



RAVIMIAMET

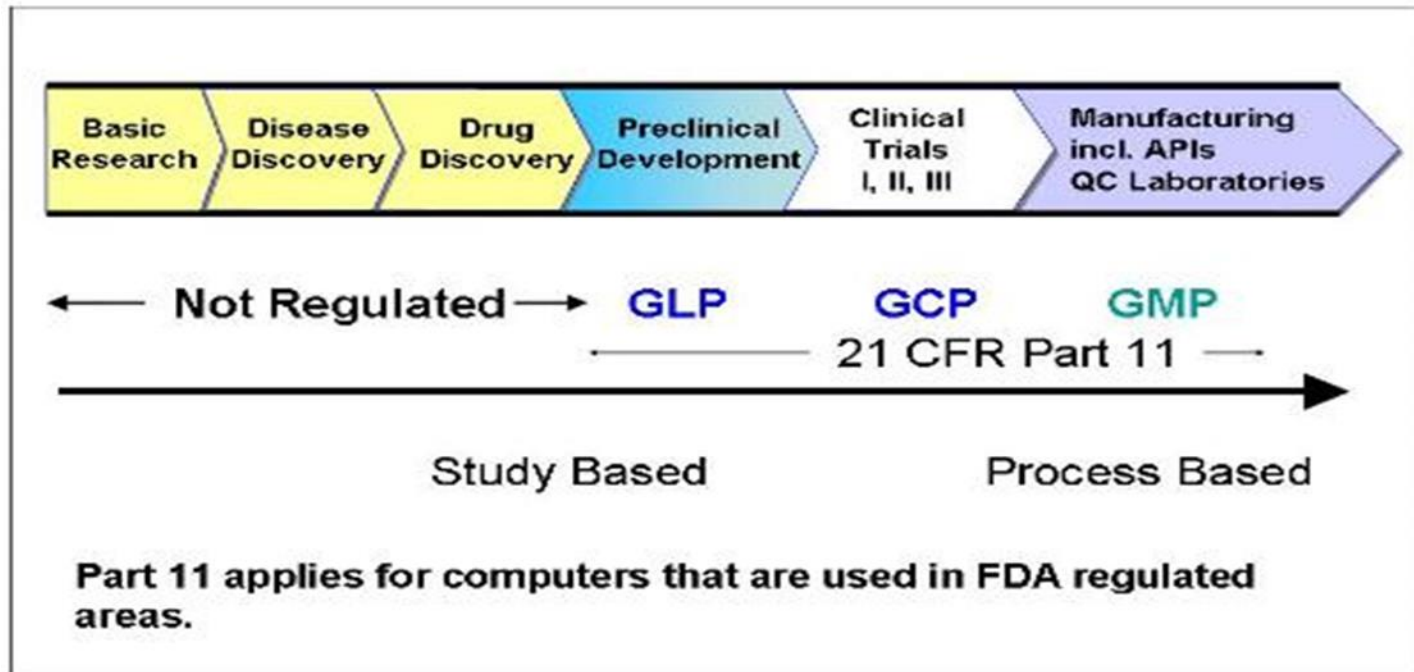
# Kliiniliste uuringute nõuded

**Katrin Kiisk**

**Ravimiamet** / peadirektori asetäitja

14.06.2017

# Ravimiarendus ja regulatsioonid



# Õigusraam ja juhendid

## Õigusaktid:

- Ravimiseadus
- 3 Sotsiaalministri määrust

## Juhendid:

- Kliiniliste uuringute head tavad (Good Clinical Practice- GCP)
- Helsingi deklaratsioon

# Ravimiseadus

## Kliiniline uuring – mis see on?

- Kliiniline ravimiuuring on ravimite kasutamine inimestel või veterinaarravimite kasutamine loomadel andmete kogumiseks ravimi toime, kõrvaltoime, imendumise, jaotumise, muutumise, väljutuse, efektiivsuse ja ohutuse kohta
- Meditsiinieetika komitee ja Ravimiameti luba
- Ei ole ravimiuuring, kui selle käigus ei ole ette nähtud muutusi uuringus osaleja arstlikus jälgimises ega alustata uue ravimi kasutamist, vaid kogutakse igapäevase meditsiinipraktika käigus andmeid ravimi omaduste kohta
- Meditsiinieetika komitee kooskõlastus, teavitada Ravimiametit

# Ravimi kliinilise uuringu alguseks loetakse...

uuringu toimumise kohta teabe avalikustamist  
võimalikule uuringus osalejale või uuringuga seotud  
toimingute tegemist

# Kes võivad uuringut teha?

- Arstid, oma erialal oma pädevuse piires
- Osaleda võivad:
  - teised tervishoiutöötajad
  - tervishoiuteenuse osutajad
  - apteegiteenuse osutajad
- Omavahelised õigused ja kohustused määratakse lepinguga

# Sponsor

- Vastutab uuringu kõikide aspektide eest, sh kvaliteedi
- Tagab:
  - ravimi kohta tõese ja ammendava teabe
  - uuringus osalejate kindlustuskaitse
  - kõrvalnähtudest ja uuringuplaani muudatustest teatamise
- Edastab 1x aastas uuringu aruande
- Teatab kliinilise uuringu lõppemisest, esitab kokkuvõtte

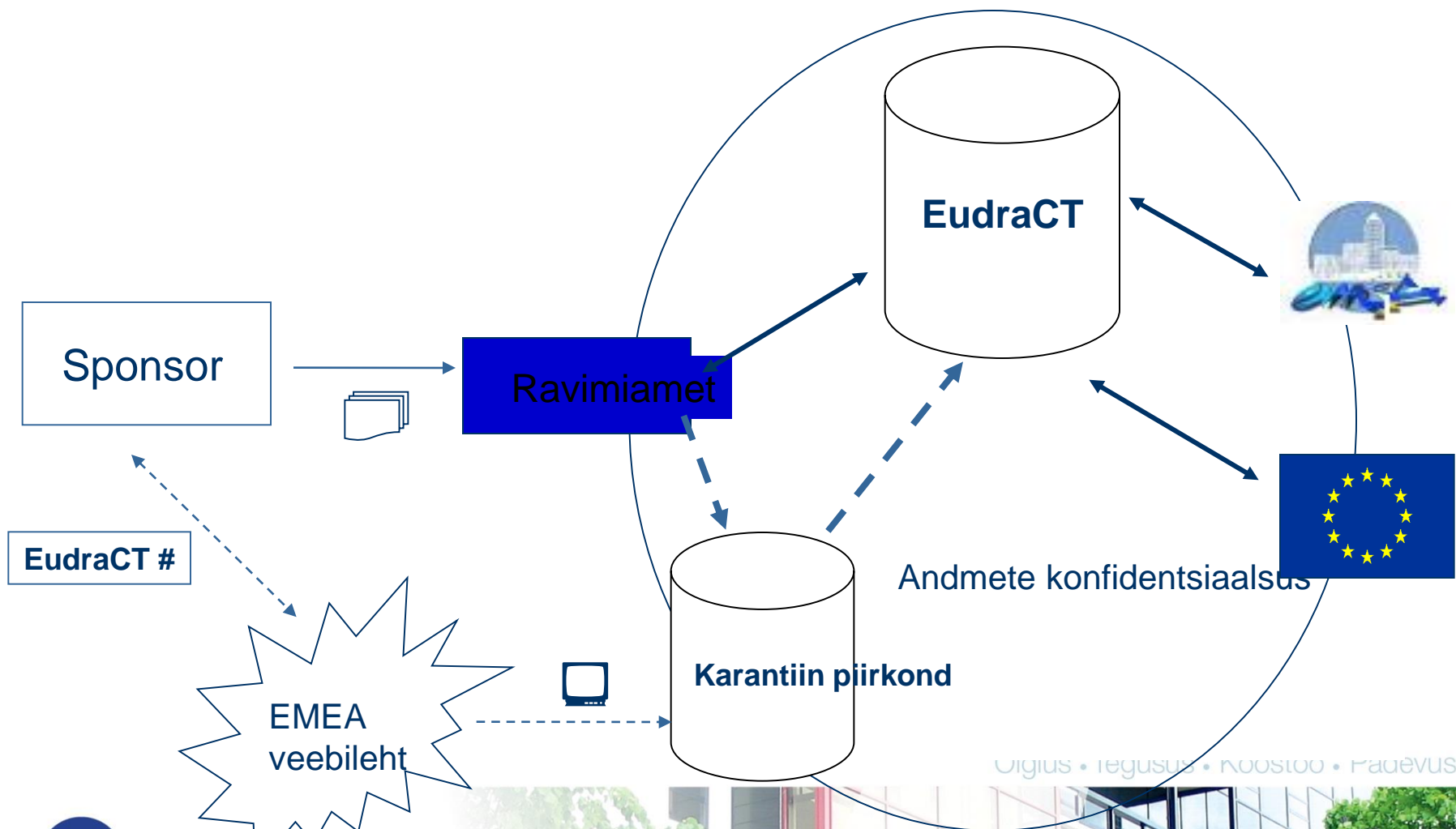
# Ravimi kliinilise uuringu teostamise tingimused ja kord – Ravimiametile esitatavad andmed

Taotlus jt dokumendid

- Taotlus (paber kandjal + XML)
- Uuringukeskuse juhi nõusolek
- Riigilõivu tasumist tõendav dokument
- Meditsiinieetika komitee luba
- Kindlustuspoliis (koopia)
- Uuringuplaan
- Andmed uuritava ravimi kohta
- Patsiendi teadva nõusoleku vorm ja patsiendi infoleht
- Pakendi etiketi eestikeelne näidis
- Sama uuringuravimiga käimasolevate uuringute loetelu
- + vajadusel muud dokumendid



# EL kliiniliste uuringute register - EudraCT



Origins • Regulus • Koostöö • Pääevus

# Kliiniliste uuringute meditsiinieetika komitee töökord - eetikakomiteele esitatavad andmed

- avaldus kliinilise uuringuga seotud andmete läbivaatamiseks määruse lisas toodud vormis
- uuringuplaan koos kehtivate muutustega
- osaleja andmekaart
- uuritava ravimi omaduste kokkuvõte
- patsiendi infoleht ja teadva nõusoleku vorm
- uuringu teostajate ajakohastatud elulookirjeldused (*curriculum vitae*)
- muud dokumendid komitee kirjalikul nõudmisel

# Osalejate värbamine

- Lubatud üksnes eetikakomitee kooskõlastatud viisil
- Värbamiskuulutuses vms peab olema selgelt välja toodud, et tegemist on teadusliku uuringuga ning et uuringuga võib kaasneda oht osaleja tervisele
- Nõusolek 2 ex's, millele kirjutavad alla uuringus osaleja või tema seaduslik esindaja ning uuringus osalejat teavitanud isik (st originaalid, mitte koopia).  
Allkirjastamise kuupäev!

# Uuringuga seotud muudatused

- Kohustus täpselt järgida uuringuplaani
- Olulistest muutustest rakendamiseks tuleb enne saada RA ja EK heakskiit

# Andmete kogumine ja säilitamine

- Kõik uuringusse panustajad peavad tagama:
  - kogutud andmete täielikkuse ja tõepärasuse
  - andmete võrdlemise võimaluse algallikatega
  - kvaliteedi tagamise süsteemi toimimise
  - uuringus osaleja isikuandmete kaitse
- Uuringu juht peab kindlustama andmete säilitamise 15 aastat pärast uuringu lõppemist
- Sponsor peab teavet säilitama kuni müügiloa saamiseni või vähemalt 5 aastat pärast ravimi uurimise lõpetamist

# Uuringu lõpetamine

- Uuringu sponsor/uuringu juht peab uuringu viivitamatult lõpetama, kui on suur oht osalejate elule ja tervisele
- Uuringu varase lõpetamise korral teatatakse sellest 15 kalendripäeva jooksul kirjalikult RA'le ja eetikakomiteele, paanipärase lõpetamise korral 90 kalendripäeva jooksul
- pärast uuringu lõppu tuleb esitada uuringu aruanne

# Tõsistest kõrvalnähtudest teatamise kord

## Mõisted

- Kõrvalnäht (kn)
- Kõrvaltoime (kt)
- Tõsine kõrvalnäht, -toime

## Teatamine

- Arst teatab tõsistest kt/kn uuringu sponsorile
- Sponsor:
  - sisestab tõsised ettearvamatud kt-d EL ravimiohutuse andmebaasi
  - hoiab alles kõik arstide poolt talle esitatud kn teatised ning esitab need nõudmisel RA'le
  - 1 kord aastas esitab RA'le ohutusaruande

## Teatise edastamise tähtajad:

- Surmaga lõppenud või eluohtlikud ettearvamatud kt-d – teatada viivitamatult, kuid mitte hiljem kui 7 kp jooksul teabe saamisest
- Eluohtlik kt - 8 kp jooksul edastada täiendav teave
- Kõik ülejäänud tõsised ettearvamatud kt (st need, mis ei lõppenud surmaga ega olnud eluohtlikud) – 15 kp jooksul alates teabe saamisest



# Uus kliiniliste uuringute määrus

- Uued mõisted nt väheseakkuvad kliinilised uuringud, kaassponsorlus
- Nõusoleku võtmine erakorralise abi olukorras lihtsam
- Erialaspetsialistide ja tavakodaniku kaasamine hindamisse
- Sponsorile lisandub teavitamiskohustus (kliinilise uuringu alustamine, värbamise lõpetamine)
- LR-de ühisprotseduurid: taotluse menetlemiseks ja ohutusandmete hindamiseks
- Määrus: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2014\\_536/reg\\_2014\\_536\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf)

# Menetluslikud muutused

Praegu	Tulevikus
Taotlus igasse liikmesriiki	1 taotlus
Elektroonselt, paberil	E- taotlus portaali kaudu
Igas riigis vähemalt 2 taotlust – raviametile ja eetikakomiteele	1 taotlus
Iga riik menetleb eraldi, siseriiklikult raviametid ja eetikakomiteed menetlevad eraldi	Üks koordineeritud menetlus EL-s ja siseriiklikult
Palju otsuseid – iga LR kohta vähemalt 2 otsust x LR arv	Üks otsus LR kohta, koordineeritud otsus EL-s
Avalik teave vähene	+ uuringu hinnangu kokkuvõte, uuringu – ja inspeksiooni tulemused
Menetlusaeg 60 p	45 p

# Siseriiklik korraldus

- Eetikakomiteede kaasamine
- Hüvitamissüsteem
- Taotlust hindava meeskonna moodustamine – 1 tavakodanik
- Tootmistegevuste osas (nt ravimi ümberpakendamine haiglas vm)
- Õigus keelata nt nende isikute kaasamist, kellel juriidilistel põhjustel keeruline osaleda (vangid, sõjaväekohuslased)
- Edasikaebamise õigus
- Informeeritud nõusoleku võtmine – seaduslik esindaja
- Nõuded arstide pädevusele/erialale
- Andmekaitseenõuded
- Hindamistasud
- Trahvid vm

# Mõned praktilised aspektid

## RA veeb

- Õigusaktid, statistika, viited eetikakomiteedele
- GCP juhend
- Uuringudokumentide näidisvormid koos selgitusetga:
  - Uuringuplaani vorm (inglise keeles)
  - Uuringus osalejate sõelumise register
  - Uuringus osalejate kaasamise ja identifitseerimise loend
  - Algdokumentide loend
  - Allkirjaleht
  - Temperatuuri dokumenteerimise leht

# Uuringuplaani vorm

1. SUMMARY
2. INTRODUCTION AND RATIONALE
  - 2.1 Background and epidemiology of targeted disease
  - 2.2 Name and description of investigational medicinal product(s)
    - 2.2.1 Summary of findings from nonclinical studies
    - 2.2.2 Summary of findings from clinical studies
    - 2.2.3 Summary of known and potential risks and benefits
    - 2.2.4 Description of and justification for the route of administration, dosage, dosage regimen, and treatment period(s).
  - 2.3 Study rationale
3. OBJECTIVES
  - 3.1 Primary objective
  - 3.2 Secondary objective
  - 3.3 Exploratory objectives
4. STUDY DESIGN
  - 4.1 Study description
    - 4.1.1 Study duration per subject
    - 4.1.2 Planned number of subjects and sites
  - 4.2 Study endpoints
  - 4.3 Study design and schematic diagram
  - 4.4 Schedule of study assessments
  - 4.5 Rationale for study design and selection of dose

.....

## 12. REFERENCES

Näiteks:

2. INTRODUCTION AND RATIONALE
  - 2.1 Background and epidemiology of targeted disease
    - (a) *Description of the population to be studied*
    - (b) *References to literature and data that are relevant to the trial, and that provide background for the trial.*

# Kuluallikad

- Uuringu administreerimine, teenused (statistika ja monitooring, IT/andmetöötlus)
- Tulemusnäitajate mõõtmisel kasutatav tehnoloogia, labor jne
- Uuringukoht ja personal
- Patsientide kaasamisega seotud kulud (kindlustus - riigiti 3x erinevus hindades jm)
- Ravim, võrdlusravim, muu varustus

# Andmekaitse

- Delikaatsete isikuandmete töötlemiseks AKI luba (loa vajadust ei mõjuta asjaolu, kas isikuandmeid töödeldakse andmesubjekti nõusolekul, sõltumata kes ja milleks töötleb)
- Andmete välisriiki edastamine - isikuandmeid võib edastada välisriiki, kus on piisav andmekaitse tase. Välisriiki, kus piisavat andmekaitse taset pole tagatud, võib isikuandmeid edastada ainult andmesubjekti nõusolekul, AKI loal või isikuandmete kaitse seaduse § 18 lõikes 5 sätestatud alustel

# Uuringute kvaliteet

Miks?

- Patsientide ohutus, õiguste ja heaolu kaitsmine
- Andmete usaldusväärsus

Abiks kvaliteedi tagamisel on:

- Õigusaktid
- Kliiniliste uuringute heade tavade juhend

Kuidas hinnata?

- Monitooring
- Audit
- Inspektsioon



# Inspeksioonid

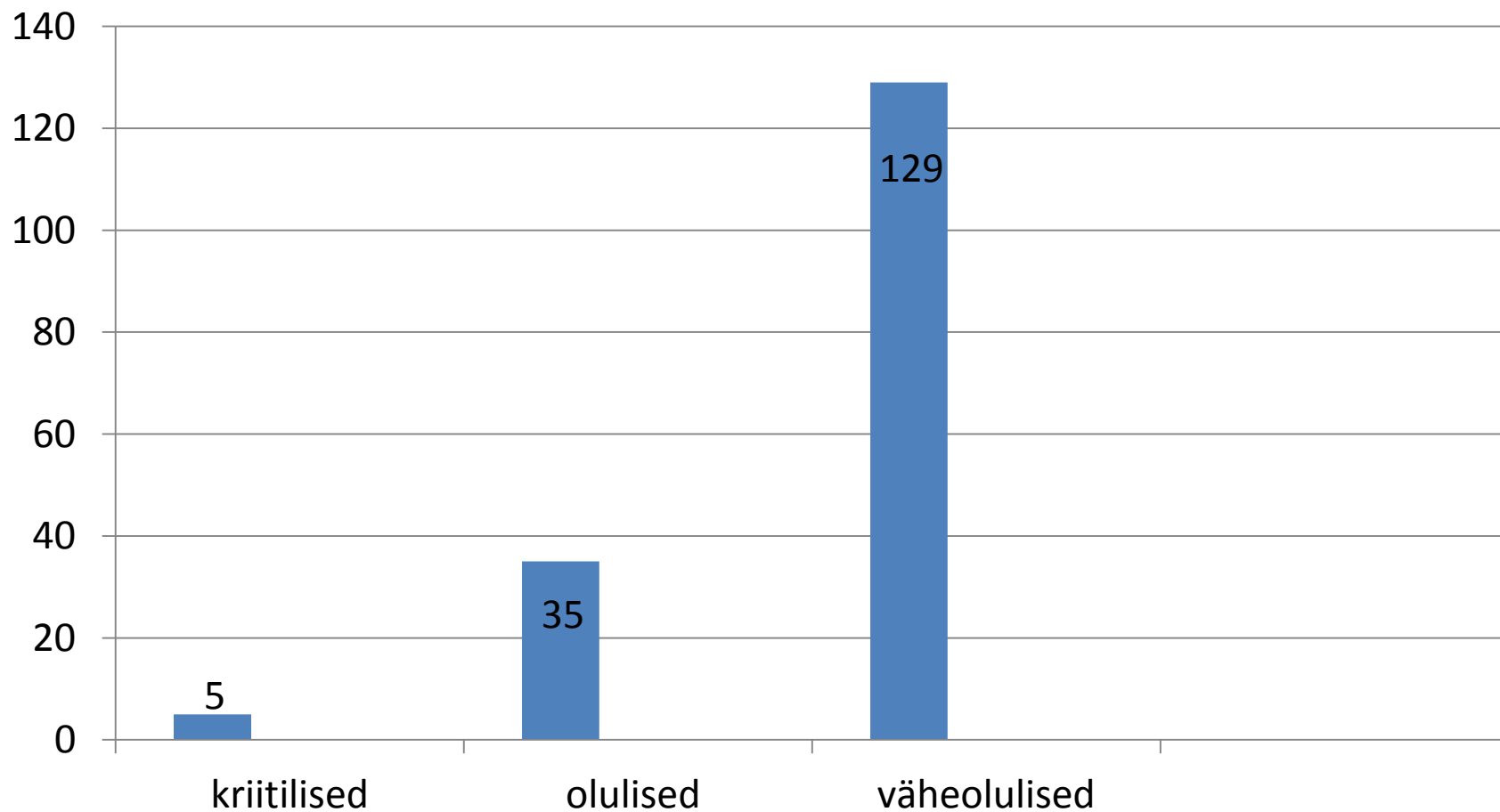
- Keskmiselt 6 inspeksiooni aastas
- Keskused nii Eestist kui mujalt
- Igal aastal mõned tsentraalse müügiloa protseduuriga seotud inspeksioonid
- FDA inspeksioonid (vaatlejana)



# Mittevastavuste klassifikatsioon

- Kriitilised
  - Asjaolud, tegevused või protsessid, **mis mõjutavad ebasoodsalt** patsiendi õigusi, ohutust, heaolu ja/või andmete kvaliteeti ja terviklikkust.
- Olulised
  - Asjaolud, tegevused või protsessid, **mis võivad ebasoodsalt mõjutada** patsiendi õigusi, ohutust, heaolu ja/või andmete kvaliteeti ja terviklikkust.
- Väheolulised
  - Asjaolud, tegevused või protsessid, **mis ei peaks ebasoodsalt mõjutama** patsiendi õigusi, ohutust, heaolu ja/või andmete kvaliteeti ja terviklikkust.

# Eestis esinenud mittevastavuste olulisus aastatel 2012-2016



# Näiteid peamistest mittevastavustest

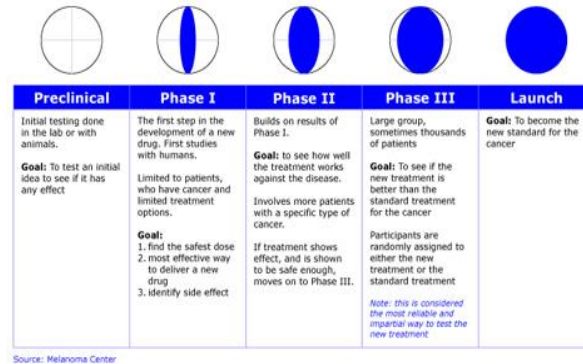
Sponsoripoolsed puudused:

- Andmete käsitlemine - nt protokollid kõrvalekalletest raporteerimise süsteem puudulik
- Monitooring – monitor ei ole uuringukeskuses esinevatest puudustest raporteerinud, monitor ei järgi monitooringuplaani, uurijate koolitamine tehti nt telefoni teel
- Uuringumuudatuste hiline sisseviimine

Uuringukeskus

- Kaasamiskriteeriumitele mittevastavad patsiendid uuringus
- Erisused algandmete ja CRF vahel (nt kaasuv ravi, anamnees jne), CRF parandused ilma kuupäeva ja allkirjata
- Visiidid ei lange kokku uuringuplaaniga
- Uuringuravimi ja kaasuva ravi kasutamine ei ole kooskõlas uuringuplaaniga
- Kõrvaltoimetest ei ole teavitatud või on teavitatud hilinemisega

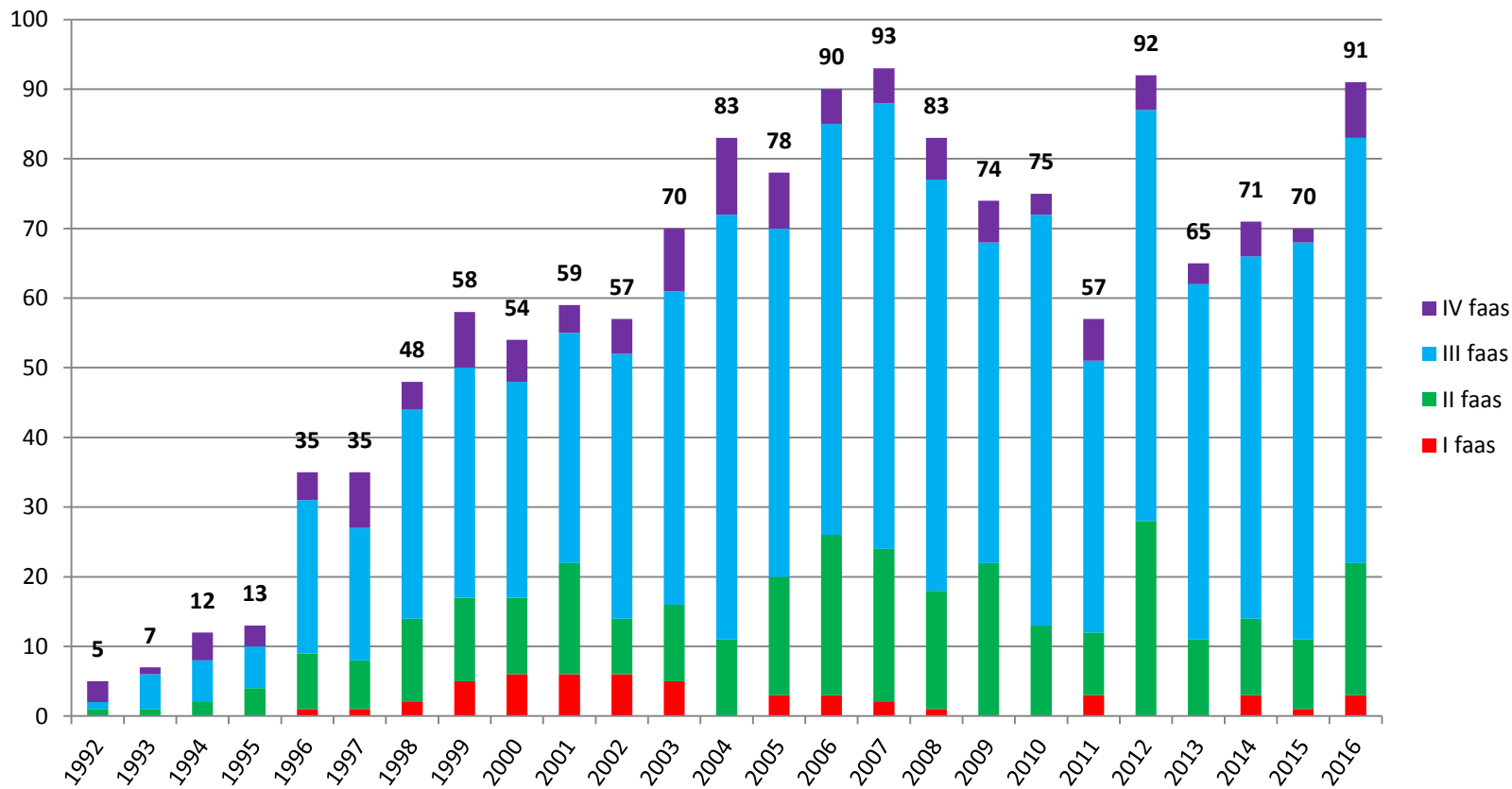
## Phases of Clinical Trials



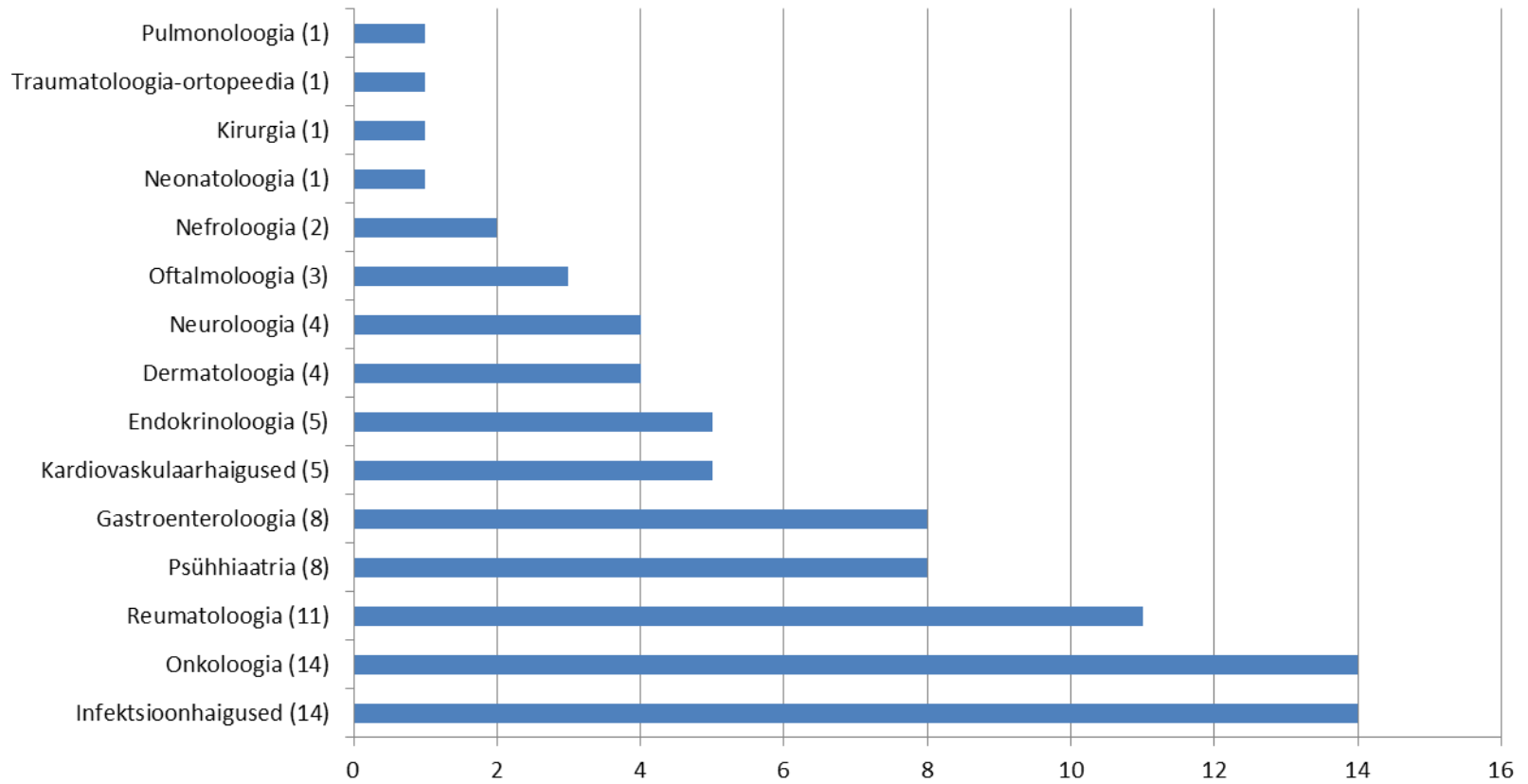
Kui akadeemiliste kliiniliste uuringute andmete alusel muudetakse kliinilisi tavasid, siis on sellel väga suur mõju...

... ja see mõju avaldub palju suuremal grupil inimestest kui oli uuritavate arv uuringus

# Kliinilised uuringud Eestis – esitatud taotluste arv aastate lõikes faaside kaupa



# Esitatud kliiniliste uuringute taotluste arv erialati 2016



# Ravimiamet saab abiks olla:

- kui te pole kindlad kas tegemist on kliinilise uuringuga või mitte
  - taotluse täitmisel
  - kõrvaltoime teatiste edastamisel EL ravimiohutuse andmebaasi
  - veebis - juhendid, dokumendivormid
  - nõustame
  - GCP koolitus
- 
- Vaadake Ravimiameti veebi <http://www.ravimiamet.ee>
  - Küsige [Clinical.trials@ravimiamet.ee](mailto:Clinical.trials@ravimiamet.ee)





RAVIMIAMET

# Aitäh!

Katrin Kiisk

Katrin.Kiisk@ravimiamet.ee