varata riittävästi aikaa tutkimussuunnitelman ja annettujen tietojen tarkasteluun.

3.8 Yhteydenpito eettiseen toimikuntaan ja valvontaviranomaisiin

3.8.1 Ilmoitukset ja hakemukset valvontaviranomaisille

Ennen tutkimuksen alkamista toimeksiantajan (tai toimeksiantajan ja tutkijan) tulee toimittaa lainsäädännön vaatimusten mukaisesti kaikki vaaditut hakemukset asianmukaisille valvontaviranomaisille arvioitaviksi, hyväksyttäväksi ja/tai luvan saamiseksi tutkimuksen aloittamista varten. Kaikki ilmoitukset/hakemukset tulee päivätä, ja niissä tulee olla riittävät tutkimussuunnitelman tunnistetiedot.

3.8.2 Eettisen toimikunnan antamat vahvistukset arvioinnista

- (a) Jos viitataan hakemuksen toimittamiseen eettiselle toimikunnalle, sen voi tehdä tutkija/tutkimuslaitos tai toimeksiantaja lainsäädännön vaatimusten mukaisesti (ks. kappale 1.1).
- (b) Toimeksiantajan tulee varmistaa, että seuraavat tiedot ovat saatavilla:
 - (i) eettisen toimikunnan nimi ja osoite sekä:
 - (aa) lausunto, jossa todetaan, että toimikunta on järjestäytynyt ja toimii hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteiden ja

lainsäädännön vaatimusten mukaan;

- (bb) dokumentoitu eettisen toimikunnan alkuperäinen ja myöhempi hyväksyntä/puoltava lausunto sekä tutkimuksen mahdollinen päättäminen tai hyväksynnän/puoltavan lausunnon keskeyttäminen.

3.9 **Toimeksiantajan valvontavastuu**

- 3.9.1 Toimeksiantajan tulee varmistaa, että tutkimusasetelma, tutkimuksen toteuttaminen, toimintatavat ja tuotettu tieto ovat riittävän laadukkaita varmistamaan luotettavat tutkimustulokset, tutkimukseen osallistujien turvallisuuden ja asianmukaisen päätöksenteon.
- 3.9.2 Toimeksiantajan tulee varmistaa, että tutkimus toteutetaan tutkimussuunnitelman, siihen liittyvien asiakirjojen sekä lainsäädännön vaatimusten ja eettisten standardien mukaisesti.
- 3.9.3 Toimeksiantajan tulee määrittää tarvittavat tutkimuskohtaiset kriteerit, joiden perusteella poikkeamat tutkimussuunnitelmasta luokitellaan merkittäviksi. Tällaisia poikkeamia tutkimussuunnitelmasta ovat poikkeamat, jotka voivat merkittävästi vaikuttaa tutkimustietojen täydellisyyteen, tarkkuuteen ja/tai luotettavuuteen tai jotka voivat merkittävästi vaikuttaa tutkimukseen osallistujien oikeuksiin, turvallisuuteen tai hyvinvointiin.
- 3.9.4 Tutkimukseen liittyvät päätökset tulee arvioida asianmukaisesti sen suhteen, miten ne vaikuttavat tutkimukseen osallistujan oikeuksiin, turvallisuuteen tai hyvinvointiin sekä tutkimustulosten luotettavuuteen. Tällaisiin päätöksiin liittyviä riskejä tulee hallinnoida asianmukaisesti koko tutkimuksen suunnittelun, toteutuksen ja raportoinnin ajan.
- 3.9.5 Valvontatoimenpiteiden laajuuden ja kattavuuden tulee olla tarkoitukseen sopiva ja huomioida tutkimuksen monimutkaisuus sekä siihen liittyvät riskit. Tutkijoiden ja palveluntarjoajien valinta ja valvonta ovat valvontaprosessin keskeisiä toimenpiteitä. Tutkijoiden ja palveluntarjoajien tutkimukseen liittyvien toimien laadunvarmistus ja laadunvalvonta kuuluvat toimeksiantajan valvontaan.
- 3.9.6 Toimeksiantajan tulee varmistaa ongelmakohtien asianmukainen ja oikea-aikainen eskalointi ja seuranta, jotta asianmukaiset toimet voidaan toteuttaa ajallaan/oikeaan aikaan.
- 3.9.7 Toimeksiantaja voi harkintansa mukaan perustaa riippumattoman tietojenseurantatoimikunnan (IDMC), joka määrääjoin arvioi kliinisen lääketutkimuksen edistymistä, mukaan lukien turvallisuustietoja sekä keskeisiä

tehoon liittyviä päätetapahtumia, ja suosittelee toimeksiantajalle tutkimuksen jatkamista, muuttamista tai keskeyttämistä.

- 3.9.8 Toimeksiantajat voivat tarvittaessa myös perustaa tiettyihin tutkimuksiin (pätetapahtuman) arviointitoimikunnan, joka tarkastaa tutkijoiden raportimat pätetapahtumat ja arvioi, vastaavatko ne tutkimussuunnitelmassa määriteltyjä kriteereitä. Harhan minimoimiseksi tällaisten komiteoiden tulee yleensä arvioida annetut hoidot sokkoutettuina riippumatta siitä, toteutetaanko itse tutkimus sokkoutettuna.
- 3.9.9 Komiteoissa, jotka tarkastelevat tekijöitä, jotka voivat vaikuttaa tutkimukseen osallistujien turvallisuuteen tai tutkimustulosten luotettavuuteen, tulee olla jäseniä, joilla on asiaankuuluvaa asiantuntemusta ja joilla ei ole eturistiriitoja. Komiteoilla tulee olla kirjalliset toimintaohjeet, ja niiden tulee dokumentoida päätöksensä.

3.10 **Laadunhallinta**

Toimeksiantajan tulee laatia asianmukainen laadunhallintajärjestelmä, joka kattaa tutkimuksen kaikki vaiheet. Laadunhallintaan kuuluu tehokkaiden kliinisten lääketutkimusten tutkimussuunnitelmien suunnittelu ja toteutus, mukaan lukien välineet ja menettelyt tutkimuksen toteuttamista varten (kattaen myös tiedonkeruun ja -hallinnan), jotta turvataan tutkimukseen osallistujien oikeudet, turvallisuus ja hyvinvointi sekä tutkimustulosten luotettavuus. Toimeksiantajan tulee noudattaa laadunhallinnassa oikeasuhtaista ja riskiperusteista lähestymistapaa. Tämä tarkoittaa laadun sisällyttämistä kliinisen lääketutkimuksen suunnitteluun eli laadun suunnittelua (Quality by Design) sekä sellaisten tekijöiden tunnistamista, joilla on todennäköisesti merkittävä vaikutus osallistujien oikeuksiin, turvallisuuteen ja hyvinvointiin ja tulosten luotettavuuteen, eli kriittisten laatutekijöiden tunnistamista ICH E8(R1) -ohjeessa kuvatulla tavalla. Toimeksiantajan tulee kuvailla tutkimuksessa toteutetut laadunhallinnan menettelyt kliinisen lääketutkimuksen raportissa (ks. *ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports*).

3.10.1 *Riskienhallinta*

Seuraavassa kuvataan oikeasuhtainen lähestymistapa riskien tunnistamiseen ja hallintaan:

3.10.1.1 *Riskien tunnistaminen*

Toimeksiantajan tulee ennen tutkimuksen aloittamista ja koko tutkimuksen toteuttamisen ajan tunnistaa riskit, jotka voivat vaikuttaa merkittävästi kriittisiin laatutekijöihin. Riskit tulee ottaa huomioon kliinisen lääketutkimuksen kaikissa toiminnoissa ja tutkimuksessa

käytettävissä järjestelmissä, mukaan lukien tietokoneistetut järjestelmät (esim. tutkimusasetelma, tutkimukseen osallistujien valinta, suostumusprosessi, satunnaistaminen, sokkoutus, tutkimusvalmisteen antaminen, tietojen käsittely ja palveluntarjoajan toiminta).

3.10.1.2 Riskien arviointi

Toimeksiantajan tulee arvioida tunnistetut riskit ja käytössä olevat valvontatoimet, joilla voidaan hallita ja vähentää riskejä ottaen huomioon seuraavat seikat:

- (a) haitan/vaaran todennäköisyys;
- (b) missä määrin tällainen haitta/vaara olisi havaittavissa;
- (c) tällaisen haitan/vaaran vaikutus tutkimukseen osallistujien turvallisuuteen ja tutkimustulosten luotettavuuteen.

3.10.1.3 Riskien hallinta

Riskien hallinnan tulee olla oikeassa suhteessa riskin merkittävyyteen tutkimukseen osallistujien oikeuksien, turvallisuuden ja hyvinvoinnin sekä tutkimustulosten luotettavuuden kannalta. Riskien vähentämistoimia voidaan sisällyttää esimerkiksi tutkimussuunnitelman suunnitteluun ja toteutukseen, monitorointisuunnitelmiin, eri osapuolten roolit ja vastuut määritteleviin sopimuksiin ja koulutukseen.

Toimeksiantajan tulee tarvittaessa määrittää etukäteen hyväksyttävät vaihteluvälit (esim. tutkimuskohtaiset sallitut laatutoleranssirajat) kriittisiin laatutekijöihin kohdistuvien riskien hallitsemiseksi. Tällaiset ennalta määritetyt vaihteluvälit osoittavat rajat, joiden ylittyminen voi vaikuttaa tutkimukseen osallistujien turvallisuuteen tai tutkimustulosten luotettavuuteen. Jos havaitaan poikkeamia, jotka ylittävät määritetyt vaihteluvälit, tulee arvioida, onko kyseessä mahdollinen systeeminen ongelma ja tarvitaanko toimenpiteitä.

3.10.1.4 Riskiviestintä

Toimeksiantajan tulee dokumentoida tunnistetut riskit ja niiden vähentämiseksi suoritettavat toimenpiteet sekä tiedottaa niistä tarvittaessa henkilöille, jotka osallistuvat toimenpiteisiin tai joiden toimintaan toimenpiteillä on vaikutus. Viestintä tukee myös riskien arviointia ja jatkuvaa parantamista kliinisten lääketutkimusten toteuttamisen aikana.

3.10.1.5 Riskien katselmointi

Toimeksiantajan tulee säännöllisin väliajoin katselmoida riskienhallintatoimenpiteitä sen varmistamiseksi, että käytetyt laadunhallintatoimet ovat edelleen tehokkaita ja

tarkoituksenmukaisia ottaen huomioon uudet ja kertyvät tiedot sekä saatu kokemus. Tarvittaessa voidaan toteuttaa muita riskienhallintatoimenpiteitä.

3.10.1.6 Riskiraportointi

Toimeksiantajan tulee esittää yhteenveto ja raportoida tärkeät laatuongelmat (mukaan lukien tapaukset, joissa hyväksyttävät vaihteluvälit ylittyvät kappaleessa 3.10.1.3 kuvatulla tavalla) sekä toteutetut korjaavat toimenpiteet ja kirjata ne kliinisen lääketutkimuksen raporttiin (ks. ICH E3).

3.11 Laadunvarmistus ja laadunvalvonta

Toimeksiantaja vastaa laadunvarmistuksen ja laadunvalvonnan järjestämisestä, toteuttamisesta ja ylläpitämisestä sekä dokumentoiduista menetelmistä, joilla varmistetaan, että tutkimukset toteutetaan ja tiedot tuotetaan, kirjataan ja raportoidaan tutkimussuunnitelman, hyvän kliinisen tutkimustavan ja lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.

3.11.1 Laadunvarmistus

Laadunvarmistusta tulee toteuttaa koko kliinisen lääketutkimuksen ajan. Siihen kuuluu riskiperusteinen strategia, jolla tunnistetaan mahdolliset tai todelliset vakavat vaatimusten laiminlyönnit tutkimussuunnitelman, hyvän kliinisen tutkimustavan ja/tai lainsäädännön vaatimusten noudattamisessa siten, että mahdollistetaan korjaavat ja ehkäisevät toimenpiteet.

3.11.2 Auditointi

Mahdolliset auditoinnit tulee olla oikeassa suhteessa tutkimuksen toteuttamiseen liittyviin riskeihin (ks. kappale 3.10.1.1).

Toimeksiantajan tekemä auditointi on riippumaton ja erillinen rutiininomaisesta monitoroinnista tai laadunvalvontatoimista. Sen tarkoituksena on arvioida, ovatko tutkimuksen hallintaan ja toteuttamiseen käytettävät prosessit tarkoituksenmukaisia varmistamaan tutkimussuunnitelman, hyvän kliinisen tutkimustavan ja lainsäädännön vaatimusten noudattamisen.

3.11.2.1 Auditoiden valinta ja pätevyys

- (a) Toimeksiantajan tulee nimetä henkilöt, jotka ovat riippumattomia auditoidavasta kliinisestä lääketutkimuksesta/prosessista.
- (b) Toimeksiantajan tulee varmistaa, että auditoidilla on koulutuksen ja kokemuksen antama pätevyys suorittaa auditointeja asianmukaisesti.

3.11.2.2 *Auditointimenettelyt*

- (a) Toimeksiantajan tulee varmistaa, että kliinisten lääketutkimusten/prosessien auditointi toteutetaan noudattaen toimeksiantajan kirjallisia toimintaohjeita, joissa kuvataan, mitä auditoidaan, miten auditoidaan (paikan päällä ja/tai etänä), auditointiväli (kuinka usein auditoidaan) sekä auditointiraporttien muoto ja sisältö.
- (b) Toimeksiantajan laatiman auditointisuunnitelman, auditointiohjelman ja auditointimenettelyiden tulee perustua esimerkiksi tutkimuksen merkitykseen viranomaisille tehtävien hakemusten osana, tutkimukseen osallistujien määrään, tutkimuksen tyyppiin ja monimutkaisuuteen, tutkimukseen osallistujiin kohdistuvien riskien tasoon sekä mahdollisesti havaittuihin ongelmiin.
- (c) Auditoiden havainnot ja löydökset tulee dokumentoida.
- (d) Auditoinnin riippumattomuuden ja painoarvon säilyttämiseksi valvontaviranomaisten ei tule rutiininomaisesti pyytää auditointiraportteja. Valvontaviranomaiset voivat tapauskohtaisesti pyytää nähdäkseen auditointiraportin (esimerkiksi jos on näyttöä tai epäilyä vakavista vaatimusten laiminlyönnöistä hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamisessa tai oikeudenkäyntien yhteydessä).
- (e) Jos lainsäädännön vaatimukset sitä edellyttävät, toimeksiantajan tulee toimittaa auditointitodistus.

3.11.3 *Laadunvalvonta*

Laadunvalvontaa tulee soveltaa riskiperusteisesti jokaisessa vaiheessa, jossa tietoja käsitellään, jotta voidaan varmistaa, että tiedot ovat luotettavia ja että niitä on käsitelty oikein. Kliinisissä lääketutkimuksissa monitorointi ja tiedonhallintaprosessit ovat tärkeimpiä laadunvalvontatoimia. Tarvittaessa laadunvalvontatoimia voidaan soveltaa myös muualla kuin varsinaisissa tutkimuspaikoissa (esim. keskitetyt kuvantamisen tulkintaa tekevät yksiköt).

3.11.4 *Monitorointi*

Monitoroinnin tavoitteena on varmistaa tutkimukseen osallistujien oikeudet, turvallisuus ja hyvinvointi sekä tutkimustulosten luotettavuus tutkimuksen edetessä. Monitorointi on yksi tärkeimmistä laadunvalvontatoimista.

Monitorointiin kuuluu laaja valikoima toimia, kuten viestintä tutkimuspaikan kanssa, tutkijan

ja tutkimusta suorittavan henkilöstön pätevyyden ja toimipaikan resurssien todentaminen, koulutus sekä tutkimusasiakirjojen ja tiedon tarkistaminen erilaisten menettelyiden avulla, mukaan lukien lähdetietojen tarkastelu, lähdetietojen varmentaminen, data-analytiikka ja vierailut tiloihin, joissa tutkimusta tehdään. Osa näistä monitorointitoimista (esim. keskitetty monitorointi) voidaan toteuttaa käyttäen avuksi eri menetelmiä ja eri rooleja omaavia henkilöitä (esim. data-analyttikko).

Kuitenkin vain sellaiset henkilöt saavat osallistua monitorointiin, jotka eivät osallistu tutkimuksen kliiniseen toteuttamiseen tutkimuspaikassa. Monitoroinnissa tulee ottaa huomioon toimet ja palvelut, mukaan lukien hajautetut toimet, ja ne tulee sisällyttää monitorointisuunnitelmaan. Monitoroijien ja muun tutkimusta suorittavan henkilöstön tulee noudattaa tietosuojaa ja luottamuksellisuutta koskevia vaatimuksia lainsäädännön vaatimusten, tutkimuslaitoksen käytäntöjen ja vahvistettujen tietoturvastandardien mukaisesti.

Monitorointiin voi sisältyä monitorointia tutkimuspaikassa (tehdään paikan päällä ja/tai etänä) sekä keskitettyä monitorointia riippuen monitorointistrategiasta ja kliinisen lääketutkimuksen asetelmasta.

Toimeksiantajan tulee määrittää monitoroinnin asianmukainen laajuus ja luonne tunnistettujen riskien perusteella. Monitoroinnissa tulee huomioida esimerkiksi tutkimuksen tavoite, tarkoitus, (tutkimus)asetelma, monimutkaisuus, sokkoutus, tutkimukseen osallistujien määrä, tutkimusvalmiste, nykyinen tietämys turvallisuusprofiilista ja päätetapahtumat.

3.11.4.1 Tutkimuspaikan monitorointi

- (a) Monitorointia voidaan suorittaa kliinisten lääketutkimusten yhteydessä tutkimuspaikoilla (mukaan lukien tarvittaessa apteekit ja paikalliset laboratoriot). Myös monitorointitoimien tiheys tulee määrittää tunnistettujen riskien perusteella. Monitorointitoimia ja niiden tiheyttä tulee tarpeen mukaan muokata kertyneiden tietojen perusteella.
- (b) Monitorointi voidaan suorittaa paikan päällä ja/tai etänä toiminnan luonteen ja tavoitteiden mukaisesti.
- (c) Monitorointiin voi sisältyä etäyhteydellä toteutettava, suojattu, suora ja vain lukuoikeudellinen pääsy lähdetallenteisiin, muihin tiedonkeruutyökaluihin ja oleellisten tallenteiden säilytysjärjestelmiin.

3.11.4.2 Keskitetty monitorointi

- (a) Keskitetty monitorointi on kertyneen tiedon arviointia, jota toimeksiantajan pätevät ja koulutetut henkilöt (esim. lääketieteellinen monitoroija, data-analyytikko/tiedonhallinnan asiantuntija, biostatistikko) toteuttavat oikea-aikaisesti.
- (b) Keskitetyt monitorointiprosessit tarjoavat lisämonitorointivalmiuksia, jotka voivat täydentää ja vähentää tutkimuspaikan monitoroinnin laajuutta ja/tai tiheyttä tai joita voidaan käyttää yksinään. Keskitetyn data-analytiikan avulla voidaan tunnistaa systeemisiä tai tutkimuspaikkakohtaisia ongelmia, kuten tutkimussuunnitelman vaatimusten laiminlyönti ja mahdollisesti epäluotettavia tietoja.
- (c) Keskitetty monitorointi voi auttaa tutkimuspaikan ja/tai prosessien valinnassa kohdennettua paikan päällä tehtävää monitorointia varten.

3.11.4.3 *Monitorointisuunnitelma*

Toimeksiantajan tulee laatia monitorointisuunnitelma, joka on räätälöity tunnistettujen mahdollisten turvallisuusriskien, tietojen/datan laatuun kohdistuvien riskien ja/tai tutkimustulosten luotettavuuteen kohdistuvien muiden riskien perusteella. Erityistä huomiota tulee kiinnittää tutkimukseen osallistujien turvallisuuteen ja tutkimuksen päätetapahtumiin liittyviin menettelyihin. Suunnitelmassa tulee kuvata monitorointistrategia, kaikkien osapuolten monitorointitoimet, erilaiset käytettävät monitorointimenetelmät ja monitorointityökalut sekä niiden käytön perustelut. Monitorointistrategian tulee varmistaa tutkimuksen toteuttamisen asianmukainen valvonta ja ottaa huomioon tutkimuspaikan valmiudet ja mahdolliset rasitteet. Suunnitelmassa tulee keskittyä laadun kannalta kriittisiin seikkoihin. Monitorointisuunnitelmassa tulee viitata toimeksiantajan ohjeisiin ja menettelyihin.

Tutkimuspaikan ulkopuolella (esim. keskitetyissä kuvantamisen tulkintaa tekevissä yksiköissä, keskuslaboratorioissa) suoritettu tärkeiden tietojen ja prosessien (esim. tiedot, jotka liittyvät ensisijaisiin päätetapahtumiin ja tärkeimpiin toissijaisiin tapahtumiin ja prosesseihin ja joiden tarkoituksena on varmistaa tutkimukseen osallistujien turvallisuus) monitorointi tulee käsitellä monitorointisuunnitelmassa.

3.11.4.4 *Monitorointimenettelyt*

Monitorointia tekevien henkilöiden tulee noudattaa toimeksiantajan monitorointisuunnitelmaa ja sovellettavia monitorointimenettelyitä.

3.11.4.5 *Monitorointitoimet*

Toimeksiantajan vaatimusten ja monitorointisuunnitelman mukaisen monitoroinnin tulee yleensä sisältää soveltuvien osien seuraavat toimet kliinisen lääketutkimuksen koko elinkaaren ajan.

3.11.4.5.1 Viestintä tutkimuksen toteuttajien kanssa

- (a) Käynnistetään toimeksiantajan ja tutkijan sekä muiden tutkimuksessa mukana olevien tahojen ja henkilöiden (esim. keskitetysti suoritettavat tehtävät) välinen viestintä ja ylläpidetään sitä. Yleensä jokaisella tutkimuspaikalla tulee olla yhteyshenkilöksi nimetty monitoroija.
- (b) Tutkijoille tai muille tutkimuksen toteuttamiseen osallistuville osapuolille ja henkilöille tiedotetaan tapahtuneista olennaisista poikkeamista, jotka koskevat tutkimussuunnitelmaa, hyvää kliinistä tutkimustapaa ja lainsäädännön vaatimuksia. Tarvittaessa ryhdytään toimenpiteisiin, joiden tarkoituksena on estää havaittujen poikkeamien toistuminen. Merkittävät poikkeamat on nostettava esiin, ja niihin tulee tarvittaessa puuttua korjaavilla toimenpiteillä.
- (c) Tiedotetaan tutkijalle tai muille tutkimuksen toteuttamiseen liittyville osapuolille ja henkilöille lähdetallenteisiin ja/tai tiedonkeruutyökaluihin tehdyistä merkintävirheistä tai tietojen puuttumisesta, ja varmistetaan, että korjaukset, lisäykset ja poistot tehdään tarpeen mukaan, päivätään ja (tarvittaessa) selitetään ja että muutoksen hyväksyminen on asianmukaisesti dokumentoitu.
- (d) Poikkeamiin, virheisiin tai puutteisiin liittyvien toimenpiteiden tulee olla oikeassa suhteessa niiden merkitykseen.

3.11.4.5.2 Tutkimuspaikan valinta, aloitus, hallinnointi ja sulkeminen

- (a) Valitaan tutkimuspaikka ja varmistetaan, että tutkijalla ja muilla tutkimusta toteuttavilla henkilöillä tai osapuolilla on riittävä pätevyys, resurssit (ks. Kappaleet 2.1, 2.2 ja 3.7) ja tilat, mukaan lukien laboratoriot, laitteet ja tutkimusta suorittava henkilöstö, jotta tutkimus voidaan toteuttaa turvallisesti ja asianmukaisesti.
- (b) Varmistetaan, huomioiden heidän delegoidut toimensa ja kokemuksensa, että tutkijalle, tutkimusta toteuttavalle henkilöstölle ja muille tahoille sekä tutkimuksen toteuttamiseen liittyville henkilöille on annettu riittävästi tietoa tutkimuksesta ja että he noudattavat voimassa olevaa hyväksyttyä tutkimussuunnitelmaa sekä siihen liittyviä asiakirjoja,

kuten voimassa olevaa tutkijan tietopakettia ja tutkimusvalmisteeseen liittyvää olennaista tietoa.

- (c) Varmistetaan, että tutkija ylläpitää oleellisia tallenteita (ks. täydentävä liite C).
- (d) Varmistetaan, että tietoon perustuva suostumus on saatu tutkimukseen osallistujilta tutkimuspaikassa ennen tutkimukseen osallistumista (ks. kappale 2.8).
- (e) Selvitetään, onko haittatapahtumista raportoitu asianmukaisesti tutkimussuunnitelman, hyvän kliinisen tutkimustavan ja lainsäädännön vaatimusten edellyttämien määräaikojen sisällä.
- (f) Varmistetaan tutkimussuunnitelman vaatimukset lähdetallenteille ja kyseisten tietojen sijainti tutkimuspaikalla.
- (g) Todennetaan, että mahdollinen sokkoutus säilyy.
- (h) Tarkastetaan ja raportoidaan tutkimukseen rekrytoitujen ja tutkimuksessa pysyneiden osallistujien määrät.
- (i) Varmistetaan, että tutkija toimittaa vaaditut raportit, ilmoitukset tai muut tiedot tutkimussuunnitelman ja tutkimusmenettelyiden mukaisesti.
- (j) Varmistetaan oleellisten tallenteiden säilyttämisjärjestelyt ja tutkimusvalmisteen lopullinen kulutusseuranta (esim. palauttaminen ja tuhoaminen tai tarvittaessa muu vaihtoehtoinen käsittely) tutkimuslaitoksen/paikan sulkemistoimien aikana.

3.11.4.5.3 Tutkimusvalmisteen hallinnoinnin monitorointi

- (a) Varmistetaan tutkimusvalmisteen osalta, että:
 - (i) varastointiolosuhteet ovat hyväksyttävät ja vastaavat tutkimussuunnitelmassa tai muissa asiaa koskevissa asiakirjoissa määritellyjä varastointivaatimuksia;
 - (ii) valmisteita riittää koko tutkimuksen ajan ja niitä käytetään niiden säilyvyysajan puitteissa;
 - (iii) oikeita tutkimusvalmisteita toimitetaan vain tutkimussuunnitelmassa määritellyille, tutkimukseen soveltuville osallistujille oikean annoksen (annosten) mukaisesti ja, jos tarpeellista, satunnaistamismenettelyjen mukaisesti;

- (iv) tutkimukseen osallistujille, tutkijalle, tutkimusta suorittavalle henkilöstölle ja muille asianmukaisille tutkimukseen liittyville tahoille ja henkilöille annetaan tarvittavat ohjeet tutkimusvalmisteen varastoinnista, käytöstä, käsittelystä, palauttamisesta ja tuhoamisesta tai vaihtoehtoisesta muusta käytöstä poistamisesta;
- (v) tutkimusvalmisteen vastaanottoa, varastointia, käyttöä, käsittelyä, palauttamista ja tuhoamista tai muuta vaihtoehtoisia käytöstä poistamista valvotaan, ja toimet dokumentoidaan asianmukaisesti;
- (vi) käyttämättömien tutkimusvalmisteiden käsittely noudattaa lainsäädännön ja toimeksiantajan vaatimuksia;
- (vii) Kun markkinoilla saatavilla olevaa valmistetta toimitetaan ja käytetään lainsäädännön vaatimusten mukaisesti, jotkin edellä mainitut seikat eivät välttämättä päde.

3.11.4.5.4 Kliinisen lääketutkimuksen tietojen monitorointi

- (a) Varmennetaan, että tutkija ottaa tutkimukseen vain tutkimukseen soveltuvia osallistujia.
- (b) Tarkastetaan raportoitujen tutkimustietojen tarkkuus, täydellisyys ja johdonmukaisuus lähdetallenteita ja muita tutkimukseen liittyviä tallenteita vasten ja että tiedot on raportoitu oikea-aikaisesti. Tämä voidaan tehdä otosperusteisesti ja tarvittaessa data-analytiikkaa käyttämällä. Otsokokoa ja tietojen tai tallenteiden tyyppiä tulee ehkä mukauttaa aiempien monitorointitulosten tai tietojen riittämättömästä laadusta kertovien merkkien perusteella. Monitoroinnissa tulee:
 - (i) varmistaa, että tutkimussuunnitelman vaatimat tiedot ja monitorointisuunnitelmassa kriittisemmiksi tunnistetut tiedot ovat yhdenmukaisia lähdetietojen kanssa;
 - (ii) tunnistaa puuttuvat tiedot, epäjohdonmukaiset tiedot, oudokit, odottamaton vaihtelun puute ja poikkeamat tutkimussuunnitelmasta;
 - (iii) tutkia tietotrendejä, kuten tietojen vaihteluväliä, yhdenmukaisuutta ja vaihtelua tutkimuspaikoissa ja niiden välillä;
- (c) tunnistaa merkittävät tiedonkeruun ja raportoinnin virheet tutkimuspaikassa tai tutkimuspaikkojen välillä sekä mahdolliset tietojen manipulointiin ja

luotettavuuteen liittyvät ongelmat.

3.11.4.6 *Monitorointiraportti*

- (a) Monitorointitoimia koskeviin raportteihin tulee sisällyttää yhteenveto, joka sisältää tiedon siitä, mitä tarkastettiin, kuvauksen merkittävistä havainnoista, johtopäätökset ja niiden ratkaisemiseksi tarvittavat toimet sekä seurannan asioiden ratkaisemisesta, mukaan lukien aiemmissa raporteissa edelleen avoimina olevat asiat. Monitorointiraportin vaatimukset (mukaan lukien raporttien sisältö ja raportointitiheys) tulee kuvata toimeksiantajan menettelyohjeissa.
- (b) Tutkimuspaikkaa ja/tai keskitettyä monitorointia koskevat raportit tulee toimittaa oikea-aikaisesti asianmukaiselle toimeksiantajan menettelyissä kuvatulle henkilöstölle arviointia ja seuranta varten.
- (c) Raportissa tulee tarvittaessa kuvata havainnot, jotka edellyttävät eskalointia toimenpiteitä ja ratkaisua varten. Toimeksiantajan tulee päättää tarvittavista toimenpiteistä, ja nämä päätökset sekä tarpeen mukaan toteutettujen toimenpiteiden ratkaisut tulee kirjata.

3.12 ***Vaatimusten laiminlyönti***

- 3.12.1 Jos tutkija/tutkimuslaitos tai toimeksiantajan henkilöstöön kuuluva jättää noudattamatta tutkimussuunnitelmaa, toimintaohjeita, hyvää kliinistä tutkimustapaa tai lainsäädännön vaatimuksia, toimeksiantajan tulee ryhtyä asianmukaisiin ja oikeasuhtaisiin toimenpiteisiin varmistaakseen niiden noudattamisen.
- 3.12.2 Jos havaitaan, että vaatimuksia laiminlyödään, mikä vaikuttaa tai voi vaikuttaa merkittävästi tutkimukseen osallistujan oikeuksiin, turvallisuuteen tai hyvinvointiin tai vaarantaa tutkimustulosten luotettavuuden, toimeksiantajan tulee tehdä juurisyyanalyysi, toteuttaa asianmukaisia korjaavia ja ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä sekä vahvistaa niiden riittävyys, ellei voida perustella toisin. Jos toimeksiantaja tunnistaa tekijöitä, jotka todennäköisesti vaikuttavat merkittävästi tutkimukseen osallistujan oikeuksiin, turvallisuuteen tai hyvinvointiin tai tutkimustulosten luotettavuuteen (ts. vakava vaatimusten laiminlyönti), toimeksiantajan tulee ilmoittaa asiasta valvontaviranomaiselle ja/tai eettiselle toimikunnalle lainsäädännön vaatimusten mukaisesti ja/tai tutkijalle tapauksen edellyttämällä tavalla.
- 3.12.3 Jos tutkijan/tutkimuslaitoksen tai palveluntarjoajan toiminnassa havaitaan merkittäviä vaatimusten laiminlyöntejä ja ne jatkuvat, vaikka niitä on yritetty korjata,

toimeksiantajan tulee harkita tutkijan/tutkimuslaitoksen tai palveluntarjoajan osallistumisen päättämistä tutkimuksessa. Näissä olosuhteissa toimeksiantajan tulee tapauksen edellyttämällä tavalla viipymättä ilmoittaa valvontaviranomaisille ja eettiselle toimikunnalle vakavista laiminlyönneistä ja ryhtyä toimiin, joilla minimoidaan vaikutukset tutkimukseen osallistujiin ja tulosten luotettavuuteen.

3.13 **Turvallisuusarviointi ja -raportointi**

Toimeksiantaja vastaa tutkimusvalmisteen jatkuvasta turvallisuusarvioinnista.

Tutkijan tietopaketti tai tarvittaessa muu ajankohtainen tieteellinen tieto, kuten valmisteyhteenveto, on kliinisen lääketutkimuksen turvallisuusarvioinnin ja raportoinnin perusta. Katso lisätietoja täydentävästä liitteestä A.

3.13.1 *Toimeksiantajan suorittama turvallisuustietojen tarkistus*

Toimeksiantajan tulee tarvittaessa koota yhteen ja tarkastella asiaankuuluvia turvallisuustietoja oikea-aikaisesti. Tähän kuuluu raportoitujen, tutkimukseen osallistujilla havaittujen tutkimuksen kannalta epäsuotuisien lääketieteellisten tapahtumien tarkastelu ennen tutkimusvalmisteen antamista (esim. seulonnan aikana). Tämä voi johtaa tutkimussuunnitelman, tutkijan tietopaketin, tietoon perustuvan suostumuksen materiaalien ja muiden asiakirjojen päivittämiseen.

Toimeksiantajan tulee tarkastella saatavilla olevia uusia ja esiin tulevia turvallisuustietoja arvioidakseen, onko olemassa uusia tietoja, jotka voivat vaikuttaa tutkimukseen osallistujan halukkuuteen jatkaa tutkimuksessa tai jotka voivat vaikuttaa tutkimuksen kulkuun tai muuttaa eettisen toimikunnan ja/tai valvontaviranomaisten hyväksyntää/puoltavaa lausuntoa uusien tietojen edellyttämällä tavalla. Tällaiset tiedot tulee välittää tutkimukseen osallistujille, tutkijalle, eettiselle toimikunnalle ja valvontaviranomaisille soveltuvin osin ja oikea-aikaisesti.

3.13.2 *Turvallisuusraportointi*

- (a) Toimeksiantajan tulee toimittaa valvontaviranomaisille lainsäädännön vaatimusten edellyttämät päivitettyt turvallisuustiedot ja turvallisuuskatsaukset, mukaan lukien tutkijan tietopakettiin tehdyt muutokset.
- (b) Toimeksiantajan tulee lainsäädännön vaatimusten ja *ICH E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting* -ohjeen mukaisesti nopeuttaa valvontaviranomaisille tehtäviä ilmoituksia kaikista epäilyistä, odottamattomista ja vakavista haittavaikutuksista (SUSAR).

- (c) Turvallisuusraportointi valvontaviranomaisille tulee tehdä arvioimalla tapahtuman odotettavuus suhteessa sovellettaviin valmistetietoihin (esim. tutkijan tietopakettiin tai vaihtoehtoisin asiakirjoihin sisältyviin turvallisuutta koskeviin viitetietoihin [RSI]) lainsäädännön vaatimusten mukaisesti. Katso lisätietoja turvallisuutta koskevista viitetiedoista *ICH E2F Development Safety Update Report* -ohjeesta.
- (d) Epäillyistä odottamattomista vakavista haittavaikutuksista (SUSAR) tulee raportoida tutkijalle/tutkimuslaitokselle ja eettiselle toimikunnalle siten, että raportointi vastaa vaadittujen toimien kiireellisyyttä. Raportoinnissa tulee ottaa huomioon valmisteen turvallisuusprofiilista saadut uudet tiedot ja raportointi tulee suorittaa lainsäädännön vaatimusten mukaisesti. Joillakin alueilla voi olla tarkoituksenmukaista raportoida säännöllisesti rivikohtainen listaus haittavaikutuksista ja yleinen arvio turvallisuudesta.
- (e) Kiireellisistä turvallisuuskysymyksistä, jotka vaativat välitöntä huomiota tai toimenpiteitä, tulee ilmoittaa eettiselle toimikunnalle ja/tai valvontaviranomaisille ja tutkijoille ilman aiheetonta viivytystä ja lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.
- (f) Valvontaviranomaisille, eettiselle toimikunnalle ja tutkijoille välitettävän turvallisuusraportoinnin sekä tutkijoiden toimeksiantajalle suorittaman raportoinnin vaihtoehtoisista järjestelyistä tulee sopia etukäteen valvontaviranomaisten ja tarvittaessa eettisen toimikunnan kanssa, ja vaihtoehtoiset järjestelyt tulee kuvata kliinisen lääketutkimuksen tutkimussuunnitelmassa (esim. vakavat haittatapahtumat [SAE:t], jotka katsotaan tehoon tai turvallisuuteen liittyviksi päätetapahtumiksi ja joiden vuoksi sokkoutusta ei pureta ja joita ei raportoida nopeutetusti; ks. ICH E2A). Katso *ICH E19 A Selective Approach to Safety Data Collection in Specific Late-Stage Pre-Approval or Post-Approval Clinical Trials* -ohje.

3.13.3 Välittömän vaaran hallinta

Toimeksiantajan tulee ryhtyä pikaisiin toimiin, jotta tutkimukseen osallistujille aiheutuviin välittömiin vaaroihin puututaan. Toimeksiantajan tulee määrittää vaaran syyt ja ryhtyä niiden perusteella asianmukaisiin korjaaviin toimenpiteisiin.

Toimeksiantajan tulee harkita, tuleeko tutkimussuunnitelmaa muuttaa välittömän vaaran torjumiseksi. Tutkijan/tutkimuslaitoksen tai toimeksiantajan tulee tarvittaessa lähettää tiedot välittömästä vaarasta ja mahdolliset myöhemmät tutkimussuunnitelman muutokset eettiselle toimikunnalle ja/tai valvontaviranomaisille (lainsäädännön vaatimusten mukaisesti).

3.14 **Tutkimukseen osallistujille ja tutkijoille annettava vakuutus ja maksettavat korvaukset**

- 3.14.1 Jos lainsäädännön vaatimukset sitä edellyttävät, toimeksiantajan tulee ottaa tutkijalle/tutkimuslaitokselle vakuutus tai korvata (oikeudellinen ja taloudellinen kattavuus) näille tutkimuksesta esitetyt vaatimukset lukuun ottamatta hoitovirheestä tai huolimattomuudesta johtuvia vaatimuksia.
- 3.14.2 Toimeksiantajan käytännöissä ja menettelytavoissa tulee ottaa huomioon lainsäädännön vaatimusten edellyttämällä tavalla tutkimukseen osallistujien tutkimuksesta johtuvien mahdollisten henkilövahinkojen hoitokustannukset.
- 3.14.3 Tutkimukseen osallistujille tehtävissä maksuissa tulee noudattaa lainsäädännön vaatimuksia.

3.15 **Tutkimusvalmiste(et)**

3.15.1 *Tutkimusvalmistetta koskevat tiedot*

Toimeksiantajan tulee varmistaa, että tutkijan tietopakettia kehitetään ja päivitetään, kun merkittäviä uusia tietoja tutkimusvalmisteesta tulee saataville. Vaihtoehtoisesti toimeksiantajan tulee myyntiluvan saaneiden lääkkeiden osalta yksilöidä tutkimuksessa käytettävät, olemassa olevat, hyväksytyt tuotetiedot (ks. täydentävä liite A, kappale A.1.1).

3.15.2 *Tutkimusvalmisteen valmistus, pakkaaminen, merkintä ja koodaus*

- (a) Toimeksiantajan tulee varmistaa, että tutkimusvalmisteen (mukaan lukien mahdollinen aktiivinen vertailuvalmiste ja lumelääke) kuvaus vastaa valmisteen kehitysvaihetta, ja että tutkimusvalmiste valmistetaan sovellettavien hyvien tuotantotapojen mukaisesti sekä koodataan ja merkitään tarvittaessa sokkoutusta suojaavalla tavalla. Lisäksi pakkausmerkinnän tulee noudattaa lainsäädännön vaatimuksia.
- (b) Toimeksiantajan tulee määrittää tutkimusvalmisteele sopivat säilytyslämpötilat ja säilytysolosuhteet (esim. valolta suojaaminen) ja säilyvyysaika, käyttökuntoon saattamiseen liittyvät nesteet ja menettelyt sekä mahdolliset valmisteen antolaitteet. Toimeksiantajan tulee tiedottaa näistä määrityksistä kaikille osapuolille (esim. monitorioijille, tutkijoille, proviisoreille/farmaseuteille ja varastopäälliköille).
- (c) Tutkimusvalmiste tulee pakata siten, että se ei kontaminoidu tai että sen laatu ei heikkene kuljetuksen ja varastoinnin aikana.
- (d) Sokkoutetuissa lääketutkimuksissa toimeksiantajan tulee ottaa käyttöön:

- (i) prosessi, jonka avulla tarvittavat henkilöt, kuten toimeksiantajan henkilökunta, tutkimukseen osallistujat, tutkijat ja/tai tutkimusta suorittavat henkilöt sokkoutetaan tutkimusvalmisteen ja tutkimushaaran suhteen, sekä prosessi epäasianmukaisen sokkoutuksen purkamisen ehkäisemiseksi ja havaitsemiseksi;
 - (ii) menettely ja mekanismi, jonka avulla tutkija voi nopeasti tunnistaa valmisteen lääkinnällisessä hätätilanteessa, jossa sokkoutuksen purkamista pidetään tarpeellisena, samalla kun muiden tutkimukseen osallistujien sokkoutetut tiedot suojataan;
 - (iii) mekanismi, joka suojaa tutkimuksen sokkoutusta, jos tutkimukseen osallistujan hoidon sokkoutus puretaan valvontaviranomaisille ja/tai eettiselle toimikunnalle tehtävän turvallisuusraportoinnin vuoksi.
- (e) Jos tutkimusvalmisteeseen tehdään kliinisen kehityksen aikana merkittäviä formulaatiomuutoksia (mukaan lukien mahdollinen aktiivinen vertailuvalmiste ja lumelääke), formuloidun valmisteen mahdollisten lisätutkimusten tulokset (esim. stabiilius, liukenemisnopeus, biologinen hyötyosuus) tarvitaan sen arvioimiseksi, muuttaisivatko kyseiset muutokset merkittävästi valmisteen farmakokineettistä profiilia. Tulosten tulee olla saatavilla ennen uuden formulaation käyttöä kliinisissä lääketutkimuksissa.

3.15.3 *Tutkimusvalmisteen toimittaminen ja käsittely*

- (a) Toimeksiantaja vastaa tutkimusvalmisteen toimittamisesta tutkijalle/tutkimuslaitokselle. Toimeksiantaja voi tarvittaessa toimittaa tutkimusvalmisteen tutkimukseen osallistujille lainsäädännön vaatimusten mukaisesti. Tutkimusvalmiste tulee toimittaa sen jälkeen, kun eettiseltä toimikunnalta ja valvontaviranomaisilta on saatu tutkimukselle vaadittava hyväksyntä/puoltava lausunto. Lähettämisessä ja toimittamisessa voidaan käyttää erilaisia menetelmiä, esimerkiksi ottamalla huomioon tutkimusvalmisteiden ominaisuudet, antoreitti ja antamisen monimutkaisuus sekä tutkimusvalmisteen turvallisuusprofiiliin liittyvä tietämyksen taso. Tutkimusvalmisteen hallinta tulee järjestää ja toteuttaa lainsäädännön vaatimusten mukaisesti, ja suojatoimia tulee käyttää valmisteen eheyden, valmisteen tutkimussuunnitelman mukaisen käytön ja tutkimukseen osallistujien turvallisuuden varmistamiseksi.
- (b) Toimeksiantajan tulee varmistaa, että tutkijalla/tutkimuslaitoksella tai tutkimukseen osallistujilla on saatavilla ohjeet tutkimusvalmisteen käsittelystä ja varastoinnista. Menettelyissä tulee määritellä sopiva ja turvallinen

vastaanotto-, käsittely-, varastointi- ja jakelutapa, menettely käyttämättömien valmisteiden keräämiseksi tutkimukseen osallistujilta ja niiden palauttaminen toimeksiantajalle (tai vaihtoehtoinen menettely, jos toimeksiantaja antaa siihen luvan ja jos se on lainsäädännön vaatimusten mukaista).

(c) Toimeksiantajan tulee:

- (i) varmistaa tutkimusvalmisteen oikea-aikainen toimittaminen tutkijalle tai tarvittaessa tutkimukseen osallistujille lainsäädännön vaatimusten mukaisesti, jotta voidaan välttää tutkimuksen sekä tutkimukseen osallistujien hoidon keskeytyminen;
- (ii) ylläpitää tallenteita, joista käyvät ilmi tutkimusvalmisteen tunnistetiedot, lähetys, vastaanotto, palautus ja tuhoaminen tai vaihtoehtoinen menettely (ks. täydentävä liite C);
- (iii) ylläpitää prosessia tutkimusvalmisteiden noutamiseksi ja noutamisen dokumentoimiseksi (esim. viallisten valmisteiden takaisinvento, palautus ja tuhoaminen tai vaihtoehtoinen menettely tutkimuksen päätyttyä tai vanhentuneiden valmisteiden kerääminen);
- (iv) ylläpitää prosessia käyttämättömien tutkimusvalmisteiden hävittämiseksi ja hävittämisen dokumentoimiseksi;
- (v) toteuttaa toimenpiteitä sen varmistamiseksi, että tutkimusvalmiste(et) pysyy/pysyvät stabiilina koko käyttöajan ja että niitä käytetään vain voimassa olevan säilyvyysajan puitteissa;
- (vi) säilyttää riittävä määrä tutkimuksissa käytettyä tutkimusvalmistetta eräkohtaisten laatuvaatimusten (spesifikaatioiden) uudelleen vahvistamiseksi, jos se on tarpeen, ja pitää kirjaa eränäytteiden analyyseistä ja ominaisuuksista. Näytteet tulee säilyttää joko siihen saakka, kunnes tutkimustietojen analyysit on saatettu valmiiksi, tai niin kauan kuin lainsäädännön vaatimukset sitä vaativat sen mukaan, kumpi säilytysaika on pidempi. Toimeksiantajan ei välttämättä tarvitse säilyttää näytteitä tutkimuksissa, joissa myyntiluvan saanutta lääkettä käytetään sellaisenaan tutkimusvalmisteenä paikallisten lainsäädännön vaatimusten mukaisesti. Tällaisessa tilanteessa valmistaja tyypillisesti säilyttää näytteitä.

3.16 **Tiedot ja tallenteet**

3.16.1 *Tietojen käsittely*

- (a) Toimeksiantajan tulee varmistaa tuotettujen ja hallintoitujen tietojen eheys ja luottamuksellisuus.
- (b) Toimeksiantajan tulee soveltaa laadunvalvontaa tietojen käsittelyn merkityksellisissä vaiheissa varmistaakseen, että tiedot ovat riittävän laadukkaita luotettavien tulosten tuottamiseksi. Toimeksiantajan tulee kohdentaa laadunvarmistus- ja laadunvalvontatoimensa, mukaan lukien tietojen tarkastelu, kriittisempiin tietoihin ja asiaankuuluvaan metatietoon.
- (c) Toimeksiantajan tulee määrittää ennalta kerättävät tiedot ja niiden keruumenetelmä tutkimussuunnitelmassa (ks. täydentävä liite B). Tarvittaessa tutkimussuunnitelmaan liittyvään asiakirjaan (esim. tiedonhallinnan suunnitelmaan) tulee sisällyttää lisätietoja, mukaan lukien tietovuokaavio.
- (d) Toimeksiantajan tulee varmistaa, että tiedonkeruutyökalut ovat tarkoitukseen sopivia ja että ne on suunniteltu keräämään tutkimussuunnitelman edellyttämät tiedot. Tiedonkeruutyökalujen tulee olla validoituja ja käyttövalmiita ennen kuin niitä tarvitaan tutkimuksessa.
- (e) Toimeksiantajan tulee varmistaa, että dokumentoidut prosessit toteutetaan tietojen eheyden varmistamiseksi tietojen koko elinkaaren ajan (ks. kappale 4.2).
- (f) Toimeksiantajan tulee toteuttaa toimenpiteitä mahdollisen sokkoutuksen turvaamiseksi (esim. sokkoutuksen säilyminen tietojen syöttämisen ja käsittelyn aikana).
- (g) Toimeksiantajan tulee tarvittaessa ottaa käyttöön menettelyjä, joissa kuvataan sokkoutuksen purkaminen. Kuvausten tulee sisältää seuraavat tiedot:
 - (i) kenen sokkoutus purettiin, missä vaiheessa ja mitä tarkoitusta varten;
 - (ii) kenen sokkoutuksen pitäisi edelleen jatkua;
 - (iii) käytössä olevat suojatoimet sokkoutuksen säilyttämiseksi.
- (h) Toimeksiantajan tulee tarvittaessa antaa ohjeita tutkijoille/tutkimuslaitoksille, palveluntarjoajille ja tutkimukseen osallistujille tietojen keräämistä, tietojen muuttamista, tietojen säilyttämistä ja tietojen hävittämistä koskevista odotuksista.
- (i) Toimeksiantajan ei tule tehdä muutoksia tutkijan tai tutkimukseen osallistujien syöttämiin tietoihin, paitsi jos se on perusteltua, siitä on sovittu tutkijan kanssa etukäteen ja se dokumentoidaan.

- (j) Toimeksiantajan tulee sallia tietoihin kohdistuvien virheiden korjaaminen, mukaan lukien tutkimuksen osallistujien syöttämät tiedot, jos tutkijat/tutkimukseen osallistujat sitä pyytävät. Tällaiset tietojen korjaukset tulee perustella, ja niiden tueksi tulee olla lähdetallenteita, joiden tiedot on kirjattu alkuperäisen kirjauksen ajankohdan lähellä.
- (k) Toimeksiantajan tulee varmistaa, että tutkijalla on oikea-aikainen pääsy tietoihin, jotka on kerätty tutkimussuunnitelman mukaisesti tutkimuksen aikana, mukaan lukien asiaankuuluvat tiedot ulkoisista lähteistä (esim. keskuslaboratoriosta tulevat tiedot, keskitetysti tulkitut kuvantamistiedot ja tarvittaessa potilaan sähköisesti raportoimat tulokset [ePRO]). Näin tutkijat voivat tehdä päätöksiä (esim. yksittäisten tutkimukseen osallistujien soveltuvuudesta, hoidosta, tutkimukseen osallistumisen jatkamisesta ja turvallisuuden huolehtimisesta) (ks. kappale 2.12.3). Toimeksiantajan ei tule jakaa sellaisia tietoja, jotka voivat purkaa tutkijan sokkoutuksen, ja tutkimussuunnitelmaan tulee sisällyttää tätä koskevat asianmukaiset määräykset.
- (l) Toimeksiantajan ei tule hallita yksin tiedonkeruutyökaluilla kerättyjä tietoja, jotta voidaan estää havaitsemattomat muutokset.
- (m) Toimeksiantajan tulee varmistaa, että tutkijalla on pääsy tarvittaviin tietoihin arkistointi-/säilytysvelvoitteen täyttämiseksi.
- (n) Toimeksiantajan tulee varmistaa, että tutkija saa ohjeet siitä, miten hänen vastuullaan olevien tutkimukseen osallistujien tietoja ja olennaisia metatietoja tarkastellaan ja miten niihin liittyviä järjestelmiä käytetään.
- (o) Toimeksiantajan tulee pyytää tutkijaa vahvistamaan raportoimansa tiedot ennalta määritellyissä keskeisissä välitavoitteissa.
- (p) Toimeksiantajan tulee määrittää ennen analyysia tehtävät tietojenhallintavaiheet, joilla varmistetaan tietojen riittävä laatu. Nämä vaiheet voivat vaihdella riippuen suoritettavan analyysin tarkoituksesta, esimerkiksi sen perusteella, ovatko tiedot riippumattomia tietojenseurantatoimikuntaa (IDMC), välialalyysia tai loppuanalyysia varten (ks. kappale 4.2.6). Näiden vaiheiden suorittaminen tulee dokumentoida.
- (q) Suunniteltua välialalyysia varten pääsyä tietoihin ja mahdollisuutta muuttaa tietoja tulee hallita sen perusteella, mitä vaiheita tarvitaan, jotta tiedot ovat riittävän laadukkaita analyysiä varten.
- (r) Tietojen muokkausoikeuksia tiedonkeruutyökaluissa tulee rajoittaa ennen tietojen toimittamista lopullista analyysiä varten ja tarvittaessa ennen

tutkimuksen sokkoutuksen purkamista.

- (s) Toimeksiantajan tulee käyttää yksiselitteistä tutkimukseen osallistujan tunnustekoodia, joka mahdollistaa kaikkien raportoitujen tietojen yksilöinnin kunkin tutkimukseen osallistujan osalta.
- (t) Toimeksiantajan tulee toteuttaa asianmukaiset toimenpiteet tutkimukseen osallistujien yksityisyyden ja luottamuksellisuuden suojaamiseksi henkilötietojen suojaa koskevien voimassa olevien lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.
- (u) Toimeksiantajan tulee lainsäädännön vaatimusten ja tutkimussuunnitelman mukaisesti kuvata prosessi, jolla tutkimukseen osallistujan tietoja käsitellään, kun tutkimukseen osallistuja vetäytyy tutkimuksesta tai keskeyttää tutkimukseen osallistumisen.
- (v) Toimeksiantajan tulee varmistaa, että tutkimustietoja suojataan luvattomalta käytöltä, luovuttamiselta, levittämiseltä tai muuttamiselta ja epäasianmukaiselta tuhoamiselta tai tahattomalta häviämiseltä.
- (w) Toimeksiantajalla tulee olla käytössään prosessit ja menettelyt, joilla asiaankuuluville osapuolille, mukaan lukien valvontaviranomaiset, voidaan raportoida sellaisista tapahtumista (mukaan lukien tietoturvaloukkaukset), joilla on merkittävä vaikutus tutkimustietoihin.
- (x) Kun kliinisessä lääketutkimuksessa käytetään tietokoneistettuja järjestelmiä, toimeksiantajan tulee:

Toimeksiantajan käyttöön ottamien järjestelmien osalta:

- (i) ylläpitää listaa kliinisessä lääketutkimuksessa käytetyistä tärkeistä tietokoneistetuista järjestelmistä. Listan tulee sisältää tiedot kunkin tietokoneistetun järjestelmän käytöstä, toiminnallisuuksista, rajapinnoista ja validoinnin tilasta, sekä tiedon siitä, kuka vastaa tietokoneistetun järjestelmän hallinnoinnista. Kirjattavien tietojen tulee sisältää myös kuvaus toteutetuista käyttöoikeuksien hallintatoimenpiteistä sekä sisäisistä että ulkoisista turvallisuustoimenpiteistä;
- (ii) varmistaa, että tietokoneistettuja järjestelmiä koskevat vaatimukset (esim. validointia, jäljitettävyyshallintaa, käyttöjähallintaa, varmuuskopiointia, vikatilanteiden hallintaa ja IT-turvallisuutta koskevat vaatimukset) käsitellään ja pannaan täytäntöön ja että käytössä on dokumentoidut menettelyt ja riittävä koulutus tietokoneistettujen

järjestelmien oikean kehityksen, ylläpidon ja käytön varmistamiseksi kliinisissä lääketutkimuksissa (ks. kappale 4). Näiden vaatimusten tulee olla oikeassa suhteessa tietokoneistettujen järjestelmien ja niiden tietojen tai toimien tärkeyteen, joita tietokoneistettujen järjestelmien odotetaan käsittelevän;

- (iii) ylläpitää listaa yksittäisistä käyttäjistä, joilla on oikeus käyttää järjestelmää, ja heidän rooleistansa ja käyttöoikeuksistaan;
- (iv) varmistaa, että tutkimusta suorittavalle henkilöstölle myönnetyt käyttöoikeudet vastaavat tutkijan delegoimia toimia ja ovat tutkijan nähtävissä;
- (v) varmistaa, että käytössä on prosessi, jonka avulla palveluntarjoajat ja tutkijat voivat ilmoittaa toimeksiantajalle havaituista järjestelmävirheistä;

Tutkijan/tutkimuslaitoksen käyttöön ottamien tai käyttämien järjestelmien osalta:

- (vi) arvioida, ovatko tällaiset järjestelmät tarkoitukseen sopivia, jos niiden tunnistetaan sisältävän tutkimukseen liittyviä lähdetallenteita (esim. sähköiset potilasasiakirjat, muut lähdetietojen keräämiseen tarkoitetut tietojen tallentamisjärjestelmät ja tutkijan kantatiedosto) tai voidaanko tunnetuista ongelmista aiheutuvat riskit lieventää asianmukaisesti. Tämän arvioinnin tulee tapahtua kliinisten lääketutkimusten tutkimuspaikkojen valintaprosessin aikana, ja se tulee dokumentoida;
- (vii) Tilanteissa, joissa harkitaan rutiinikäytössä olevien tietokoneistettujen järjestelmien käyttöä kliinisissä lääketutkimuksissa (esim. tutkijan/tutkimuslaitoksen käyttämät tai käyttöönnottamat sähköiset potilasasiakirjat tai kuvantamisjärjestelmät), kyseisten järjestelmien tarkoitukseen sopivuus tutkimuksen puitteissa tulee arvioida;
- (viii) Arviointi tulee tehdä ennen järjestelmän käyttämistä tutkimuksessa, ja sen tulee olla oikeassa suhteessa järjestelmässä hallinnoitavien tietojen tärkeyteen. Sellaiset tekijät kuin tietoturva (mukaan lukien varmuuskopiointi), käyttäjähallinta ja jäljitettävyyset, joiden avulla varmistetaan tutkimustietojen luottamuksellisuus ja eheys, tulee ottaa huomioon tarpeen mukaan;

Kaikkien järjestelmien osalta:

- (ix) varmistaa, että palveluntarjoajilla ja tutkijalla/tutkimuslaitoksella on käytössä prosessi, jolla toimeksiantajalle ilmoitetaan tapahtumista, jotka voivat mahdollisesti merkitä vakavaa kliinisen lääketutkimuksen

tutkimussuunnitelman, tutkimusmenettelyiden, lainsäädännön vaatimusten tai hyvän kliinisen tutkimustavan ohjeiden vaatimusten laiminlyöntiä kappaleen 3.12 mukaisesti.

3.16.2 Tilastollinen käsittely ja tietojen analysointi

Tämä kappale koskee kliinisten lääketutkimusten tilastoinnin toiminnallisten seikkojen dokumentointia, ja sitä tulee lukea yhdessä seuraavien ohjeiden kanssa: *ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials* ja *ICH E9(R1) Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to The Guideline on Statistical Principles for Clinical Trials*. Niissä annetaan yksityiskohtaisia ohjeita kliinisen kehityksen, tutkimusasetelman, tutkimuksen toteuttamisen, analysoinnin ja raportoinnin tilastollisista periaatteista.

- (a) Toimeksiantajan tulee laatia tilastollinen analyysisuunnitelma, joka on yhdenmukainen tutkimussuunnitelman kanssa ja jossa esitetään yksityiskohtaisesti tietojen analysointimenetelmä, ellei tietojen analysointimenetelmää ole kuvattu riittävän tarkasti tutkimussuunnitelmassa.
- (b) Toimeksiantajan tulee varmistaa, että tilastollisen ohjelmoinnin ja tietojen analysoinnin laadunvalvonta toteutetaan asianmukaisesti ja dokumentoidusti. Tämä koskee esimerkiksi otoskokolaskelmia, riippumattoman tietojenseurantatoimikunnan (IDMC) arviointia varten tuotettuja analyysituloksia, kliinisen lääketutkimuksen raporttia varten laadittuja tuotoksia sekä tilastollista tai keskitettyä monitorointia.
- (c) Toimeksiantajan tulee varmistaa tietojen muunnosten ja johdannaisten jäljitettävyys tietojen käsittelyn ja analysoinnin aikana.
- (d) Toimeksiantajan tulee varmistaa, että tutkimukseen osallistujien mukaanotto- tai poissulkuperusteet mistä tahansa analyysijoukosta on ennalta määritetty (esim. tutkimussuunnitelmassa tai tilastollisessa analyysisuunnitelmassa). Tutkimukseen osallistujan (tai tietyn datapisteen) poissulkuperusteen tulee olla selvästi kuvattu ja dokumentoitu.
- (e) Poikkeamat suunnitellusta tilastollisesta analyysistä tai tietoihin tehdyt muutokset tutkimuksen sokkoutuksen purkamisen jälkeen (jos sovellettavissa) tulee dokumentoida selkeästi, ne tulee perustella ja niitä tulisi esiintyä vain poikkeuksellisissa olosuhteissa (esim. tietojen ristiriitaisuudet, jotka tulee ratkaista tutkimustulosten luotettavuuden takaamiseksi). Tällaisten tietojen muutosten tulee olla tutkijan hyväksymiä ja näkyä jäljitettävyyssketjussa. Sokkoutuksen purkamisen jälkeen tietoihin tehdyt muutokset ja poikkeamat suunnitelluista tilastollisista analyyseistä tulee

raportoida kliinisen lääketutkimuksen raportissa.

- (f) Toimeksiantajan tulisi säilyttää tilastollista ohjelmointia koskevat tallenteet, jotka liittyvät tutkimustuloksia koskevissa raporteissa esitettyihin tai käytettyihin tuotoksiin, mukaan lukien suoritettut laadunvalvonta-/validointitoimet. Tuotosten tulee olla jäljitettävissä tilasto-ohjelmiin, niiden tulee olla päivättyjä ja aikaleimattuja, suojattu mahdollisia muutoksia vastaan, ja käyttöoikeuksien hallinta tulee toteuttaa siten, että vältetään epäasianmukainen tietojen katselu, joka saattaa aiheuttaa harhaa.

3.16.3 Tallenteiden ylläpito ja säilyttäminen

- (a) Toimeksiantajan (tai tietojen myöhempien omistajien) tulee säilyttää toimeksiantajakohtaiset tutkimukseen liittyvät oleelliset tallenteet lainsäädännön vaatimusten mukaisesti (ks. täydentävä liite C).
- (b) Toimeksiantajan tulee ilmoittaa tutkijalle/tutkimuslaitokselle ja palveluntarjoajille kirjallisesti oleellisten tallenteiden säilyttämistä koskevat vaatimukset ja ilmoittaa tutkijalle/tutkimuslaitokselle ja palveluntarjoajille kirjallisesti, kun tutkimukseen liittyviä tallenteita ei enää tarvita lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.
- (c) Toimeksiantajan tulee ilmoittaa asianmukaisille viranomaisille oleellisten tallenteiden omistajuuden mahdollisesta siirtämisestä lainsäädännön vaatimusten mukaisesti. Toimeksiantajan tulee myös ilmoittaa tutkijalle, jos tutkimuksen toimeksiantajasuhteessa tapahtuu muutoksia.

3.16.4 Pääsy tallenteisiin

- (a) Toimeksiantajan tulee varmistaa, että tutkimussuunnitelmassa tai muussa dokumentoidussa sopimuksessa on määritetty, että tutkija/tutkimuslaitos antaa suoran pääsyn lähdetallenteisiin tutkimukseen liittyvää monitorointia, auditointeja, viranomaistarkastuksia ja lainsäädännön vaatimusten mukaisesti eettisen toimikunnan arviointia varten.
- (b) Toimeksiantajan tulee varmistaa, että tutkimukseen osallistujat ovat antaneet suostumuksensa suoraan pääsyyn lähdetallenteisiin kappaleen 3.16.4 alakohdassa (a) esitettyihin tarkoituksiin (ks. kappaleen 2.8.10 alakohta (n)).

3.17 Raportit

3.17.1 Tutkimuksen ennenaikainen lopettaminen tai keskeyttäminen

Jos tutkimus lopetetaan tai keskeytetään ennenaikaisesti, toimeksiantajan tulee viipymättä ilmoittaa tutkijalle/tutkimuslaitokselle ja valvontaviranomaisille lopettamisesta tai keskeyttämisestä sekä lopettamisen tai keskeyttämisen syyt. Toimeksiantajan tai tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee ilmoittaa asiasta viipymättä myös eettiselle toimikunnalle ja kertoa lopettamisen tai keskeyttämisen syyt lainsäädännön vaatimusten mukaisesti. Tarvittaessa toimeksiantajan tulee antaa tutkijalle tietoja mahdollisesta myöhemmästä hoidosta ja tutkimuksen osallistujien seurannasta.

3.17.2 *Kliinisen lääketutkimuksen raportit*

- (a) Jos tutkimus on päättynyt tai keskeytetty ennenaikaisesti tai jos kyseessä on välianalyysi viranomaiselle toimitettavaa hakemusta varten, toimeksiantajan tulee varmistaa, että kliinisen lääketutkimuksen raportit, mukaan lukien väliraportit, laaditaan ja toimitetaan valvontaviranomaisille lainsäädännön vaatimusten mukaisesti. Toimeksiantajan tulee myös varmistaa, että myyntilupahakemuksissa olevat kliinisen lääketutkimuksen raportit täyttävät ICH E3 -ohjeen vaatimukset tai muut lainsäädännön vaatimukset. (Huomautus: ICH E3 -ohjeessa määritetään, että lyhennetyt tutkimusraportit voidaan hyväksyä tietyissä tapauksissa.)
- (b) Jos tutkimukseen osallistuu koordinoiva tutkija, tulee harkita, voidaanko hänet nimetä kliinisen lääketutkimuksen raportin allekirjoittajaksi (ks. ICH E3).
- (c) Kun tutkimuksen sokkoutus on purettu ja siihen liittyvät analyysit/päätelmät on tehty ja viimeistelty, toimeksiantajan tulee yleensä lainsäädännön vaatimusten mukaisesti:
 - (i) asettaa tutkimustulokset julkisesti saataville;
 - (ii) sokkoutetussa tutkimuksessa kertoa tutkijalle tämän tutkimukseen osallistujien tutkimuksessa saama hoito;
 - (iii) antaa tutkijoille tutkimustulokset. Jos tutkimustuloksista annetaan yhteenveto tutkimukseen osallistujille, yhteenvedon kielen tulee olla ei-tekniistä ja maallikolle ymmärrettävää, eikä se saa tähdätä myynninedistämiseen.

4. Tietojenhallinta – tutkija ja toimeksiantaja

Tässä kappaleessa annetaan vastuutahoille (eli tutkijoille ja toimeksiantajille) ohjeita tietojen eheyden ja jäljitettävyyden sekä tietoturvan asianmukaisesta hallinnasta, jolla mahdollistetaan kliiniseen lääketutkimukseen liittyvien tietojen tarkka raportointi, todentaminen ja tulkinta. Tätä kappaletta tulee lukea yhdessä tutkijan ja toimeksiantajan vastaavien, kappaleissa 2 ja 3 määriteltyjen vastuiden kanssa sekä yhdessä seuraavien ohjeiden kanssa: ICH E8(R1), ICH E9 ja ICH E9(R1).

Kliinisessä lääketutkimuksessa tuotettujen tietojen laadun ja määrän tulee olla riittävää tutkimuksen tavoitteisiin nähden ja tukea tutkimustulosten luotettavuutta ja hyvää päätöksentekoa.

Laadun varmistavat järjestelmät ja prosessit tulee suunnitella ja toteuttaa tavalla, joka on oikeassa suhteessa tutkimukseen osallistujille aiheutuviin riskeihin ja tutkimustulosten luotettavuuteen.

Seuraavien keskeisten prosessien tulee kattaa tietojen koko elinkaari ja keskittyä tietojen kriittisyyteen, ja ne tulee toteuttaa oikeasuhtaisesti ja dokumentoida asianmukaisesti:

- (a) prosessit, joilla varmistetaan tutkimukseen osallistujien tietojen luottamuksellisuus;
- (b) prosessit tietokoneistettujen järjestelmien hallintaa varten, jotta ne ovat käyttötarkoitukseen sopivia ja jotta niiden asianmukainen käyttö voidaan varmistaa;
- (c) prosessit, joilla turvataan kliinisen lääketutkimuksen olennaiset osat, kuten satunnaistaminen, annoksen säätäminen ja sokkoutus;
- (d) prosessit, joilla tuetaan keskeistä päätöksentekoa, kuten tietojen viimeistelyä ennen analyysiä, sokkoutuksen purkamista, tietojen kohdentamista analyysiaineistoihin, muutoksia kliinisen lääketutkimuksen koeasetelmaan, ja mikäli sovellettavissa, esimerkiksi riippumattoman tietojenseurantatoimikunnan (IDMC) toimia.

4.1 *Sokkouttamisen turvaaminen tietojenhallinnassa*

- 4.1.1 Sokkoutuksen säilyttäminen on tärkeää kaikissa tutkimuksen asianmukaisissa vaiheissa. Se on erityisen tärkeää järjestelmien suunnittelussa, käyttäjätilien hallinnassa, vastuiden jakamisessa tiedon käsittelyn osalta ja tutkimuspaikkojen tietojen saatavuuden varmistamisessa, tiedonsiirroissa, tietokantojen tarkastelussa ennen suunniteltua sokkoutuksen purkamista sekä tilastollisessa analyysissä.

- 4.1.2 Kaikkien asianomaisten osapuolien roolit, vastuut ja menettelyt, jotka liittyvät sokkouttamattomien tietojen käyttöoikeuksiin, tulee määritellä ja dokumentoida tutkimussuunnitelman mukaisesti. Tämä tieto voi sisältyä myös tiedonhallintasuunnitelmiin ja tilastollisten analyysien suunnitelmiin tai muihin tutkimuskohtaisiin suunnitelmiin/ohjeisiin ja tutkimusta suorittavan henkilöstön vastuiden jakoa koskeviin tallenteisiin. Esimerkiksi sokkoutetuissa tutkimuksissa toimeksiantajan henkilöstöllä tai palveluntarjoajilla, jotka osallistuvat tutkimuksen toteuttamiseen ja ovat joko suoraan tai välillisesti yhteydessä tutkimusta suorittavaan henkilöstöön, ei tule olla pääsyä sokkouttamattomiin tietoihin, paitsi jos se on perusteltua tutkimussuunnitelman perusteella (esim. sokkouttamattomien monitorojien käyttö).
- 4.1.3 Tällaisissa tapauksissa tulee toteuttaa asianmukaisia toimenpiteitä, joilla voidaan vähentää sokkoutuksen tahattoman purkautumisen riskiä sokkoutetun tutkimusta suorittavan henkilöstön osalta.
- 4.1.4 Mahdollisen sokkoutuksen purkautumisen tulee olla osa sokkoutetun tutkimuksen riskinarviointia. Kaikki suunnitellut tai suunnittelemattomat sokkoutuksen purkamiset, myös tahaton sokkoutuksen purkautuminen tai sokkoutuksen purkaminen hätätilanteessa, tulee dokumentoida. Kaikkien suunnittelemattomien sokkoutuksen purkautumisten vaikutukset tutkimustuloksiin tulee arvioida, ja tarvittaviin toimenpiteisiin tulee ryhtyä.

4.2 ***Tietojen elinkaaren osatekijät***

Käytössä tulee olla menettelyitä, joilla katetaan tietojen koko elinkaari.

4.2.1 *Tietojen kerääminen*

- (a) Kun paperiseen tai sähköiseen potilasasiakirjaan kerätyt tiedot siirretään manuaalisesti tietokoneistettuun järjestelmään (esim. tiedonkeruutyökaluun), tietojen varmentamisen tarpeessa ja laajuudessa tulee ottaa huomioon tietojen kriittisyys.
- (b) Mistä tahansa lähteestä peräisin oleviin tietoihin, mukaan lukien suoraan tietokoneistettuihin järjestelmiin (esim. tiedonkeruutyökaluun) kerättyihin tietoihin, tulee sisältyä asiaankuuluvat metatiedot.
- (c) Tietojen kirjaamisen yhteydessä tulee harkita riskeihin perustuvia automaattisia tietojen validointitarkistuksia syötettyjen tietojen varmentamiseksi, ja validointitarkistusten tulee olla valvottua ja dokumentoitua.

4.2.2 Merkityksellinen metatieto, mukaan lukien jäljitettävyyshetjät

Vastuullisen osapuolen käyttämään lähestymistapaan, jolla toteutetaan, arvioidaan, käytetään, hallinnoidaan ja tarkastellaan kriittisiin tietoihin liittyviä olennaisia metatietoja, tulee sisältyä:

- (a) Järjestelmän arvioiminen käytettävissä olevan metatiedon tyypin ja sisällön osalta sen varmistamiseksi, että:
 - (i) Tietokoneistetut järjestelmät ylläpitävät lokeja käyttäjätilien luomisesta sekä käyttäjien rooleihin, lupiin ja käyttöoikeuksiin tehdyistä muutoksista;
 - (ii) järjestelmät on suunniteltu sallimaan muutokset tiedoissa siten, että alkuperäinen merkintä, mahdolliset myöhemmät muutokset tai poistot sekä tarvittaessa muutoksen syy dokumentoidaan;
 - (iii) järjestelmät kirjaavat ja ylläpitävät työnkulun toimenpiteitä tiedon suoran syöttämisen ja/tai järjestelmässä tehtyjen muutosten lisäksi.
- (b) Sen varmistaminen, että jäljitettävyyshetjät, raportit ja lokit eivät ole poissa käytöstä. Jäljitettävyyshetjuja ei saa muuttaa lukuun ottamatta harvinaisia tapauksia (esim. jos tutkimukseen osallistujan henkilötietoja kirjataan vahingossa tietoihin) ja vain, jos tällaisesta toimesta ja oikaisusta pidetään lokia;
- (c) Sen varmistaminen, että jäljitettävyyshetjät ja lokit ovat tulkittavissa ja pystyvät tukemaan tarkastelua;
- (d) Sen varmistaminen, että tietojen automaattisen kirjaamisen tai siirron päivämäärä ja kellonaika ovat yksiselitteisiä (esim. koordinoitu yleisaika UTC);
- (e) sen määrittäminen, mitkä tunnistetusta metatiedosta edellyttävät tarkastelua ja säilyttämistä.

4.2.3 Tietojen ja metatiedon tarkastaminen

Käytössä tulee olla menettely tutkimuskohtaisten tietojen, jäljitettävyyshetjujen ja muun olennaisen metatiedon tarkastamiseksi. Tarkastamisen tulee olla suunniteltua toimintaa, ja sen laajuuden ja luonteen tulee olla riskiperusteista ja mukautettua kulloiseenkin tutkimukseen. Lisäksi sitä tulee mukauttaa tutkimuksen aikana saadun kokemuksen perusteella.

4.2.4 Tietojen korjaukset

Tutkimustulosten luotettavuuteen mahdollisesti vaikuttavien tietovirheiden korjaamiseksi tulee olla olemassa prosessit. Korjaukset tulee voida kohdistaa korjauksen tehneeseen henkilöön tai tietokoneistettuun järjestelmään. Korjaukset tulee tehdä oikea-aikaisesti ja perustella, ja niiden tueksi tulee olla lähdetallenteet läheltä alkuperäisen kirjauksen ajankohtaa.

4.2.5 Tietojen siirto, vaihto ja tuominen toiseen järjestelmään

Käytössä tulee olla validoituja prosesseja ja/tai muita asianmukaisia prosesseja, kuten ristiintarkistus, jotta voidaan varmistaa, että tietokoneistettujen järjestelmien välillä siirrettävien sähköisten tietojen, mukaan lukien asiaankuuluvien metatietojen, eheys ja luottamuksellisuus säilyy. Tietojen vaihto-/siirtoprosessi tai tuominen toiseen järjestelmään tulee dokumentoida jäljitettävyyden varmistamiseksi, ja tietojen ristiintarkistus tulee toteuttaa tarpeen mukaan siten, että vältetään tietojen häviäminen ja tahattomat muutokset.

4.2.6 Datajoukkojen viimeistely ennen analysointia

- (a) Väli- ja loppuanalyysiä varten tulee määrittää riittävä tietojen laatu. Se saavutetaan ottamalla käyttöön oikea-aikaisia ja luotettavia prosesseja tiedon keruuseen, varmentamiseen, validointiin, tarkasteluun sekä sellaisten virheiden ja mahdollisuuksien mukaan myös puuttuvien tietojen korjaamiseen, joilla on merkittävä vaikutus tutkimukseen osallistujien turvallisuuteen ja/tai tutkimustulosten luotettavuuteen.
- (b) Ennen analysointia tehtävät toimet tietoaaineistojen viimeistelemiseksi tulee vahvistaa ja dokumentoida etukäteen määritettyjen menettelyjen mukaisesti. Tällaisia toimia voivat olla muun muassa syötettyjen tietojen ja tietoaaineistojen ristiintarkistus tai oleellisten tietokantojen ristiintarkistus, virheellisten tietojen korjaaminen ja mahdollisuuksien mukaan myös puuttuvien tietojen täydentäminen, lääketieteellinen koodaus sekä vaatimusten laiminlyöntien, mukaan lukien tutkimussuunnitelman poikkeamien, kokoaminen ja niiden vaikutusten arviointi ja käsittely.
- (c) Tietojen poiminnan ja analyysiaineistojen määrittämisen tulee tapahtua suunnitellun tilastollisen analyysin mukaisesti, ja toimet tulee dokumentoida.

4.2.7 Tietojen säilytys ja pääsy tietoihin

Tutkimustiedot ja niihin liittyvä metatieto tulee arkistoida siten, että tiedot voidaan hakea ja lukea, ja tietoja tulee suojata luvattomalta pääsylvä ja muutoksilta koko säilytysajan.

4.2.8 Tuhoaminen

Tutkimustiedot ja metatiedot voidaan hävittää pysyvästi, kun niitä ei enää tarvita lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.

4.3 **Tietokoneistetut järjestelmät**

Kuten kappaleissa 2 ja 3 on kuvattu, toimeksiantajan ja tutkijan vastuiden sekä muiden osapuolten toimien tulee olla selkeitä ja dokumentoituja kliinisissä lääketutkimuksissa käytettävän tietokoneistetun järjestelmän osalta.

Vastuutahon tulee varmistaa, että tietokoneistettuja järjestelmiä kliinisiä lääketutkimuksia varten kehittävät henkilöt (tai tahot) ovat tietoisia käyttötarkoituksesta ja heitä koskevien lainsäädännön vaatimuksista.

On suositeltavaa, että aiotun osallistujaryhmän ja terveydenhuollon ammattilaisten edustajia osallistuu tarvittaessa järjestelmän suunnitteluun, jotta varmistetaan, että tietokoneistetut järjestelmät soveltuvat aiotun käyttäjäryhmän käyttöön.

4.3.1 *Tietokoneistettujen järjestelmien käyttöä koskevat menettelyt*

Käytössä tulee olla dokumentoidut menettelyt sen varmistamiseksi, että tietokoneistettuja järjestelmiä käytetään kliinisissä lääketutkimuksissa asianmukaisesti tiedon keräämiseen, käsittelyyn ja hallintaan liittyvissä olennaisissa toiminnoissa.

4.3.2 *Koulutus*

Vastuutahon tulee varmistaa, että tietokoneistettuja järjestelmiä käyttävät saavat asianmukaisen käyttökoulutuksen.

4.3.3 *Tietoturva*

- (a) Tutkimustietojen ja -tallenteiden tietoturvaa tulee hallita tietojen koko elinkaaren ajan.
- (b) Vastuutahon tulee varmistaa, että tietokoneistetuille järjestelmille on otettu käyttöön ja niitä varten ylläpidetään asianmukaiset tietoturvakontrollit. Näiden kontrollien tulee sisältää käyttäjähallinta ja jatkuvat toimenpiteet tietoturvaloukkausten ehkäisemiseksi, havaitsemiseksi ja/tai lieventämiseksi. Samalla tulee ottaa huomioon esimerkiksi käyttäjän tunnistautumista koskevat vaatimukset ja salasanojen hallinta, palomuuriasetukset, virustorjuntaohjelmistot, tietoturvapäivitykset, järjestelmän valvonta ja tunkeutumistestaus.

- (c) Vastuutahon tulee huolehtia tietojen riittävästä varmuuskopioinnista.
- (d) Menettelyjen tulee kattaa seuraavat asiat: järjestelmän turvatoimenpiteet sekä tietojen varmuuskopiointi ja palauttamissuunnitelma, jotta varmistetaan, että tietojen luvaton käyttö ja tietojen häviäminen estetään. Kyseiset toimenpiteet tulee tarvittaessa testata säännöllisesti.

4.3.4 Validointi

- (a) Vastuutaho vastaa järjestelmän validoinnin tilasta koko sen elinkaaren ajan. Tietokoneistettujen järjestelmien validointitavan tulee perustua riskinarviointiin. Riskinarvioinnissa tulee ottaa huomioon järjestelmän aiottu käyttötarkoitus, järjestelmässä kerättävien/tuotettavien tietojen/tallenteiden sekä järjestelmässä ylläpidettävien ja säilytettävien tietojen/tallenteiden tarkoitus ja merkitys sekä järjestelmän mahdollisuus vaikuttaa tutkimukseen osallistujien hyvinvointiin, oikeuksiin ja turvallisuuteen ja tutkimustulosten luotettavuuteen.
- (b) Validoinnissa tulee osoittaa, että järjestelmä täyttää täydellisyydelle, tarkkuudelle ja luotettavuudelle asetetut vaatimukset ja että sen suorituskyky vastaa käyttötarkoitusta.
- (c) Järjestelmät tulee validoida asianmukaisesti ennen käyttöä. Myöhemmin järjestelmään tehdyt muutokset tulee validoida riskiperusteisesti. Validoinnissa tulee ottaa huomioon sekä aiemmin kerätyt tiedot että uudet tiedot muutoksenhallintamenettelyiden mukaisesti.
- (d) Määräaikaistarkistukset voivat olla riittäviä sen varmistamiseksi, että tietokoneistettut järjestelmät pysyvät validoituina koko järjestelmän elinkaaren ajan.
- (e) Sekä järjestelmän vakio toiminnallisuudet että tutkimussuunnitelma-kohtaiset konfiguraatiot ja mukautukset, mukaan lukien automaattiset tiedonsyötön tarkistukset ja laskelmat, tulee validoida. Myös järjestelmien väliset rajapinnat tulee määritellä ja validoida. Validoinnin laajuus voi vaihdella sen mukaan, onko kyse räätälöidystä järjestelmästä, konfiguroitavaksi suunnitellusta järjestelmästä vai järjestelmästä, johon ei tarvita muutoksia.
- (f) Validointimenettelyiden tulee kattaa (käytöstä poistamiseen asti) seuraavat asiat, jos sovellettavissa: järjestelmäsuunnittelu, järjestelmävaatimukset, toiminnallisuuden testaus, konfigurointi, julkaisu, asennus, käyttöönotto ja muutosten hallinta.
- (g) Vastuullisen osapuolen tulee varmistaa, että tietokoneistettut järjestelmät, mukaan lukien muiden osapuolten kehittämät järjestelmät, on validoitu

tarkoitukseensa sopiviksi tutkimuskäyttöä varten. Vastuullisen osapuolen tulee varmistaa, että validointidokumentaatiota ylläpidetään ja säilytetään asianmukaisesti.

- (h) Validoinnin tulee yleensä sisältää järjestelmää koskevien vaatimusten ja spesifikaatioiden määrittely ja testaaminen sekä niihin liittyvä dokumentaatio, jotta voidaan varmistaa, että järjestelmä soveltuu käyttötarkoitukseensa tutkimuksessa. Tämä koskee erityisesti kriittisiä toiminnallisuuksia, kuten satunnaistamista, annostelua, annosten muuttamista ja vähentämistä sekä päätetapahtumatietojen keräämistä.
- (i) Mahdolliset ratkaisemattomat asiat tulee perustella ja, jos tarpeen, niihin liittyviin tunnistettuihin riskeihin tulee puuttua vähentämisstrategioiden avulla ennen järjestelmän käyttöä ja/tai järjestelmän käytön jatkamisen aikana.

4.3.5 Järjestelmän vapautus

Tutkimuskohtaiset järjestelmät (mukaan lukien tutkimussuunnitelman muutoksista johtuvat päivitykset) tulee ottaa käyttöön, julkaista tai aktivoida yksittäisissä tutkimuspaikoissa vasta sen jälkeen, kun kaikki kyseistä tutkimuspaikkaa koskevat kliiniseen lääketutkimukseen tarvittavat hyväksynnät on saatu.

4.3.6 Järjestelmävikä

Käytössä tulee olla varomenettelyitä, joilla estetään tutkimukseen osallistujien turvallisuuden, tutkimuspäätösten tai tutkimustulosten kannalta merkityksellisten tietojen häviäminen tai ongelmat tietoihin pääsyssä.

4.3.7 Tekninen tuki

- (a) Käytössä tulee tarvittaessa olla mekanismeja (esim. tukipalvelu) tietokoneistettuihin järjestelmiin liittyvien (esim. käyttäjien esiin tuomien) ongelmien dokumentoimiseksi, arvioimiseksi ja hallitsemiseksi. Kumuloituvia/usein esiintyviä ongelmia tulee tarkastella säännöllisesti, jotta voidaan tunnistaa toistuvat ja/tai systeemiset ongelmat.
- (b) Viat ja ongelmat tulee ratkaista niiden kriittisyyden perusteella. Erittäin kriittiset ongelmat tulee ratkaista oikea-aikaisesti.

4.3.8 Käyttäjähallinta

- (a) Käyttöoikeuksien hallinta on olennainen osa kliinisissä lääketutkimuksissa käytettäviä tietokoneistettuja järjestelmiä. Sen avulla järjestelmiin pääsy voidaan

rajoittaa valtuutetuille käyttäjille ja tiedot voidaan jäljittää yksittäisiin henkilöihin. Tietoturvatöimien tulee olla sellaisia, että niillä saavutetaan suunniteltu turvallisuustaso.

- (b) Käytössä tulee olla menettelyitä, joilla varmistetaan, että käyttöoikeudet on asianmukaisesti annettu käyttäjän velvollisuuksien ja tehtävien, sokkoutusjärjestelyiden ja sen organisaation perusteella, johon käyttäjät kuuluvat. Käyttöoikeudet tulee poistaa, kun niitä ei enää tarvita. Käytössä tulee olla prosessi, jolla varmistetaan, että käyttäjien pääsyoikeudet ja heille annetut roolit ja käyttöoikeudet tarkastetaan tarvittaessa säännöllisesti.
- (c) Valtuutetut käyttäjät ja käyttöoikeudet tulee dokumentoida selkeästi, ja tietoja tulee ylläpitää ja säilyttää. Näiden tietojen tulee sisältää käyttäjän roolien ja käyttöoikeuksien mahdolliset päivitykset sekä käyttöluvan myöntämisaikakohta (esim. aikaleima).

Täydentävät liitteet

Täydentävä liite A. Tutkijan tietopaketti

A.1 Johdanto

Tutkijan tietopaketti (IB) on yhteenvedo tutkimusvalmistetta ja -valmisteita² koskevista kliinisistä ja ei-kliinisistä tiedoista, jotka ovat olennaisia tutkittaessa kyseisten valmisteiden vaikutuksia ihmisessä. Sen tarkoituksena on antaa tutkijalle ja muille tutkimukseen osallistuville tietoa, joka auttaa heitä ymmärtämään ja noudattamaan tutkimussuunnitelman yksityiskohtia, joita ovat mm. annos, annosväli, antotavat ja turvallisuuden seurannassa käytettävät menetelmät.

A.1.1 Tutkijan tietopaketin laatiminen

Yleensä toimeksiantaja vastaa siitä, että tutkijan tietopaketti pidetään ajan tasalla. Jos kyseessä on toimeksiantaja-tutkijan tutkimus, hänen tulee selvittää, onko tietopaketti saatavilla kyseisen valmisteen lisenssin/myyntiluvan haltijalta. Jos toimeksiantaja-tutkija toimittaa tutkimusvalmisteen, hänen tulee antaa tarvittavat tiedot tutkimusta suorittavalle henkilöstölle. Ajantasaiset tieteelliset tiedot, kuten olemassa olevat, hyväksytyt tuotetiedot (esim. valmisteyhteenvedo, pakkausseloste tai -merkintä), jos valvontaviranomaiset sen sallivat, voivat olla sopiva vaihtoehto edellyttäen, että ne sisältävät ajantasaiset, kattavat ja yksityiskohtaiset tiedot kaikista tutkimusvalmisteeseen liittyvistä seikoista, jotka voivat olla tärkeitä tutkijalle. Jos myyntiluvan saanutta lääkevalmistetta tutkitaan uutta käyttötarkoitusta (eli uutta käyttöaihetta) varten, kyseiselle uudelle käyttötarkoitukselle tulee laatia tutkijan tietopaketti, ellei ole perusteltua käyttää vain yhtä tutkijan tietopakettia. Tutkijan tietopaketti tulee tarkistaa vähintään kerran vuodessa ja päivittää aina tarvittaessa toimeksiantajan dokumentoitujen menettelytapojen mukaisesti. Päivityksiä voi olla tarpeen tehdä useammin riippuen tuotekehityksen vaiheesta ja tutkimuksessa havaituista uusista relevanteista tiedoista. Uudet tiedot voivat olla niin tärkeitä, että niistä on tarpeen tiedottaa tutkijoille ja mahdollisesti eettiselle toimikunnalle ja/tai valvontaviranomaisille ennen niiden sisällyttämistä päivitettyyn tutkijan tietopakettiin.

A.1.2 Turvallisuutta koskevat viitetiedot sekä riskien ja hyötyjen arviointi

Tutkijan tietopaketissa olevat turvallisuutta koskevat viitetiedot (RSI) ovat tärkeitä kliinisessä

² Tässä ohjeessa termillä ”tutkimusvalmiste” tarkoitetaan lääkkeitä, lääkevalmisteita, rokotteita ja biologisia valmisteita.

Luettavuuden parantamiseksi suomenkielisessä käännöksessä käytetään pääasiassa yksikkömuotoa ”tutkimusvalmiste”. Tämä ei kuitenkaan rajoita termin soveltamista ainoastaan yhteen tutkimusvalmisteeseen, vaan termi on asiayhteyden mukaan ymmärrettävä myös monikollisessa merkityksessä.

lääketutkimuksessa ilmenneiden epäiltyjen odottamattomien vakavien haittavaikutusten (SUSAR) nopeutettua raportointia varten. Turvallisuutta koskevissa viitetiedoissa tulee olla luettelo haittavaikutuksista, mukaan lukien tiedot niiden esiintymistiheydestä ja luonteesta. Tätä luetteloa tulee käyttää määriteltäessä epäillyn vakavan haittavaikutuksen odotettavuutta ja myöhemmin sitä, onko raportointia nopeutettava lainsäädännön vaatimusten mukaisesti (ks. kappaleen 3.13.2 alakohta c).

Tutkijan tietopaketti tarjoaa myös tietoa tutkimukseen osallistujan hoidon tueksi kliinisen lääketutkimuksen aikana. Tutkijan tietopaketin tiedot tulee esittää tiiviissä, yksinkertaisessa, puolueettomassa, tasapainoisessa ja muussa kuin myynninedistämiseen tähtäävässä muodossa, jotta kliinikko tai mahdollinen tutkija ymmärtää ne ja voi tehdä harhattoman riskien ja hyötyjen arvioinnin ehdotetun kliinisen lääketutkimuksen soveltuvuudesta. Tästä syystä lääketieteellisesti pätevän henkilön tulee osallistua tutkijan tietopaketin laatimiseen, mutta kuvatut tiedot tuottaneiden asiantuntijoiden tulee hyväksyä tutkijan tietopaketin sisältö.

A.2 Yleiset seikat

Tässä kuvataan ne tiedot, jotka tutkijan tietopaketin tulee vähintään sisältää. On odotettavissa, että saatavilla olevien tietojen ominaisuudet ja laajuus vaihtelevat tutkimusvalmisteen kehitysvaiheen mukaisesti.

Tutkijan tietopaketin tulee sisältää:

A.2.1 Kansilehti

Kansilehdeltä tulee käydä ilmi toimeksiantajan nimi, kaikki tutkimusvalmisteet yksilöityinä (ts. tutkimusnumero, kemiallinen tai hyväksytty geneerinen nimi sekä kauppanimi tai -nimet, mikäli laki sallii ja toimeksiantaja haluaa sen/ne ilmoittaa) ja julkaisupäivä. On suositeltavaa ilmoittaa myös version numero, korvattavan version numero ja päivä sekä versioon sisällytettävien tietojen viimeinen keräyspäivämäärä. Tutkijan tietopaketissa voi tarvittaessa olla mukana allekirjoitussivu.

A.2.2 Tietojen salassapito

Toimeksiantaja voi halutessaan liittää tutkijan tietopakettiin luottamuksellisuuslausekkeen, jossa tutkijoita/vastaanottajia kehoitetaan pitämään tutkijan tietopakettia luottamuksellisena asiakirjana, joka on tarkoitettu yksinomaan tutkijan/tutkimuslaitoksen, tutkimusta suorittavan henkilöstön, valvontaviranomaisten ja eettisen toimikunnan tiedoksi ja käyttöön.

A.3 Tutkijan tietopaketin sisältö

Tutkijan tietopaketissa tulee olla seuraavat kappaleet, joiden loppuun lisätään mahdolliset kirjallisuusviitteet (julkaisut tai raportit):

A.3.1 Sisällysluettelo

A.3.2 Yhteenveto

Lyhyt yhteenveto (joka ei saisi olla yli kahden sivun pituinen), jossa mainitaan ne käytettävissä olevat tärkeät fysikaaliset, kemialliset, farmaseuttiset, farmakologiset, toksikologiset, farmakokineettiset, metaboliset ja kliiniset tiedot, jotka ovat olennaisia tutkimusvalmisteen kliinisen kehitysvaiheen kannalta.

A.3.3 Johdanto

Lyhyt johdanto, jossa mainitaan kunkin tutkimusvalmisteen kemiallinen nimi (ja geneerinen nimi sekä mahdolliset hyväksytyt kauppanimet), kaikki vaikuttavat aineet, farmakologinen luokka ja odotettavissa oleva asema tässä luokassa (esim. hyödyt), tutkimusvalmisteilla suoritettavan tutkimuksen perustelut ja valmisteiden ennakoitunut profylaktiset, terapeutiset tai diagnostiset käyttöaiheet. Johdannossa tulee lisäksi mainita tutkimusvalmisteen arvioinnissa käytettävä yleinen lähestymistapa.

A.3.4 Fysikaaliset, kemialliset ja farmaseuttiset ominaisuudet ja formulaatio

Tutkimusvalmisteen ainesosa(t) (mukaan luettuna kemiallinen kaava ja/tai rakennekaava) tulee kuvata sekä antaa lyhyt yhteenveto valmisteen tärkeimmistä fysikaalisista, kemiallisista ja farmaseuttisista ominaisuuksista.

Jotta tutkimuksen aikana voitaisiin ryhtyä tarvittaviin turvatoimiin, tulee kuvata ja tarvittaessa (jos kliinisesti tarkoituksenmukaista) perustella käytettävä formulaatio, mukaan lukien apuaineet. Myös lääkemuotojen varastointi- ja käsittelyohjeet tulee kertoa.

Kaikki rakenteelliset samankaltaisuudet muiden tunnettujen yhdisteiden kanssa tulee mainita.

A.3.5 Ei-kliiniset tutkimukset

Johdanto

Kaikkien olennaisten ei-kliinisten farmakologiaa, toksikologiaa, farmakokinetiikkaa ja tutkimusvalmisteen metaboliaa koskevien tutkimusten tulokset tulee esittää tiivistelmänä. Siinä tulee mainita käytetyt menetelmät ja tulokset sekä käsitellä havaintojen merkitystä tutkittavalle valmisteelle ja mahdollisille epäsuotuisille ja tahattomille vaikutuksille ihmisissä.

Seuraavat tiedot tulee tarvittaessa antaa, jos ne ovat tiedossa tai saatavilla:

- Kokeissa käytetyt (eläin)lajit
- Kunkin ryhmän eläinten lukumäärä ja sukupuoli
- Annosyksikkö (esim. milligramma/kilogramma, mg/kg)
- Annosväli
- Antoreitti
- Annostelun kesto
- Tiedot aineen systeemisestä jakautumisesta
- Seurannan kesto altistuksen jälkeen
- Tulokset, mukaan luettuna seuraavat seikat:
 - farmakologisten tai toksisten vaikutusten luonne ja tiheys
 - farmakologisten tai toksisten vaikutusten vakavuus tai voimakkuus
 - vaikutusten alkamisen viive
 - vaikutusten palautuvuus
 - vaikutusten kesto
 - annosvaste

Taulukkomuotoa tai luetteloita tulee käyttää esityksen selkeyttämiseksi aina, kun se on mahdollista.

Seuraavissa kappaleissa tulee käsitellä tutkimuksista saatuja tärkeimpiä tuloksia kuten havaittujen vaikutusten annosvastetta, merkitystä ihmisille ja kaikkia ihmisillä tutkittavia näkökohtia. Tarvittaessa havaintoja vaikuttavista ja ei-toksisista annoksista tulee verrata saman lajin eläimissä (eli tulee tarkastella terapeutista indeksia). Näiden tietojen merkitystä tulee arvioida ihmiselle suunnitellun annoksen kannalta. Vertailut tulee mieluummin tehdä veri- tai kudospitoisuuksien tai vastaavan ihmiselle suunnitellun annoksen perusteella kuin painon mg/kg-pohjalta, aina kun se on mahdollista.

(a) Ei-kliininen farmakologia

Tietopakedin tulee sisältää yhteenveto tutkimusvalmisteen farmakologisista ominaisuuksista ja tarvittaessa valmisteen merkittävistä eläimillä tutkituista metaboliiteista. Yhteenvedossa tulee mainita tutkimukset, joissa arvioidaan mahdollista terapeutista vaikutusta (esim. tehokkuusmallit, reseptoreihin sitoutuminen ja spesifisyys) samoin kuin tutkimukset, joissa arvioidaan turvallisuutta (esim. erityisesti tutkimukset, joissa arvioidaan muita

farmakologisia vaikutuksia kuin haluttuja terapeuttisia vaikutuksia).

(b) Farmakokinetiikka ja valmisteiden metabolia eläimissä

Tutkimusvalmisteen farmakokinetiikasta ja metaboliasta kaikissa tutkituissa (eläin)lajeissa tulee tehdä lyhyt yhteenveto. Havaintojen kuvauksessa tulee käsitellä tutkimusvalmisteen ja sen metaboliittien imeytymistä, paikallista ja systeemistä biologista hyötyosuutta ja niiden suhdetta farmakologisiin ja toksikologisiin havaintoihin tutkituissa eläinlajeissa.

(c) Toksikologia

Yhteenveto eri eläinlajeilla tehdyistä relevanteista tutkimuksista ja niissä havaituista toksikologisista vaikutuksista seuraavien otsikoiden alla:

- kerta-annoksen toksisuus
- toistuvan annoksen toksisuus
- genotoksisuus
- karsinogeenisyys
- lisääntymis- ja kehitystoksisuus
- paikallinen siedettävyys
- muut toksisuustutkimukset

A.3.6 Vaikutukset ihmisissä

Johdanto

Mukaan tulee liittää perusteellinen selostus tutkimusvalmisteen tunnetuista vaikutuksista ihmisissä, mukaan luettuna tiedot farmakokinetiikasta, metaboliasta, farmakodynamiikasta, annosvasteesta, turvallisuudesta, tehokkuudesta ja muista farmakologisista vaikutuksista. Mikäli mahdollista, mukaan on liitettävä yhteenveto kaikista valmistuneista ja sellaisista meneillään olevista kliinisistä lääketutkimuksista, joista on saatavilla väliaikaisia, mahdollisesti turvallisuusarviointiin vaikuttavia tuloksia. Tietopakettiin tulee sisällyttää myös tiedot tutkimusvalmisteen käyttöä koskevista tuloksista, joita on saatu muista kuin kliinisistä lääketutkimuksista, esimerkiksi markkinoilla olevien valmisteiden käyttökokemuksista.

(a) Farmakokinetiikka ja valmisteiden metabolia ihmisissä

Tietopaketissa tulee esittää yhteenveto tutkimusvalmisteiden farmakokinetiikasta, mukaan luettuna seuraavat tiedot, mikäli ne ovat saatavilla:

- Farmakokinetiikka (mukaan luettuna metabolia, jos saatavilla, imeytyminen, sitoutuminen plasman proteiineihin, jakautuminen ja

eliminaatio)

- Tutkimusvalmisteen biologinen hyötyosuus (absoluuttinen, mikäli mahdollista, ja/tai suhteellinen) käyttäen vertailuannostelumuotoa
- Tutkitun populaation alaryhmät (esim. sukupuoli, ikä ja elimen toimintahäiriö)
- Yhteisvaikutukset (esim. valmisteiden väliset yhteisvaikutukset ja ruoan vaikutukset)
- Muut farmakokineettiset tiedot (esim. kliinisten lääketutkimusten puitteissa tehtyjen väestöalaryhmien analyysitulokset).

(b) Turvallisuus ja tehokkuus

Tietopaketissa tulee esittää yhteenveto tutkimusvalmisteen (ja sen mahdollisten metaboliittien) turvallisuutta, farmakodynamiikkaa, tehokkuutta ja annosvastetta koskevista tiedoista, jotka on saatu aikaisemmista ihmisillä (terveillä vapaaehtoisilla ja/tai potilailla) tehdyistä tutkimuksista. Näiden tietojen merkitystä tulee käsitellä. Jos useampia kliinisiä lääketutkimuksia on valmistunut, näiden turvallisuus- ja tehokkuustiedon esittäminen yhteenvetona käyttöaiheittain eri alaryhmissä voi selkeyttää esitystapaa. Taulukkoyhteenvedot kaikissa kliinisissä lääketutkimuksissa (mukaan lukien tutkimukset kaikilla tutkittavilla käyttöaiheilla) havaituista lääkkeiden haittavaikutuksista ovat suositeltavia. Merkittävät erot lääkkeen haittavaikutusten esiintymismalleissa/esiintyvyydessä eri käyttöaiheilla tai alaryhmissä on käsiteltävä.

Tutkijan tietopaketissa tulee olla selostus aikaisempien kokemusten perusteella odotettavissa olevista tutkimusvalmisteen ja muiden samantapaisten valmisteiden haittavaikutuksista. Myös tutkimuksessa käytettävän valmisteen käyttöön liittyvistä varotoimenpiteistä tai lisäseurannasta tulee antaa ohjeistus.

(c) Käyttökokemus

Tutkijan tietopaketissa tulee mainita ne maat, joissa tutkimusvalmiste on tuotu markkinoille tai saanut myyntiluvan. Markkinoilla olevan valmisteen käytöstä saaduista merkittävistä tiedoista tulisi tehdä yhteenveto (esim. formulaatiot, annokset, antoreitit ja haittavaikutukset). Tutkijan tietopaketissa tulee myös mainita kaikki ne maat, joissa tutkimusvalmistetta ei ole hyväksytty/rekisteröity tai joissa sen myyntilupa on peruttu tai peruutettu.

A.3.7 Yhteenveto tiedoista ja ohjeista

Tässä kappaleessa tulee olla yleisluontoinen selostus ei-kliinisistä ja kliinisistä tiedoista.

Lisäksi, mikäli mahdollista, siinä tulee olla yhteenveto tutkimusvalmisteen eri ominaisuuksia koskevista tiedoista, jotka on saatu eri lähteistä. Näin tutkija saa mahdollisimman informatiivisen käsityksen käytettävissä olevista tiedoista ja arvion niiden merkityksestä tuleville kliinisille lääketutkimuksille.

Mikäli aiheellista, samantapaisista valmisteista julkaistuja raportteja tulee käsitellä. Tämä voi auttaa tutkijaa ennakoimaan kliinisissä lääketutkimuksissa ilmeneviä vakavia haittavaikutuksia tai muita ongelmia.

Tämän kappaleen ensisijaisena tarkoituksena on antaa tutkijalle selkeä käsitys mahdollisista riskeistä ja haittavaikutuksista sekä kliinisessä lääketutkimuksessa mahdollisesti tarvittavista erityisistä testeistä, huomioista ja varotoimista. Annetun tiedon tulee perustua tutkimusvalmisteesta saatavissa oleviin fysikaalisiin, kemiallisiin, farmaseuttisiin, farmakologisiin, toksikologisiin ja kliinisiin tietoihin. Tutkijaa tulee myös opastaa tunnistamaan ja hoitamaan mahdollisen yliannostuksen vaikutuksia ja haittavaikutuksia aikaisempien kliinisten ja ei-kliinisten kokemusten ja tutkimusvalmisteen farmakologisten ominaisuuksien perusteella.

Täydentävä liite B. Kliinisen lääketutkimuksen tutkimussuunnitelma ja tutkimussuunnitelman muutokset

Kliiniset lääketutkimukset tulee kuvata selkeässä, tiiviissä, tieteellisesti perustellussa ja toiminnallisesti toteuttamiskelpoisessa tutkimussuunnitelmassa. Tutkimussuunnitelma tulee suunnitella siten, että tarpeettomat monimutkaisuudet minimoidaan ja tutkimukseen osallistujien oikeuksiin, turvallisuuteen ja hyvinvointiin sekä tietojen luotettavuuteen kohdistuvat tärkeät riskit poistetaan tai niitä lievennetään.

Tutkimussuunnitelman laatimisessa tulee hyödyntää asianomaisten sidosryhmien panosta, jos se on mahdollista. Joustavuuden sisällyttäminen tutkimussuunnitelmaan esimerkiksi lisäämällä hyväksyttävät vaihteluvälit määrättyjä tutkimussuunnitelman vaatimuksia varten voi vähentää poikkeamien määrää tai joissain tapauksissa tarvetta muuttaa tutkimussuunnitelmaa. Tällainen joustavuus tai mukautuvuus ei saisi vaikuttaa haitallisesti tutkimukseen osallistujien turvallisuuteen tai tutkimuksen tieteelliseen pätevytyteen. Katso lisätietoja seuraavista ohjeista: ICH E8(R1) General Considerations for Clinical Studies, ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials ja ICH E9(R1) Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the Guideline on Statistical Principles for Clinical Trials.

Tutkimussuunnitelman tulee yleensä sisältää seuraavat aiheet, jotka voivat vaihdella tutkimusasetelmasta riippuen. Tutkijan tutkimuspaikkakohtaiset tiedot voidaan antaa erillisillä tutkimussuunnitelman sivuilla tai erillisessä sopimuksessa, ja jotkin jäljempänä luetelluista tiedoista voivat sisältyä muihin tutkimussuunnitelmaan liittyviin asiakirjoihin, kuten tutkijan tietopakettiin.

B.1 Yleiset tiedot

- B.1.1 Tutkimussuunnitelman otsikko, yksilöllinen tunnistenumero ja päivämäärä. Myös tutkimussuunnitelman muutoksissa tulee olla muutoksen numero ja päivämäärä.
- B.1.2 Toimeksiantajan nimi ja osoite.
- B.1.3 Niiden henkilöiden nimet ja asema, joilla on oikeus allekirjoittaa tutkimussuunnitelma ja sen muutokset toimeksiantajan puolesta.

B.2 Taustatiedot

- B.2.1 Tutkimusvalmisteen nimi ja kuvaus.
- B.2.2 Yhteenveto sellaisista ei-kliinisissä tutkimuksissa tehdyistä havainnoista, joilla voi olla kliinistä merkitystä ja kliinisissä lääketutkimuksissa tehdyistä tutkimuksen kannalta merkityksellisistä havainnoista.

- B.2.3 Yhteenveto tiedetyistä ja mahdollisista riskeistä ja hyödyistä, joita tutkimukseen osallistuville voi aiheutua.
- B.2.4 Lääkkeen antoreitin, annostelun, annosteluohjelman ja hoitojaksojen kuvaukset ja perustelut.
- B.2.5 Vakuutus siitä, että tutkimus toteutetaan noudattaen tutkimussuunnitelmaa, hyvää kliinistä tutkimustapaa ja lainsäädännön vaatimuksia.
- B.2.6 Tutkittavan populaation kuvaus.
- B.2.7 Viittaukset kirjallisuuteen ja tietoihin, joilla on merkitystä tutkimuksen kannalta ja jotka tarjoavat taustatietoa tutkimukselle.

B.3 Tutkimuksen tavoitteet ja tarkoitus

Selkeä kuvaus tutkimuksen tavoitteista ja tarkoituksesta. Tiedot estimandeista, jos ne on määritetty [ks. ICH E9(R1)].

B.4 Tutkimusasetelma

Tutkimuksen tieteellinen eheys ja tutkimuksesta saatavien tietojen luotettavuus riippuvat olennaisesti tutkimusasetelmasta. Tutkimusasetelman kuvauksesta tulee käydä ilmi

- B.4.1 Nimenomainen lausunto tutkimuksen ensisijaisista ja mahdollisista toissijaisista vastemuuttujista.
- B.4.2 Kuvaus toteutettavan tutkimuksen tyypistä/tutkimusasetelmasta (esim. kaksoissokkomenettely, lumevertailu, rinnakkaisryhmätutkimus, mukautuva suunnittelu, alusta-/sateenvarjo-/koritutkimukset, tutkimukset, joissa on hajautettuja elementtejä) ja kaavio tutkimusasetelmasta, menettelytavoista ja vaiheista.
- B.4.3 Kuvaus toimenpiteistä, joilla tutkimusharha minimoidaan/vältetään, muun muassa:
 - (a) satunnaistaminen
 - (b) sokkoutus
- B.4.4 Kuvaus tutkimusvalmisteista ja tutkimusvalmisteiden annostelusta ja annosteluohjelmasta, mukaan lukien kuvaus annostelumuodosta, pakkauksesta ja pakkausmerkinnästä.
- B.4.5 Valmisteleminen (esim. liuottaminen) ja anto-ohjeet soveltuvin osin, paitsi jos ne on kuvattu muualla.
- B.4.6 Kuvaus tapahtumien aikataulusta (esim. tutkimuskäynnit, interventiot ja arvioinnit).
- B.4.7 Tutkimukseen osallistujan osallistumisen arvioitu kesto ja kuvaus kaikkien

tutkimusjaksojen järjestyksestä ja kestosta mukaan luettuna mahdolliset seurantajaksot.

- B.4.8 Kuvaus yksittäisten tutkimukseen osallistujien, tutkimuksen osan tai koko tutkimuksen ”keskeyttämissäännöistä” tai ”lopettamisperiaatteista” ja ”annoksen mukauttamisesta” tai ”annoksen keskeyttämisestä”.
- B.4.9 Tutkimusvalmisteiden, myös mahdollisten lumelääkkeiden ja vertailuvalmisteiden kulutusseuranta.
- B.4.10 Hoitojen satunnaistamiskoodien ja koodien avaamismenettelyjen ylläpitäminen.

B.5 Tutkimukseen osallistujien valinta

- B.5.1 Tutkimukseen osallistujien valintaperusteet.
- B.5.2 Tutkimukseen osallistujien poissulkuperusteet.
- B.5.3 Tutkimukseen osallistujien seulontatavat ja tarvittaessa esiseulonnan kuvaus.

B.6 Tutkimusinterventioiden keskeyttäminen ja tutkimukseen osallistujan vetäytyminen tutkimuksesta

Tutkija voi päättää keskeyttää tutkimukseen osallistujan osallistumisen tutkimukseen. Myös tutkimukseen osallistuja voi päättää vetäytyä tutkimuksesta tai lopettaa tutkimusvalmisteen käytön (ks. kappaleen 2.8.10 alakohta l, kappaleen 2.8.10 alakohta m ja kappale 2.9.1).

Tutkimussuunnitelmassa tulee määrittää:

- (a) milloin ja miten tutkimukseen osallistujat voivat keskeyttää tutkimuksen/tutkimusvalmisteen käytön;
- (b) poisvetäytyneistä/keskeyttäneistä tutkimukseen osallistujista kerättävien tietojen tyyppi ja ajoitus, mukaan lukien prosessi, jolla tietoja käsitellään, lainsäädännön vaatimusten mukaisesti;
- (c) korvataanko tutkimukseen osallistujat ja miten heidät korvataan;
- (d) niiden tutkimukseen osallistujien seuranta, jotka ovat lopettaneet tutkimusvalmisteen käytön.

B.7 Tutkimukseen osallistujille annettava hoito ja interventiot

- B.7.1 Tutkimukseen osallistujille annettavat hoidot, kuten kaikkien valmisteiden nimet, annokset, antoreitit, annosteluaikataulut, kriteerit annostelun muutoksille, antotapa ja hoitotaksot, mukaan luettuna seurantajaksot kaikilla tutkimusvalmisteilla/ kaikissa hoitoryhmissä/tutkimushaaroissa.

B.7.2 Sallittu ja kielletty lääkitys/hoito (mukaan luettuna samanaikainen lääkitys ja tutkimussuunnitelman mukaisesti otettava lääke/hätälääke) ennen tutkimusta ja/tai tutkimuksen aikana.

B.7.3 Strategiat, joilla seurataan tutkimukseen osallistujan sitoutumista hoitoon.

B.8 Tehokkuuden arviointi

B.8.1 Tehokkuusparametrien määrittely tarvittaessa.

B.8.2 Tehokkuusparametrien arvioinnin, kirjaamisen ja analysoinnin menetelmät ja ajoitus. Mikäli tutkimukseen liittyviä komiteoita (esim. riippumatonta tietojenseurantatoimikuntaa (IDMC)/arviointitoimikuntaa) käytetään tehokkuustietojen arviointiin, komiteoiden menettelyt, ajoitus ja toimet tulee kuvata tutkimussuunnitelmassa tai erillisessä asiakirjassa.

B.9 Turvallisuuden arviointi

B.9.1 Turvallisuusparametrien määrittely.

B.9.2 Turvallisuusparametrien kirjaamisen ja arvioimisen menetelmät, laajuus ja ajoitus. Mikäli tutkimukseen liittyviä komiteoita (esim. riippumatonta tietojenseurantatoimikuntaa (IDMC)) käytetään turvallisuustietojen arviointiin, menettelyt, ajoitus ja toimet tulee kuvata tutkimussuunnitelmassa tai erillisessä asiakirjassa.

B.9.3 Menettelyt haattatapahtumien raporttien hankkimiseksi sekä haattatapahtumia kirjaamiseksi ja raporttoimiseksi.

B.9.4 Tutkimukseen osallistujien jatkoseurannan tyyppi ja kesto haattatapahtumien ja muiden tapahtumien, kuten raskauden, jälkeen.

B.10 Tilastolliset näkökohdat

B.10.1 Kuvaus käytettävistä tilastollisista menetelmistä, mukaan lukien mahdollisesti suunniteltujen välianalyysien ajoitus ja tarkoitus sekä tilastolliset kriteerit tutkimuksen lopettamiseksi.

B.10.2 Mukaan otettavaksi aiottujen tutkimukseen osallistujien määrä ja otoskoon valintaperusteet, mukaan lukien tutkimuksen tilastollista voimaa koskevat pohdinnat tai laskelmat ja kliininen merkitys.

B.10.3 Käytettävä merkitsevyystaso tai onnistumisen kynnys posterioritodennäköisyydellä bayesilaisessa mallissa.

B.10.4 Suunniteltuihin analyyseihin mukaan otettavien tutkimukseen osallistujien

valinta, kuvaus käytettävistä tilastollisista menetelmistä ja menettelyistä ”*intercurrent events*” -tapahtumien käsittelemiseksi (eli tutkimushoidon aloittamisen jälkeen ilmenevien tapahtumien, jotka vaikuttavat kliinisen tutkimuskysymyksen kannalta olennaisiin mittauksiin, niiden tulkintaan tai olemassaoloon) sekä menettelyistä, joiden mukaisesti otetaan huomioon puuttuvat, käyttämättömät ja virheelliset tiedot. Ne tulee sovittaa yhteen tavoite-estimandien kanssa, jos ne on määritetty [ks. ICH E9(R1)].

- B.10.5 Maininta siitä, että kaikki poikkeamat tilastointisuunnitelmasta selostetaan ja perustellaan kliinisen lääketutkimuksen loppuraportissa.

B.11 Suora pääsy lähdetallenteisiin

Toimeksiantajan tulee varmistaa, että tutkimussuunnitelmassa tai muussa dokumentoidussa sopimuksessa täsmennetään, että tutkija/tutkimuslaitos/palveluntarjoaja sallii tutkimukseen liittyvän monitoroinnin, auditoinnit, viranomaistarkastukset ja lainsäädännön vaatimusten mukaisesti eettisen toimikunnan suorittaman arvioinnin tarjoamalla suoran pääsyn lähdetallenteisiin.

B.12 Laadunvalvonta ja laadunvarmistus

- B.12.1 Kuvaus tunnistetuista kriittisistä laatutekijöistä, niihin liittyvistä riskeistä ja riskien vähentämisstrategioista tutkimuksessa, ellei niitä ole dokumentoitu muualla.
- B.12.2 Yhteenvedo monitorointimenetelmistä, jotka ovat osa kliinisen lääketutkimuksen laadunvalvontaprosessia.
- B.12.3 Kuvaus tutkimussuunnitelman tai hyvän kliinisen tutkimustavan vaatimusten laiminlyöntien käsittelemisestä.

B.13 Etiikka

Tutkimukseen liittyvien eettisten kysymysten kuvaus.

B.14 Tietojen käsittely ja tutkimukseen liittyvien tallenteiden ylläpito

- B.14.1 Kerättävien tietojen ja tietojenkeruumenetelmän määrittely. Lisätietoja näistä voidaan esittää muissa kliinisen lääketutkimuksen asiakirjoissa.
- B.14.2 Suoraan tiedonkeruutyökaluihin kirjattavien ja lähdetallenteina pidettävien tietojen tunnistaminen, kun tiedoista ei ole aiempaa kirjallista tai sähköistä tallennetta.
- B.14.3 Lausunto siitä, että tallenteita tulee säilyttää lainsäädännön vaatimusten

mukaisesti.

B.15 Rahoitus ja vakuutus

Rahoitus ja vakuutus, ellei niitä määritellä erillisessä sopimuksessa.

B.16 Julkaisukäytännöt

Julkaisukäytännöt, ellei niitä määritellä erillisessä sopimuksessa.

Täydentävä liite C. Oleelliset tallenteet kliinisen lääketutkimuksen toteuttamista varten

C.1 Johdanto

- C.1.1 Ennen kliinisen lääketutkimuksen toteuttamista ja sen toteuttamisen aikana syntyy paljon tallenteita. Näiden tutkimuksen yhteydessä tuotettujen ja ylläpidettyjen tallenteiden laajuus ja luonne riippuvat tutkimusasetelmasta, tutkimuksen toteutuksesta, riskiperusteisten lähestymistapojen soveltamisesta sekä kyseisten tallenteiden tärkeydestä ja merkityksestä tutkimukselle.
- C.1.2 Tallenteiden oleellisuuden määrittäminen perustuu tämän liitteen ohjeisiin.
- C.1.3 Oleelliset tallenteet mahdollistavat ja tukevat tutkimuksen toteuttamisen arviointia, kun arvioidaan tutkijan ja toimeksiantajan hyvän kliinisen tutkimustavan ja lainsäädännön vaatimuksien noudattamista sekä tuotettujen tulosten luotettavuutta. Oleellisia tallenteita käytetään osana tutkijan ja toimeksiantajan valvontaa (mukaan lukien monitorointi). Näitä tallenteita käytetään toimeksiantajan riippumattomassa auditoinnissa ja valvontaviranomaisten tekemien tarkastusten aikana tutkimuksen toteuttamisen ja tutkimustulosten luotettavuuden arvioimiseksi. Myös eettinen toimikunta voi tarkastaa tietyt oleelliset tallenteet lainsäädännön vaatimusten mukaisesti. Tutkijalla/tutkimuslaitoksella tulee olla pääsy tutkijan/tutkimuslaitoksen tuottamiin oleellisiin tallenteisiin ja kyky ylläpitää niitä ennen tutkimuksen toteuttamista ja tutkimuksen toteuttamisen aikana ja säilyttää niitä lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.

C.2 Oleellisten tallenteiden hallinta

- C.2.1 Tallenteiden tulee olla yksilöitävissä ja versiohallittuja, kun se on tarkoituksenmukaista. Niissä tulee soveltuvin osin olla tiedot tekijöistä, tarkistajista ja hyväksyjistä sekä tarvittaessa päiväys ja allekirjoitus (sähköinen tai fyysinen).
- C.2.2 Kun toimeksiantaja tai tutkija/tutkimuslaitos on siirtänyt tai delegoinut toimia palveluntarjoajille, tulee tehdä järjestelyt oleellisiin tallenteisiin pääsyä ja niiden hallintaa varten koko tutkimuksen ajaksi sekä niiden säilyttämiseksi tutkimuksen päättymisen jälkeen.
- C.2.3 Näitä oleellisia tallenteita tulee ylläpitää tai niihin tulee viitata toimeksiantajan ja tutkijan/tutkimuslaitoksen pitämässä tietokannoissa/tallennuspaikoissa kummankin omien tallenteiden osalta. Näitä tallennuspaikkoja voidaan kutsua tutkimuksen kantatiedostoksi (Trial Master File, TMF). Tutkijan/tutkimuslaitoksen pitämää tietokantaa/tallennuspaikkaa voidaan kutsua myös tutkijan kantatiedostoksi (Investigator site file, ISF).

- C.2.4 Toimeksiantajan ja tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee pitää luetteloa siitä, missä oleelliset tallenteet sijaitsevat, mukaan lukien lähdetallenteet. Tutkimuksen aikana ja arkistointiin käytettävien säilytysjärjestelmien tulee käytettävästä tallennusvälineestä riippumatta mahdollistaa tutkimusasiakirjojen asianmukainen tunnistaminen, versiohistorian ylläpito, haku ja avaaminen.
- C.2.5 Toimeksiantajan ja tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee varmistaa, että oleelliset tallenteet kerätään ja arkistoidaan oikea-aikaisesti, mikä voi auttaa merkittävästi tutkimuksen onnistuneessa hallinnassa. Joidenkin oleellisten tallenteiden tulee yleensä olla käytössä ennen tutkimuksen aloittamista, ja niitä voidaan päivittää myöhemmin tutkimuksen aikana.
- C.2.6 Toimeksiantajan ja tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee säilyttää oleelliset tallenteet siten, että ne pysyvät täydellisinä, luettavissa ja helposti saatavilla sekä suoraan saatavilla valvontaviranomaisten, monitoroijien ja audittoijien pyynnöstä. Oleellisiin tallenteisiin tehtyjen muutosten tulee olla jäljitettävissä.
- C.2.7 Toimeksiantajan ja tutkijan/tutkimuslaitoksen on varmistettava, että heidän vastuunsa täyttämiseen tarvittavat oleelliset tallenteet säilytetään. Alkuperäiset tallenteet tulee yleensä säilyttää sen vastuullisen osapuolen toimesta, joka on ne tuottanut.
- C.2.8 Jotta toimeksiantaja ja tutkija/tutkimuslaitos voivat täyttää velvollisuutensa tutkimuksen toteuttamisessa, he voivat tarvita pääsyn toistensa oleellisiin tallenteisiin tai niiden kopioihin ennen tutkimusta ja sen aikana. Tutkimuksen päätyttyä kummankin osapuolen tulee säilyttää omat oleelliset tallenteensa (ks. kappale 2.12.11 ja 3.16.3(a)). Tallenteen sijainti voi vaihdella tutkimuksen aikana tallenteen luonteen mukaan. Tutkija voi esimerkiksi päästä toimeksiantajan oleellisiin tallenteisiin, kuten epäiltyjä odottamattomia vakavia haittavaikutuksia (SUSAR) koskeviin raportteihin, toimeksiantajan tarjoaman portaalin kautta. Tutkimuksen päättyessä tutkijan/tutkimuslaitoksen tulee säilyttää nämä oleelliset tallenteet.
- C.2.9 Jos alkuperäisen oleellisen tallenteen korvaamiseen käytetään pysyvästi kopiota, tulee tämän täyttää varmennettuja kopioita koskevat vaatimukset.
- C.2.10 Joitakin tallenteita ylläpitää ja säilyttää tyypillisesti vain toimeksiantaja (esim. ne tallenteet, jotka liittyvät ainoastaan toimeksiantajan toimintoihin, kuten tietojen analysointiin) tai vain tutkija/tutkimuslaitos (esim. ne tallenteet, jotka sisältävät luottamuksellisia tietoja tutkimukseen osallistujista). Joitakin tallenteita voi säilyttää toimeksiantaja ja/tai tutkija/tutkimuslaitos.
- C.2.11 Tallenteiden jakamista on harkittava huolellisesti silloin, kun niihin liittyy

sokkoutusta koskevia näkökohtia tai kun tallenteisiin sovelletaan tietosuojalainsäädäntöä. Oleellisten tallenteiden jakaminen palveluntarjoajien kanssa, ks. kappale C.2.2.

- C.2.12 Tietyt oleelliset tallenteet eivät välttämättä ole tutkimuskohtaisia, vaan ne voivat liittyä tutkimusvalmistamiseen, tiloihin tai prosesseihin ja järjestelmiin, mukaan lukien tietokoneistetut järjestelmät, joita käytetään useiden tutkimusten toteuttamisessa. Tällaisia tallenteita voidaan säilyttää tutkimuskohtaisten tietokantojen/tallennuspaikkojen ulkopuolella (esim. tutkijan tietopaketti, palveluiden puitesopimukset, toimintaohjeet, validointitiedot).

C.3 Tutkimuksen tallenteiden oleellisuus

- C.3.1 Sen arvioimisessa, onko tallenne oleellinen ja tuleeko sitä säilyttää, tulee ottaa huomioon jäljempänä luetellut kriteerit. Vaikka tällainen arviointi onkin tärkeää, sen dokumentoimista ei vaadita. Tietokannan/tallennuspaikan sisältöluetteloa voidaan käyttää määrittämään oleelliset tallenteet ennakoivasti. Oleellinen tallenne:
- (a) on asiakirja, joka lähetetään valvontaviranomaiselle tai eettiselle toimikunnalle tai jonka valvontaviranomainen tai eettinen toimikunta myöntää, mukaan lukien asiaan liittyvä kirjeenvaihto ja asiakirjat, joissa dokumentoidaan viranomaispäätökset tai hyväksynyt/puoltavat lausunnot;
 - (b) on tutkimuskohtainen menettely tai suunnitelma;
 - (c) on merkityksellistä kirjeenvaihtoa tai kokousten dokumentointia liittyen tärkeisiin keskusteluihin ja/tai tutkimukseen liittyviin päätöksiin, jotka on tehty tutkimuksen toteuttamisesta ja käytettävistä prosesseista;
 - (d) dokumentoi merkityksellisten tutkimusmenettelyiden toteuttamisen (esim. tietokannan lukituksen tarkistuslista, joka on tuotettu tiedonhallinnan vakioitujen toimintaohjeiden mukaisesti);
 - (e) dokumentoi osapuolten väliset järjestelyt ja vakuutus-/korvausjärjestelyt;
 - (f) dokumentoi vaatimusten ja mahdollisten valvontaviranomaisilta saatujen hyväksymisehtojen tai eettisen toimikunnan puoltavan lausunnon noudattamisen;
 - (g) dokumentoi kaikkien tutkimuksen hyväksymiseen tai sen toteuttamiseen osallistuvien toimikuntien kokoonpanon sekä tarvittaessa niiden tehtävät, kirjeenvaihdon ja päätökset;

- (h) osoittaa, että tutkimuskohtainen tietokoneistettu järjestelmä on validoitu ja että muut kuin tutkimuskohtaiset järjestelmät (esim. rutiinikäytössä olevat tietokoneistettut järjestelmät) on arvioitu soveltuviksi niiden aiottuun käyttötarkoitukseen tutkimuksessa;
- (i) on toimeksiantajan ja/tai tutkijan hyväksymä/allekirjoittama asiakirja, joka vahvistaa tarkistuksen tai hyväksynnän;
- (j) on dokumentointia, josta käy ilmi merkittävässä tutkimukseen liittyvissä toimissa, esimerkiksi tietojenkeruutyökalujen täyttämisen, toimivien henkilöiden allekirjoitukset/nimikirjaimet;
- (k) dokumentoi, mitä tietoja mahdollisille tutkimukseen osallistujille annettiin ja että tutkimukseen osallistujien tietoon perustuva suostumus saatiin ja ylläpidettiin asianmukaisesti;
- (l) dokumentoi, että tutkimuksen toteuttamiseen osallistuva toimeksiantajan henkilöstö sekä toimeksiantajan puolesta merkittäviä tutkimukseen liittyviä toimia suorittavat henkilöt ovat tutkintonsa, koulutuksensa ja kokemuksensa perusteella päteviä suorittamaan kyseiset toimet;
- (m) dokumentoi, että tutkijalla ja niillä henkilöillä, joille on delegoitu merkittäviä tutkimukseen liittyviä toimia, on tutkinto-, koulutus- ja kokemustaan antama pätevyys harjoittaa toimiaan erityisesti silloin, kun toimet eivät ole osa heidän normaalia rooliaan;
- (n) sisältää sekä tietoja että merkityksellistä metatietoa, joita tarvitaan, jotta tutkimuksen asianmukainen toteuttaminen voidaan arvioida;
- (o) on asiakirja, joka liittyy toimeksiantajan tai tutkijan suorittamaan tutkimukseen osallistujien turvallisuuden valvontaan tutkimuksen aikana. Tämä sisältää myös turvallisuusraportointivaatimusten noudattamisen toimeksiantajien ja tutkijoiden, valvontaviranomaisten ja eettisen toimikunnan välillä sekä turvallisuustiedoista tiedottamisen tutkimukseen osallistujille tarvittaessa;
- (p) dokumentoi, että palveluntarjoajilla on asianmukainen pätevyys heille delegoitujen tai siirrettyjen toimien suorittamiseen;
- (q) dokumentoi, että laboratoriotoiminta ja muut tutkimuksessa käytettävät testit ovat tarkoitukseen sopivia;
- (r) dokumentoi, että toimeksiantaja valvoo tutkimuspaikan valintaa sekä monitoroi ja auditoi tutkimusta tarvittaessa ja antaa tietoa esiin tulleista ongelmista / vaatimusten laiminlyönneistä ja havaituista poikkeamista sekä korjaavien ja ehkäisevien toimien toteuttamisesta;

- (s) dokumentoi, että tietojen hallinnointi ja tilastollinen analyysi sekä mahdollisen väliraportin ja loppuraportin tekeminen tapahtuu tutkimussuunnitelman ja/tai toimintaohjeiden mukaisesti;
- (t) dokumentoi biologisten näytteiden keräämisen, hallussapitoketjun, käsittelyn, analysoinnin ja säilyttämisen tai hävittämisen;
- (u) antaa tärkeitä tietoja tutkimusvalmisteesta ja sen pakkausmerkinnöistä;
- (v) antaa tietoja tutkimusvalmisteen kuljetuksesta, varastoinnista, pakkaamisesta, annostelusta, satunnaistamisesta ja sokkoutuksesta;
- (w) antaa tarvittaessa tietoa tutkimusvalmisteen jäljitettävyydestä ja kulutusseurannasta aina tutkimusvalmisteen vapauttamisesta valmistajalta sen jakeluun, antamiseen tutkimukseen osallistujille, palauttamiseen ja tuhoamiseen tai vaihtoehtoiseen järjestelyyn saakka;
- (x) antaa tietoa tutkimuksessa käytetyn tutkimusvalmisteen ominaisuuksista ja laadusta;
- (y) dokumentoi sokkoutuksen purkamiseen liittyvät prosessit ja toimet;
- (z) dokumentoi osallistujien rekrytoinnin tutkimukseen, esiseulonnan ja suostumusprosessin. Dokumentoi heidän henkilöllisyytensä ja kronologisen sisäänottojärjestyksensä mahdollisuuksien mukaan;
- (aa) dokumentoi tutkimukseen osallistujien olemassaolon ja todistaa kerättyjen tutkimustietojen eheyden. Sisältää tutkimukseen ja tutkimukseen osallistujien lääkehoitoihin/lääketieteelliseen historiaan liittyvät lähdetallenteet;
- (bb) määrittelee tietoturvaloukkauksen sattuessa käytettävät prosessit/käytännöt, jotta tutkimukseen osallistujien oikeuksia, turvallisuutta ja hyvinvointia sekä tietojen eheyttä voidaan suojella.

C.3.2 Kappaleessa C.3.1 esitettyjen kriteerien mukaisesti oleellisiksi tallenteiksi katsotut tutkimuksen tallenteet on lueteltu oleellisten tallenteiden taulukossa, ja ne tulee säilyttää, kun ne on tuotettu. Tämä taulukko ei ole kattava luettelo, ja toimeksiantaja tai tutkija voi myös pitää muita tutkimuksen tallenteita oleellisina.

C.3.3 Joidenkin taulukossa lueteltujen oleellisten tallenteiden olemassaolo ja luonne riippuvat tutkimusasetelmasta, tutkimuksen toteutuksesta sekä tutkimuksen riskiperusteisesta ja oikeasuhtaisesta hallinnasta, eikä niitä välttämättä tuoteta.

Oleellisten tallenteiden taulukko

Jos nämä tutkimuksen tallenteet tuotetaan, niitä pidetään oleellisina, ja ne tulee säilyttää (ks. kappaleet C3.1 ja C3.2).

Huomautus: Tähdellä (*) yksilöidään ne oleelliset tallenteet, joiden yleensä tulee olla käytettävissä ennen tutkimuksen aloittamista (ks. kappale C2.5).

Tutkijan tietopaketti tai olemassa olevat, hyväksytyt tuotetiedot (esim. valmisteyhteenveto, pakkausseloste tai pakkausmerkinnät)*

Allekirjoitettu tutkimussuunnitelma* ja siihen myöhemmin tutkimuksen aikana tehdyt muutokset

Eettiseltä toimikunnalta saatu päivätyt, dokumentoitu hyväksyntä / puoltava lausunto eettiselle toimikunnalle toimitetuista tiedoista*

Eettisen toimikunnan kokoonpano*

Valvontaviranomaisilta saatu valtuutus, hyväksyntä ja/tai ilmoitus tutkimussuunnitelmasta* ja siihen myöhemmin tutkimuksen aikana tehdyistä muutoksista (jos tehty)

Täytetyt, allekirjoitetut ja päivätyt tietoon perustuvan suostumuksen asiakirjat

Täytetty tutkimukseen osallistujien tunnistekoodiluettelo ja lista tutkimukseen otetuista osallistujista

Ilmoituksen tehneen tutkijan toimeksiantajalle tekemä ilmoitus vakavista haittatapahtumista ja niihin liittyvistä raporteista, kun niitä edellytetään

Toimeksiantajan ja/tai tutkijan ilmoitus valvontaviranomaisille ja eettiselle toimikunnalle epäillyistä odottamattomista vakavista haittavaikutuksista (SUSAR) ja muista turvallisuustiedoista (kun niitä edellytetään)

Toimeksiantajan ilmoitus turvallisuustiedoista tutkijoille (kun niitä edellytetään)

Väli raportit tai vuosiraportit eettiselle toimikunnalle ja valvontaviranomaisille (kun niitä edellytetään)

Lähdetallenteet

Tiedot ja merkitykselliset metatiedot (mukaan lukien tietojen korjausten dokumentointi) tiedonkeruutyökaluissa

Loppuraportti eettiselle toimikunnalle ja valvontaviranomaisille (kun sitä edellytetään)

Väli raportti (jos tehty) ja lopulliset kliinisen lääketutkimuksen loppuraportit

Mallit tiedonkeruutyökaluista (esim. tietojenkeruulomakkeet, päiväkirjat, kliinisten lopputulosten arvioinnit, mukaan lukien potilaiden raportoimat tulokset), jotka toimitetaan tutkijalle ja/tai eettiselle toimikunnalle*

Malli tutkimukseen osallistujille annetuista tiedoista

Tietoon perustuvan suostumuksen materiaali (mukaan lukien kaikki soveltuvat käännökset)

Muut dokumentoidut tiedot (esim. tutkimusvalmisteen tai laitteen käyttöohjeet)

Tutkimukseen osallistujien rekrytointi-ilmoitus*

Osapuolten väliset järjestelyt tutkimuksen taloudellisista näkökohdista*

Vakuutustodistus*

Oleellisten tallenteiden taulukko

Jos nämä tutkimuksen tallenteet tuotetaan, niitä pidetään oleellisina, ja ne tulee säilyttää (ks. kappaleet C3.1 ja C3.2).

Huomautus: Tähdellä (*) yksilöidään ne oleelliset tallenteet, joiden yleensä tulee olla käytettävissä ennen tutkimuksen aloittamista (ks. kappale C2.5).

Osapuolten välinen allekirjoitettu sopimus,*esimerkiksi:

Tutkija/tutkimuslaitos ja toimeksiantaja Tutkija/tutkimuslaitos ja palveluntarjoajat

Toimeksiantaja ja palveluntarjoajat

Toimeksiantajan ja riippumattoman tietojenseurantatoimikunnan (IDMC) ja/tai arviointitoimikunnan jäsenet

Tärkeitä tutkimukseen liittyviä toimia hoitavien palveluntarjoajien valinnan, arvioinnin* ja valvonnan dokumentointi

Asiaankuuluvat asiakirjat, joilla osoitetaan tutkimuksessa mukana olevien tutkijoiden ja avustavien tutkijoiden pätevyys (esim. ansioluettelo)*

Tutkimuskohtaiset koulutustallenteet*

Dokumentaatio tutkijan delegoimista tutkimukseen liittyvistä toimista*

Allekirjoituslomake, jossa on allekirjoitukset ja nimikirjaimet, paitsi jos käytössä on vain sähköisiä allekirjoituksia (tutkijan ja tutkijan valtuuttamien henkilöiden allekirjoitukset ja nimikirjaimet)* (voidaan yhdistää edellä mainitun delegoinnin dokumentaation kanssa)

Normaaliarvo(t)/alue(et) lääketieteellisille/teknisille toimenpiteille ja laboratoriotoimenpiteille ja/tai testeille, jotka sisältyvät tutkimussuunnitelmaan*

Sertifiointi tai akkreditointi tai muut asiakirjat, mukaan lukien validointiasiakirjat (kun tarpeen), jotka vahvistavat tutkimuksen toteuttamisen aikana käytettyjen lääketieteellisten/teknisten toimenpiteiden/testien ja laboratoriotoimenpiteiden/-testien soveltuvuuden*

Ruumiinnesteiden/kudosnäytteiden keräämisen, käsittelyn ja kuljetuksen dokumentointi

Ruumiinnesteiden/kudosnäytteiden säilytysolosuhteiden dokumentointi
Tiedot ruumiinnesteiden/kudosnäytteiden säilyttämisestä tutkimuksen lopussa
Näyte tutkimusvalmistepakkauksiin kiinnitetyistä etiketeistä
Tutkimusvalmisteiden ja tutkimukseen liittyvien materiaalien käsittelyohjeet (jos ne eivät sisälly tutkimussuunnitelmaan tai tutkijan tietopakettiin), esim. apteekkikäsikirja*
Tutkimusvalmisteiden ja tutkimukseen liittyvien materiaalien lähetyksiäkirjat*
Lähetettyjen tutkimusvalmisteiden analyysitodistukset*
Tutkimusvalmisteiden kulutusseuranta tutkimuspaikassa
Tutkimusvalmisteiden varastointiolosuhteiden dokumentointi, myös lähetyksen aikana
Tutkimusvalmisteiden uudelleenmerkintää koskevat asiakirjat tutkimuspaikassa
Tutkimusvalmisteiden tuhoamisen tai vaihtoehtoisen järjestelyn dokumentointi

Oleellisten tallenteiden taulukko

Jos nämä tutkimuksen tallenteet tuotetaan, niitä pidetään oleellisina, ja ne tulee säilyttää (ks. kappaleet C3.1 ja C3.2).

Huomautus: Tähdellä (*) yksilöidään ne oleelliset tallenteet, joiden yleensä tulee olla käytettävissä ennen tutkimuksen aloittamista (ks. kappale C2.5).

Sokkoutettujen tutkimusten hätätilanteita koskevat menettelyt koodin purkamiseksi*
Pääsatunnaistamisluekkelo*
Ohjeet tärkeiden tutkimuskohtaisten järjestelmien käyttöön (esim. vuorovaikutteisen vastusjärjestelmän (Interactive Response technologies, IRT, käyttöopas, sähköisen tiedonkeruulomakkeen käyttöopas)*
Tallenteet, jotka osoittavat tärkeisiin tutkimukseen liittyviin toimiin käytettyjen laitteiden tarkoitukseen sopivuuden (esim. huolto ja kalibrointi)*
Hoidon osoittamista ja koodinpurkua koskeva dokumentaatio
Lista seulotuista osallistujista
Tutkimuspaikan monitorointiraportit (mukaan lukien tutkimuspaikan valinta*, aloitus*, rutiini ja sulkeminen)
Keskitetyn monitoroinnin raportit
Kirjatut tiedot ja raportit vaatimusten laiminlyönnestä, mukaan lukien poikkeamat tutkimussuunnitelmasta sekä korjaavat ja ehkäisevät toimenpiteet

Asiaankuuluvan viestinnän ja kokousten dokumentointi
Auditointitodistus
Analysoitavien tietojen viimeistelyyn liittyvä dokumentointi (esim. selvitetty tarkistuspyynnöt, vakavien haittatapahtumien (SAE) tietojen ristiintarkistus, laadunvalvontaraportit, koodauksen loppuunsaattaminen, tuotetut tietoaineistot)
Tutkimuskohtaisen tietokoneistetun järjestelmän validoinnin dokumentointi (esim. spesifikaatiot, testaus, validointiraportti, muutoksenhallinta)*
Tutkimuksessa käytettävien muiden kuin tutkimuskohtaisten tietokoneistettujen järjestelmien tarkoitukseen sopivuuden arvioinnin dokumentointi (esim. rutiinikäytössä olevat tietokoneistetut järjestelmät)*
Tilastollisiin näkökohtiin ja analyyseihin liittyvät asiakirjat (esim. otoskokolaskelmat*, analyysijoukkojen valintapäätökset, analyysiaineistot, analyysiohjelmat, laadunvalvontaa koskevat kirjaukset ja tuotokset)
Tutkimuskohtaiset suunnitelmat (esim. riskienhallinta*, monitorointi*, turvallisuus*, tiedonhallinta*, tietojen validointi* ja tilastollinen analyysi) ja menettelyt
Menettelyt*, kokouspöytäkirjat ja riippumattomalle tietojenseurantatoimikunnalle (IDMC) / arviointitoimikunnalle lähetetyt tiedot

Sanasto

Haittatapahtumat (adverse events, AEs) ja haittavaikutuksiin (adverse reaction) liittyvät määritelmät:

Haittatapahtuma: Mikä tahansa epäsuotuisa lääketieteellinen tapahtuma tutkimukseen osallistujalla, jolle on annettu tutkimusvalmistetta. Haittatapahtumalla ei välttämättä ole syy-yhteyttä hoitoon.

Lääkkeen haittavaikutus (adverse drug reaction):

- Ennen myyntiluvan hyväksymistä kertyneessä kliinisessä kokemuksessa uudesta tutkimusvalmisteesta tai sen uusista käyttötarkoituksista (erityisesti silloin, kun terapeutista hoitoannosta ei ole vielä voitu määrittää): epäsuotuisa ja tahaton vaste, kuten mittausero (esim. laboratoriotulokset), oire tai sairaus, joka liittyy mihin tahansa lääkevalmisteen annokseen ja jossa lääkevalmisteen ja haittatapahtuman välinen syy-seuraussuhde on kohtuudella mahdollista. Varmuuden taso lääkkeen haittavaikutuksen yhteydestä tutkimusvalmisteseen vaihtelee. Jos haittavaikutuksen epäillään liittyvän tutkimusvalmisteseen suurella varmuudella, se tulee sisällyttää turvallisuutta koskeviin viitetietoihin (RSI) ja/tai tutkijan tietopakettiin.
- Markkinoilla olevat lääkevalmisteet: haitallinen ja tahaton reaktio lääkkeeseen, joka esiintyy annoksilla, joita tavallisesti käytetään ihmisillä sairauksien ennaltaehkäisyyn, diagnosoimiseen tai sairauden hoitoon tai fysiologisen toiminnon muuttamiseen.

(Katso ohje *ICH E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*.)

Vakava haittatapahtuma (serious adverse event, SAE): Mikä tahansa epäsuotuisa lääketieteellinen tapahtuma, joka katsotaan vakavaksi annoksesta riippumatta, jos se:

- johtaa kuolemaan,
- on hengenvaarallinen,
- vaatii sairaalahoitoa aloittamista tai jatkamista,
- aiheuttaa pysyvän tai merkittävän vamman tai haitan,
- aiheuttaa synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman.

(katso ICH E2A)

Merkittävää lääketieteellistä tapahtumaa, joka ei välttämättä ole välittömästi hengenvaarallinen tai johda kuolemaan tai sairaalahoitoon, mutta joka voi vaarantaa tutkimukseen osallistujan tai edellyttää interventiota vakavien tapahtumien ehkäisemiseksi (ks. ICH E2A ja E19), tulee yleensä pitää vakavana.

Epäilty odottamaton vakava haittavaikutus (suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR): haittavaikutus, joka täyttää kolme kriteeriä: epäilty, odottamaton ja vakava.

- Epäilty: On olemassa kohtuullinen mahdollisuus, että lääke on aiheuttanut haittavaikutuksen.
- Odottamaton: Haittavaikutus, jonka luonne tai vakavuus ei vastaa sovellettavia valmistetietoja (esim. tutkijan tietopaketti tai vaihtoehtoiset muut lainsäädännön vaatimukset täyttävät sovellettavat asiakirjat; ks. turvallisuutta koskevat viitetiedot, RSI).
- Vakava: Ks. vakava haittatapahtuma edellä.

Sopimus (agreement)

Asiakirja tai asiakirjakokonaisuus, jossa kuvataan yksityiskohtaisesti kahden tai useamman osapuolen väliset järjestelyt, jotka koskevat toimintojen delegointia tai siirtämistä, jakamista ja/tai jaettuja järjestelyitä sekä tarvittaessa taloudellisia seikkoja. Tämä voi olla sopimuksen muodossa. Tutkimussuunnitelma voi toimia sopimuksen perustana.

Lainsäädännön vaatimukset (applicable regulatory requirements)

Kaikki lait ja asetukset, jotka koskevat tutkimusvalmisteiden kliinisten lääketutkimusten toteuttamista.

Alaikäisen suostumus (assent)

Alaikäisen suostumus osallistua kliiniseen lääketutkimukseen. Hyväksynnän tai kieltäytymisen ilmaisematta jättämistä ei tule tulkita alaikäisen suostumukseksi.

Auditointi (audit)

Tutkimukseen liittyvän toiminnan ja kirjattujen tietojen systemaattinen ja riippumaton tarkastelu. Auditoinnin suorittaa toimeksiantaja, palveluntarjoaja (mukaan lukien sopimustutkimusorganisaatio, CRO) tai tutkimuslaitos. Sen tarkoitus on määrittää, onko arvioitu tutkimukseen liittyvä toiminta toteutettu ja tiedot kirjattu, analysoitu ja raportoitu tarkasti tutkimussuunnitelman, vakioitujen toimintaohjeiden (SOP), hyvän kliinisen tutkimustavan (GCP) ja lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.

Auditointitodistus (audit certificate)

Auditoidijan antama todistus, jolla hän vahvistaa, että auditointi on suoritettu.

Auditointiraportti (audit report)

Tallenne, jossa kuvataan auditoinnin suorittaminen ja sen tulokset.

Jäljitettävyyshetki (audit trail)

Metatiedon tallenteet, jotka mahdollistavat tapahtumien kulun asianmukaisen arvioinnin

tallentamalla yksityiskohtaisia tietoja suoritetuista toimista (manuaalisista tai automatisoiduista), jotka liittyvät tiedonkeruuseen ja tarpeen mukaan tietokoneistettujen järjestelmien toimintoihin. Jäljitettävyyssketjusta tulee käydä ilmi tehdyt toimenpiteet, alkuperäiset kirjaukset, tietokenttiin tai kirjattuihin tietoihin tehdyt muutokset, kuka ne on tehnyt, milloin ja tarvittaessa miksi. Tietokoneistetuissa järjestelmissä jäljitettävyyssketjun tulee olla tietoturvallinen, tietokoneella luotu ja aikaleimattu.

Sokkoutus (blinding/masking)

Menetelmä, jossa yksi tai useampi tutkimukseen osallistuvista tahoista ei ole tietoinen annetusta (määritellystä) hoidosta. Yksinkertainen sokkoutus tarkoittaa yleensä sitä, että tutkimukseen osallistujat eivät ole tietoisia heille määritellystä hoidosta. Kaksoissokkoutus tarkoittaa yleensä sitä, että tutkimukseen osallistujat, tutkijat ja, jos sovellettavissa, muu tutkimusta suorittava henkilöstö tai toimeksiantajan henkilöstö eivät ole tietoisia määritellyistä hoidoista.

Tietojenkeruulomake (case report form, CRF)

Tiedonkeruutyökalu, joka on suunniteltu kirjaamaan tutkimussuunnitelmassa määritellyt vaadittavat tiedot, jotka tutkija raportoi toimeksiantajalle kustakin tutkimukseen osallistujasta (ks. tiedonkeruutyökalu).

Varmennettu kopio (certified copy)

Alkuperäisen tallenteen kopio (käytetyn tietovälineen tyypistä riippumatta), jonka on varmennettu sisältävän samat tiedot kuin alkuperäinen tallenne, mukaan lukien olennaiset metatiedot soveltuvien osien. Varmennus voidaan tehdä päivätyllä allekirjoituksella tai tuottamalla kopio validoidun prosessin kautta.

Kliininen lääketutkimus (clinical trial)

Mikä tahansa ihmiseen kohdistuva interventiotutkimus, jonka tarkoituksena on löytää tai varmentaa tutkimusvalmisteiden kliiniset, farmakologiset ja/tai muut farmakodynaamiset vaikutukset ja/tai osoittaa niiden haittavaikutukset ja/tai tutkia niiden imeytymistä, jakautumista, metaboliaa ja erittymistä tavoitteena tutkimusvalmisteiden turvallisuuden ja/tai tehokkuuden varmistaminen.

Kliinisen lääketutkimuksen raportti (clinical trial/study report, CSR)

Dokumentoitu kuvaus mitä tahansa tutkimusvalmistetta koskevasta ihmisellä tehdystä tutkimuksesta, jossa kliininen ja tilastollinen kuvaus, esitykset ja analyysit on kokonaisuudessaan sisällytetty yhteen raporttiin (ks. *ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports*).

Vertailuvalmiste (comparator)

Tutkimusvalmiste tai myyntiluvan saanut lääke (esim. aktiivinen vertailuvalmiste), lumelääke

(plasebo) tai standardihoito, jota käytetään kliinisen lääketutkimuksen verrokkina.

Vaatimustenmukaisuus (compliance, tutkimusten yhteydessä)

Tutkimusta ja hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevien vaatimusten sekä lainsäädännön vaatimusten noudattaminen.

Luottamuksellisuus (confidentiality)

Toimeksiantajan yksinoikeuteen kuuluvien tietojen tai tutkimukseen osallistujan henkilöllisyyden tai heidän luottamuksellisten tietojensa paljastumisen estäminen muilta kuin tietojen saantiin oikeutetuilta henkilöiltä.

Koordinoiva tutkija (coordinating investigator)

Tutkija, jolle on annettu vastuu monikeskustutkimukseen osallistuvien eri tutkimuspaikkojen tutkijoiden työn koordinoinnista.

Tietokoneistettujen järjestelmien validointi (computerized system validation)

Prosessi, jossa osoitetaan ja dokumentoidaan, että tietokoneistettu järjestelmä täyttää määritellyt vaatimukset johdonmukaisesti järjestelmän suunnittelusta sen käytöstä poistamiseen tai uuteen järjestelmään siirtymiseen saakka. Validointitavan tulee perustua riskinarviointiin, jossa huomioidaan järjestelmän aiottu käyttötarkoitus sekä järjestelmän mahdollinen vaikutus tutkimukseen osallistujien suojaukseen ja tutkimustulosten luotettavuuteen.

Sopimustutkimusorganisaatio (contract research organization, CRO)

Katso palveluntarjoaja (service provider).

Tiedonkeruutyökalu (data acquisition tool, DAT)

Paperinen tai sähköinen työkalu, joka on suunniteltu kliinisessä lääketutkimuksessa keräämään tietoja ja niihin liittyviä metatietoja tietojen alkuperäiseltä tuottajalta tutkimussuunnitelman mukaisesti sekä raportoimaan tiedot toimeksiantajalle.

Tietojen alkuperäinen tuottaja voi olla ihminen (esim. tutkimukseen osallistuja tai tutkimusta toteuttava henkilöstö), kone (esim. puettava elektroninen laite ja anturi) tai tietokoneistettu järjestelmä, josta tietojen siirto järjestelmästä toiseen on tehty sähköisesti (esim. tietojen poimiminen sähköisestä potilasasiakirjasta tai laboratorion järjestelmästä).

Esimerkkejä tiedonkeruutyökaluista ovat muun muassa tiedonkeruulomakkeet (CRF), vuorovaikutteiset vastausjärjestelmät (*Interactive Response Technologies*, IRT), kliinisten lopputulosten arvioinnit (COA), mukaan lukien potilaan itse raportoimat hoitotulokset (PRO) ja puettavat elektroniset laitteet, käytetyistä tietovälineistä riippumatta.

Tietojen eheys (data integrity)

Tietojen eheydellä tarkoitetaan sitä, missä määrin tiedot täyttävät keskeiset kriteerit, jotta ne soveltuvat käyttötarkoitukseensa. Keskeisten kriteerien mukaan tietojen on oltava jäljitettävissä/kohdennettavissa tekijäänsä (*attributable*), luettavissa (*legible*), ajantasaisesti/samanaikaisesti kirjattuja (*contemporaneous*), alkuperäisiä (*original*), täsmällisiä/tarkkoja (*accurate*), täydellisiä (*complete*), turvallisia/suojattuja (*secure*) ja luotettavia (*reliable*).

Suora pääsy (direct access)

Lupa tutkia, analysoida ja varmentaa kliinisen lääketutkimuksen arvioinnin kannalta tärkeitä tallenteita, joita voidaan tehdä tutkimuspaikassa tai etänä. Jokaisen tahon (esim. koti- tai ulkomaiset valvontaviranomaiset, toimeksiantajan monitorioijat ja auditoijat), joilla on suora pääsy, tulee käyttää kohtuullisia varotoimia lainsäädännön vaatimusten asettamien rajoitusten mukaisesti tutkimukseen osallistujien henkilöllisyyden ja heidän tietojensa sekä toimeksiantajan omistamien tietojen luottamuksellisuuden turvaamiseksi.

Oleelliset tallenteet (essential records)

Oleelliset tallenteet ovat missä tahansa muodossa olevia asiakirjoja ja tietoja (ja asiaankuuluvaa metatietoa), jotka liittyvät kliiniseen lääketutkimukseen. Ne helpottavat tutkimuksen jatkuvaa hallinnointia ja yhdessä käytettynä mahdollistavat käytettyjen menetelmien, tutkimukseen vaikuttavien tekijöiden ja tutkimuksen aikana tehtyjen toimenpiteiden arvioinnin. Niiden avulla voidaan varmistaa tuotettujen tutkimustulosten luotettavuus ja se, että tutkimus on toteutettu hyvän kliinisen tutkimustavan ja lainsäädännön vaatimusten mukaisesti (ks. täydentävä liite C).

Hyvä kliininen tutkimustapa (good clinical practice, GCP)

Kliinisten lääketutkimusten suunnittelua, aloittamista, toteuttamista, kirjaamista, valvontaa, arviointia, analysointia ja raportointia koskeva normi, joka antaa varmuuden siitä, että tiedot ja raportoidut tulokset ovat luotettavia ja että tutkimukseen osallistujien oikeudet, turvallisuus ja hyvinvointi on turvattu.

Puolueeton todistaja (impartial witness)

Tutkimuksen ulkopuolinen henkilö, johon tutkimukseen liittyvät henkilöt eivät voi vaikuttaa epäoikeudenmukaisesti ja joka osallistuu suostumusprosessiin tutkimukseen osallistujan ja/tai tämän laillisen edustajan avustajana, jos jompikumpi heistä ei kykene lukemaan. Henkilö lukee tietoon perustuvaa suostumusta koskevan lomakkeen ja muut dokumentoidut tutkimustiedot tutkimukseen osallistujalle ja/tai tämän lailliselle edustajalle.

Riippumaton tietojenseurantatoimikunta (independent data monitoring committee, IDMC)

Riippumaton tietojenseurantatoimikunta (esim. turvallisuustietojen seurannasta vastaava ryhmä), jonka toimeksiantaja saattaa perustaa arvioimaan määrääjoin kliinisen

lääketutkimuksen edistymistä, turvallisuutta ja merkityksellisiä tehokkuustietoja ja suosittelemaan toimeksiantajalle voidaanko tutkimusta jatkaa, tuleeeko sitä muuttaa tai tulisiko se lopettaa.

Tietoon perustuva suostumus (informed consent)

Prosessi, jossa tutkimukseen osallistuja tai tämän laillinen edustaja vapaaehtoisesti vahvistaa halukkuutensa osallistua tiettyyn tutkimukseen sen jälkeen, kun hän on saanut tiedot tutkimuksesta ja hänelle on tarjottu mahdollisuus keskustella kaikista tutkimukseen liittyvistä seikoista, joilla on merkitystä hänen osallistumispäätökseensä. Erilaisia tapoja antaa tietoa ja keskustella tutkimuksesta voidaan hyödyntää. Niitä voivat olla esimerkiksi eri muodossa olevien tekstien, kuvien ja videoiden tarjoaminen sekä puhelin- tai videoneuvottelut tutkimusta suorittavan henkilöstön kanssa. Tietoon perustuva suostumus dokumentoidaan kirjallisella (paperisella tai sähköisellä) suostumuslomakkeella, joka allekirjoitetaan ja päivätään. Suostumuksen saamista etänä voidaan harkita silloin, kun se on soveltuva.

Viranomaistarkastus, tarkastus (inspection)

Valvontaviranomaisen suorittama asiakirjojen, tilojen, tallenteiden ja muiden sellaisten resurssien virallinen arviointi, joiden viranomainen katsoo liittyvän kliniseen lääketutkimukseen ja joihin voidaan päästä tutkimuspaikassa, toimeksiantajan ja/tai palveluntarjoajan (mukaan lukien sopimustutkimusorganisaation) tiloissa tai muissa paikoissa, joita viranomainen pitää tarkoituksenmukaisena tarkastaa. Osa tarkastuksesta voidaan suorittaa etänä.

Tutkimuslaitos (institution)

Mikä tahansa julkinen tai yksityinen organisaatio tai virasto, tai lääketieteellinen tai hammaslääketieteellinen laitos, jonka vastuualueella kliniset lääketutkimukset suoritetaan.

Tutkimuslaitoksen arviointilautakunta / riippumaton eettinen toimikunta (Institutional Review Board, IRB /Independent Ethics Committee, IEC)

Riippumaton toimielin (arviointilautakunta tai komitea, organisaatiokohtainen, alueellinen, kansallinen tai ylikansallinen toimielin), joka koostuu lääketieteen ammattilaisista ja maallikoista ja jonka tehtävänä on varmistaa tutkimukseen osallistujien oikeuksien, turvallisuuden ja hyvinvoinnin turvaaminen sekä tuottaa näiden turvaamisen perustaksi julkinen vakuus ja puoltava lausunto arvioimalla muun muassa tutkimussuunnitelma, tutkijoiden soveltuvuus, tilat, käytetyt tutkimusmenetelmät ja tutkimukseen osallistujien tietoon perustuvan suostumuksen hankkimisessa ja dokumentoinnissa käytettävät menetelmät ja materiaalit. Eettisen toimikunnan oikeudellinen asema, kokoonpano, tehtävä ja toiminta ja niitä koskevat lainsäädännön vaatimukset voivat vaihdella eri maiden välillä,

mutta eettisen toimikunnan tulee voida toimia tässä ohjeessa kuvatun hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisesti.

Kliinisen lääketutkimuksen väliraportti (interim clinical trial/study report)

Tutkimuksen kuluessa tehtävä raportti välivaiheen tuloksista ja niiden arviointi tutkimuksen aikana suoritettujen analyysien perusteella.

Tutkimusvalmiste (investigational product)

Kliinisessä lääketutkimuksessa käytettävä valmiste, joka sisältää farmaseuttisessa muodossa olevaa vaikuttavaa ainetta tai vertailuvalmisteena käytettävä lumelääke, mukaan luettuna myyntiluvan saanut valmiste, jota käytetään tutkimuksessa eri pakkaus- tai valmistemuodossa (formulaatio tai pakkaus) tai eri käyttöaiheeseen kuin mitä sen myyntiluvassa on hyväksytty, tai jos valmistetta käytetään lisätietojen saamiseksi sille hyväksytyssä käyttöaiheessa. Tutkimusvalmisteita tulee pitää synonyyminä lääkkeiden, lääkevalmisteiden, rokotteiden ja biologisten tuotteiden kanssa.

Tutkija (investigator)

Henkilö, joka on vastuussa kliinisen lääketutkimuksen toteuttamisesta, sekä niistä tutkimukseen osallistujista, jotka ovat hänen vastuullaan tutkimuksen ajan. Jos tutkimuksen suorittaa useista henkilöistä koostuva ryhmä, tutkija on ryhmän vastuullinen johtaja, ja häntä voidaan kutsua päättäjäksi tai johtavaksi tutkijaksi (*principal investigator*). Tämän ohjeen kohdissa, joissa viitataan tutkijaan/tutkimuslaitokseen, kuvataan edellytyksiä, jotka voivat koskea tutkijaa ja/tai tutkimuslaitosta joillakin alueilla (eri maissa). Siellä missä lainsäädännön vaatimukset vaativat, niin ”tutkija” tulee tulkita ”tutkijaksi ja/tai tutkimuslaitokseksi”.

Tutkijan tietopaketti (Investigator’s Brochure, IB)

Yhteenvedo tutkimusvalmistetta koskevista kliinisistä ja ei-kliinisistä tiedoista, jotka ovat merkityksellisiä tutkittaessa kyseisen tutkimusvalmisteen vaikutuksia ihmisessä (ks. täydentävä liite A).

Tutkimuspaikka (investigator site)

Paikka, jossa tutkimukseen liittyviä toimia toteutetaan ja/tai koordinoidaan tutkijan/tutkimuslaitoksen valvonnassa.

Laillinen edustaja (Legally acceptable representative)

Luonnollinen tai juridinen henkilö tai muu taho, jolla on voimassa olevan lainsäädännön nojalla oikeus antaa mahdollisen tutkimukseen osallistujan puolesta suostumus tämän osallistumisesta kliiniseen lääketutkimukseen. Kun laillinen edustaja antaa suostumuksen mahdollisen tutkimukseen osallistujan puolesta, suostumuksen antamiseen (ja tarvittaessa uudelleensuostumukseen) liittyviä toimia sekä tässä ohjeessa kuvattuun suostumuksen

peruuttamiseen liittyviä toimia, sovelletaan tutkimukseen osallistujan lailliseen edustajaan.

Metatieto (metadata)

Tietyn tietoelementin ymmärtämiseksi tarvittavat kontekstitiedot. Metatieto on jäsenneltyä tietoa, joka kuvaa, selittää tai muutoin helpottaa tietojen hakemista, käyttöä tai hallintaa. Tässä ohjeessa käytetty merkityksellinen metatieto on tietoa, jota tarvitaan tutkimuksen toteuttamisen asianmukaiseen arviointiin.

Monitorointi (monitoring)

Kliinisen lääketutkimuksen edistymisen valvonta ja varmistaminen, että tutkimus toteutetaan, kirjataan ja raportoidaan tutkimussuunnitelman, vakioitujen toimintaohjeiden, hyvän kliinisen tutkimustavan sekä lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.

Monitorointisuunnitelma (monitoring plan)

Asiakirja, joka kuvaa tutkimuksen monitorointistrategian ja -menetelmät sekä monitoroinnin vastuut ja vaatimukset.

Monitorointiraportti (monitoring report)

Dokumentoitu raportti paikan päällä ja/tai keskitetysti suoritetuista monitorointitoimista.

Monikeskustutkimus (multicentre trial)

Kliininen lääketutkimus, joka toteutetaan yhden tutkimussuunnitelman mukaisesti useammassa kuin yhdessä tutkimuspaikassa.

Ei-kliininen tutkimus (nonclinical study)

Biolääketieteelliset tutkimukset, joita ei tehdä ihmisillä.

Tutkimussuunnitelma (protocol)

Asiakirja, jossa esitetään tutkimuksen tavoitteet, tutkimusasetelma, menetelmät, tilastolliset näkökohdat ja tutkimuksen rakenne. Tutkimussuunnitelmassa esitetään yleensä myös tutkimuksen taustat ja tieteelliset syyt, mutta ne voidaan esittää myös muissa tutkimussuunnitelmassa viitatuissa asiakirjoissa. ICH:n hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevissa ohjeissa tutkimussuunnitelmalla tarkoitetaan tutkimussuunnitelmaa ja sen muutosversioita.

Tutkimussuunnitelman muutos (protocol amendment)

Tutkimussuunnitelman muutoksia koskeva kirjallinen selostus.

Laadunvarmistus (quality assurance, QA)

Kaikki suunnitellut ja järjestelmälliset toimenpiteet, joilla voidaan varmistaa, että tutkimuksen toteuttaminen sekä tuotettu tutkimustieto on tallennettu ja raportoitu hyvän

kliinisen tutkimustavan ja lainsäädännön vaatimusten mukaisesti.

Laadunvalvonta (quality control, QC)

Laadunvarmistusjärjestelmän mukaiset menetelmät ja toimenpiteet, joilla varmistetaan siitä, että tutkimuksiin liittyvän toiminnan laatuvaatimuksia on noudatettu.

Satunnaistaminen (randomisation)

Prosessi, jossa tutkimukseen osallistujat osoitetaan tarkoituksella sattumanvaraisesti ryhmiin, saamaan erilaista hoitoa, jotta voidaan vähentää tutkimusharhaa.

Turvallisuutta koskevat viitetiedot (reference safety information, RSI)

Sisältää kumulatiivisen luettelon tutkimusvalmisteen haittavaikutuksista, joita kliiniseen lääketutkimukseen osallistuvilla henkilöillä odotetaan ilmenevän tutkimuksen aikana.

Turvallisuutta koskevat viitetiedot sisältyvät tutkijan tietopakettiin tai vaihtoehtoisin asiakirjoihin lainsäädännön vaatimusten mukaisesti. Katso lisätietoja turvallisuutta koskevista viitetiedoista *ICH E2F Development Safety Update Report* -ohjeesta.

Valvontaviranomaiset (regulatory authorities)

Valvontavallan omaavat toimielimet, mukaan lukien ne, jotka arvioivat toimitettuja tutkimussuunnitelmia ja kliinisiä tietoja sekä ne, jotka tekevät tarkastuksia. Näitä toimielimiä kutsutaan toisinaan toimivaltaisiksi viranomaisiksi (*competent authorities*).

Palveluntarjoaja (Service provider)

Henkilö tai organisaatio (kaupallinen, akateeminen tai muu), joka tarjoaa palvelua, jota toimeksiantaja tai tutkija käyttää toteuttaakseen tutkimukseen liittyviä toimia.

Allekirjoitus (signature)

Yksilöllinen merkki, tunnus tai merkintä, jonka yksilö (henkilö) on tehnyt, hyväksynyt tai valtuuttanut lainsäädännön vaatimusten mukaisesti ja/tai käytäntö, jolla allekirjoittajan tahdonilmaisu ja henkilöllisyys voidaan todentaa (muodostaa korkean varmuuden siitä, että tiedon on allekirjoittanut väitetty allekirjoittaja). Allekirjoitus voi olla fyysinen tai sähköinen.

Lähdetallenteet (source records)

Alkuperäiset asiakirjat tai tiedot (jotka sisältävät asiaankuuluvat metatiedot) tai varmennetut kopiot alkuperäisestä asiakirjasta tai tiedoista, käytetyistä tietovälineistä riippumatta. Näillä voidaan tarkoittaa tutkimukseen osallistujien lääketieteellisiä ja terveyteen liittyviä tallenteita/kirjauksia/asiakirjoja, tutkimukseen osallistujien toimittamia/syöttämiä tietoja (esim. potilaan sähköisesti raportoimia tuloksia, ePRO), terveydenhuollon ammattilaisten kirjauksia apteekeista, laboratorioista ja muilta kliiniseen lääketutkimukseen osallistuvilta tahoilta sekä automatisoiduista välineistä, kuten puettavista elektronisista laitteista ja antureista saatuja tietoja.

Toimeksiantaja (sponsor)

Yksityinen henkilö, yritys, laitos tai organisaatio, joka vastaa kliinisen lääketutkimuksen aloittamisesta, hallinnoinnista ja tutkimusrahoituksen järjestämisestä. Kliinisellä lääketutkimuksella voi olla yksi tai useampi toimeksiantaja, jos se on sallittua lainsäädännön vaatimusten mukaisesti. Kaikilla toimeksiantajilla on tässä ohjeessa määritellyt toimeksiantajan vastuut. Lainsäädännön vaatimusten mukaisesti toimeksiantajat voivat päättää omat vastuualueensa dokumentoidussa sopimuksessa. Jos sopimuksessa ei täsmennetä, kenelle toimeksiantajalle jokin tietty vastuu kuuluu, vastuu on kaikilla toimeksiantajilla.

Toimeksiantaja-tutkija (sponsor-investigator)

Henkilö, joka sekä käynnistää että toteuttaa kliinisen lääketutkimuksen joko yksin tai muiden kanssa ja jonka välittömässä johdossa tutkimusvalmistetta annostellaan tai annetaan tutkimukseen osallistujalle tai tutkimukseen osallistujien käyttöön. Tämä määritelmä koskee ainoastaan yksilöitä (henkilöitä, ei esimerkiksi yhtiöitä tai laitoksia). Toimeksiantaja-tutkijan velvollisuuksiin kuuluvat sekä toimeksiantajan että tutkijan velvollisuudet.

Vakioidut toimintaohjeet (standard operating procedures, SOPs)

Yksityiskohtaiset kirjalliset ohjeet, joiden mukaan tietty toiminto voidaan suorittaa yhdenmukaisesti.

Avustava tutkija (sub-investigator)

Kaikki kliinisen lääketutkimusryhmän yksittäiset jäsenet, jotka tutkija on nimennyt suorittamaan merkittäviä tutkimukseen liittyviä toimia ja/tai tekemään tärkeitä tutkimusta koskevia päätöksiä ja joiden toimintaa hän valvoo (mm. avustavat lähikollegat, apulaislääkärit, tutkimusta tekevät erikoistuvat lääkärit).

Tutkimukseen osallistuja (trial participant)

Henkilö, joka osallistuu kliiniseen lääketutkimukseen ja jonka odotetaan saavan tutkimusvalmistetta tai joka osallistuu verrokkina. Tässä ohjeessa tutkittavalla, osallistujalla ja tutkimukseen osallistujalla tarkoitetaan samaa henkilöä.

Tutkimukseen osallistujan tunnistekoodi (trial participant identification code)

Kullekin tutkimukseen osallistujalle annettu yksilöllinen tunniste, joka suojaa tämän henkilöllisyyttä ja jota käytetään tutkimukseen osallistujan nimen sijasta silloin, kun tutkija raportoi haittatapahtumista ja/tai muista tutkimukseen liittyvistä tiedoista.

Haavoittuvassa asemassa olevat tutkimukseen osallistujat (vulnerable participants)

Henkilöt, joiden halukkuuteen osallistua vapaaehtoisesti kliiniseen lääketutkimukseen voi vaikuttaa epäasianmukaisesti joko odotus osallistumiseen liittyvistä hyödyistä tai pelko

hierarkiassa ylempänä olevien henkilöiden vastatoimista, jos he kieltäytyvät osallistumasta, riippumatta siitä, ovatko tällaiset odotukset perusteltuja vai eivät. Tällaisia rakenteeltaan hierarkkisia ryhmiä ja niiden jäseniä ovat esimerkiksi lääketieteen, farmasian, hammaslääketieteen tai hoitoalan opiskelijat, sairaaloiden tai laboratorioiden alaisasemassa olevat henkilöt, lääketeollisuuden työntekijät, sekä puolustusvoimissa olevat henkilöt ja vangit. Muita haavoittuvassa asemassa olevia tutkimukseen osallistujia ovat hoitokodeissa olevat henkilöt, työttömät tai varattomat henkilöt, hätätilanteessa olevat potilaat, etniset vähemmistöt, kodittomat, paimentolaiset, pakolaiset, alaikäiset tai henkilöt, jotka eivät kykene ilmaisemaan suostumustaan.

EN-FI-termisanasto

A	
access control	käyttöoikeuksien hallinta
activity / activities	toimi / toimet (sisältää tehtävät, vastuut ja toiminnot)
adaptability	joustavuus, mukautuvuus
adjudication committee	arviointitoimikunta
adverse drug reaction	lääkkeen haittavaikutus
adverse drug reaction patterns	lääkkeen haittavaikutusten esiintymismallit
adverse event	haittatapahtuma
adverse reaction	haittavaikutus
aggregate	koota yhteen
analysis sets decisions	analyysijoukkojen valintapäätökset
annex	liite
appendix	täydentävä liite
appropriate decision making	asianmukainen päätöksenteko
assent	alaikäisen suostumus
assessment of efficacy	tehokkuuden arviointi
assessment of safety	turvallisuuden arviointi
audit	auditointi
audit certificate	auditointitodistus
audit frequency	auditointiväli (kuinka usein auditoidaan)
audit report	auditointiraportti
audit trail	jäljitettävyyshetki
B	
basic product information brochure	valmisteyhteenvedo (tai muut olemassa olevat hyväksytyt tuotetiedot)
bias	harha
bioavailability	biologinen hyötyosuus
biostatistician	biostatistikko
blinding / masking	sokkoutus
C	
case report form	tietojenkeruulomake
central image reading facility	keskitetty kuvantamisen tulkin yksikkö
centralised monitoring	keskitetty monitorointi
certified copy	varmennettu kopio
clinical development	kliininen kehitys
clinical management	kliininen hoito
clinical research	kliininen tutkimus
clinical trial	kliininen lääketutkimus
clinical trial protocol	(kliinisen lääketutkimuksen) tutkimussuunnitelma
clinical trial/study report (CSR)	kliinisen lääketutkimuksen raportti (CSR)
comparator	vertailuvalmiste
compliance	vaatimustenmukaisuus

compound	yhdiste
computerized system	tietokoneistettu järjestelmä
computerized system validation	tietokoneistettujen järjestelmien validointi
contract research organization (CRO)	sopimustutkimusorganisaatio (CRO)
coordinating investigator	koordinoiva tutkija
criticality (higher criticality)	kriittisyys (kriittisempi)
critical to quality factor	kriittinen laatutekijä
D	
data acquisition tool	tiedonkeruutyökalu
data analytics	data-analytiikka
database lock checklist	tietokannan lukituksen tarkistuslista
data handling	tietojen käsittely
data integrity	tietojen eheys
data management	tiedonhallinta
data management plan	tiedonhallintasuunnitelma
data manager	tiedonhallinnan asiantuntija (data manager)
data outlier	oudokki
data scientist	data-analyttikko
data set	tietoaineisto / datajoukko
decentralised elements	hajautetut elementit
decentralised settings	hajautetut toimintaympäristöt
decoding, emergency decoding	koodin purku, koodin purku hätätilanteissa
direct access	suora pääsy
dose	annos
dose interval	annosväli
drug	lääke
duration of dosing	annostelun kesto
E	
efficacy endpoint	tehoon liittyvä päätetapahtuma
electronic health records	sähköiset potilasasiakirjat (asiakastiedot)
eligible trial participant	tutkimukseen soveltuva osallistuja
elimination	eliminaatio
endpoint assessment	päätetapahtuman arviointi
enrolment log	lista tutkimukseen otetuista osallistujista
ePRO	potilaan sähköisesti raportoima(t) tulos/tulokset (ePRO)
escalation	eskalointi
essential records	oleelliset tallenteet
estimand	estimandi
expectedness	odotettavuus
expedited reporting	nopeutettu raportointi
F	
favourable opinion	puoltava lausunto
fitness for purpose	tarkoitukseen sopivuus

formulation	formulaatio
frequency	esiintymistiheys
G	
genotoxicity	genotoksisuus
good clinical practise (GCP)	hyvä kliininen tutkimustapa (GCP)
H	
human equivalent dose	vastaava ihmisannos
I	
Identification code	tunnistekoodi
impaired organ function	elimen toimintahäiriö
Impartial witness	puolueeton todistaja
implement	toteuttaa, ottaa käyttöön, panna täytäntöön
Important protocol deviation	merkittävä poikkeama tutkimussuunnitelmasta
Incident	tapahtuma
Independent Data Monitoring Committee (IDMC)	riippumaton tietojenseurantatoimikunta (IDMC)
Independent Ethics Committee (IEC)	riippumaton eettinen toimikunta
indication	käyttöaihe
Informed consent	tietoon perustuva suostumus
injury	henkilövahinko, haitta
inspection	(viranomais)tarkastus
institution	tutkimuslaitos
Institutional Review Board (IRB)	tutkimuslaitoksen arviointilautakunta
Interactive Response Technologies (IRT)	vuorovaikutteiset vastausjärjestelmät (IRT)
interface	rajapinta
Interim clinical trial/study report	kliinisen lääketutkimuksen väliraportti
investigational product	tutkimusvalmiste
investigator	tutkija
investigator-initiated	tutkijalähtöinen
investigator's brochure (IB)	tutkijan tietopaketti (IB)
investigator site	tutkimuspaikka
investigator site file	tutkijan kantatiedosto
investigator site staff	tutkimusta suorittava henkilö(stö)
intercurrent event	Tutkimushoidon aloittamisen jälkeen ilmenevä tapahtuma, joka vaikuttaa kliinisen tutkimuskysymyksen kannalta olennaisesti mittauksiin, niiden tulkintaan tai olemassaoloon [ks. ICH E9(R1)]
interventional clinical trial	interventiotutkimus
issue	asia, poikkeama, ongelma
L	
labelling	pakkausmerkintä
legally acceptable representative	laillinen edustaja
line listings	(rivikohtainen) listaus

M	
malpractice	hoitovirhe, virheellinen menettely
medicine	lääke
metadata	metatieto, metatiedot
monitor	monitoroija
monitoring	monitorointi
monitoring plan	monitorointisuunnitelma
monitoring report	monitorointiraportti
multicentre trial	monikeskustutkimus
N	
nonclinical pharmacology	ei-kliininen farmakologia
nonclinical study	ei-kliininen tutkimus
noncompliance	vaatimusten laiminlyönti
O	
oversight measures, oversight processes	valvontamenettelyt, valvontatoimet
P	
participant	(tutkimukseen) osallistuja
penetration testing	tunkeutumistestaus
performance metrics	toiminnan tunnusluvut, suorituskykymittarit
pharmacological class	farmakologinen luokka
placebo	lumelääke, plasebo
principal investigator	johtava tutkija, päätutkija
product	valmiste
product specifications	valmisteyhtenveto
proportionate risk-based approach	oikeasuhtainen riskiperusteinen lähestymistapa
protocol	tutkimussuunnitelma
protocol amendment	tutkimussuunnitelman muutos
provision	vaatimus, määräys, säännös
Q	
quality assurance (QA)	laadunvarmistus
quality by design	laadun suunnittelu
quality control (QC)	laadunvalvonta
quality culture	laatukulttuuri
quality tolerance limits	laatutoleranssirajat
query	tarkistuspyyntö
query resolution	selvitetty tarkistuspyyntö
R	
randomization	satunnaistaminen
real-world source	tosielämän tietolähde
reconciliation	ristiintarkistus
record	tallenne
recruit	rekrytoida
reference dosage form	vertailuannostelumuoto

reference point	viitekohta
reference safety information (RSI)	turvallisuutta koskevat viitetiedot (RSI)
regulatory authorities	valvontaviranomaiset
regulatory requirements, applicable regulatory requirements	lainsäädännön vaatimukset
repository	tietokanta, tallennuspaikka, arkisto
rescue medication	tutkimussuunnitelman mukaisesti otettava (häätä)lääke
reversibility	palautuvuus
revised	päivitetty
risk based strategies	riskiperusteinen strategia
risk-benefit assessment	riskien ja hyötyjen arviointi
risk management	riskienhallinta
risk mitigation	riskien vähentäminen
root cause analysis	juurisyyanalyysi
route of administration	antoreitti
S	
SAE reconciliation	Vakavien haittatapahtumien (SAE) tietojen ristiintarkistus
safety monitoring	turvallisuusseuranta
sample size	otoskoko
screening log	lista seulotuista osallistujista
serious adverse event (SAE)	vakava haittatapahtuma (SAE)
service provider	palveluntarjoaja
signature	allekirjoitus
source data	lähdetiedot
source records	lähdetallenteet
species	laji
sponsor	toimeksiantaja
sponsor-investigator	toimeksiantaja-tutkija
standard operating procedure (SOP)	vakioitu toimintaohje (SOP)
sub-investigator	avustava tutkija
suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR)	epäilty odottamaton vakava haittavaikutus (SUSAR)
system defect	järjestelmävirhe
systemic distribution	jakautuminen elimistössä / systeeminen jakautuminen
T	
terminal medical records	kuolintodistus
trial conduct	lääketutkimuksen organisointi, toteuttaminen tai suorittaminen
trial master file	lääketutkimuksen kantatiedosto
trial participant	tutkimukseen osallistuja
trial participant identification code	tutkimukseen osallistujan tunnistekoodi
U	
unbiased	harhaton
unblinding	sokkoutuksen purkaminen

unfavourable and unintended effect	epäsuotuisa ja tahaton vaikutus
unfavourable medical event	(tutkimuksen kannalta) epäsuotuisa lääketieteellinen tapahtuma
unit dose	kerta-annos
V	
validation status	validoinnin tila
validity	pätevyys
vulnerable participant	haavoittuvassa asemassa oleva osallistuja