

Kliinilised ravimiuuringud Eestis ja Euroopas

Katrin Kiisk¹, Ülle Toomiste¹

Nüüdisaegse arstiteaduse aluseks on põhimõte, et inimeste ravimiseks kasutatakse võimaluse korral tõestatult tulemuslikke ja ohutuid viise. Ravi ohutust ja tulemuslikkust saab hinnata mitmel viisil, lõplikke järeldusi saab enamasti teha ainult inimuuringute põhjal – hoolikalt planeeritud ja hästi tehtud kliiniline uuring on selleks üks ohutumaid ja kiiremaid viise. Ka Eesti arstiteaduse arengu üheks osaks on siin tehtavate inimuuringute, sh ravimiuuringute arvu suurenemine (vt joonis 1).

Tänapäevaste kliiniliste ravimiuuringute ajalugu Eestis algab 1991. aastast, kui Ravimiametile esitati esimene kliinilise uuringu taotlus. Edasi on kliiniliste uuringute arv pidevalt suurenenud, kuid vaadates viimase viie aasta suundumusi, ei saa enam rääkida uuringute arvu stabiilsest kasvust Eestis.

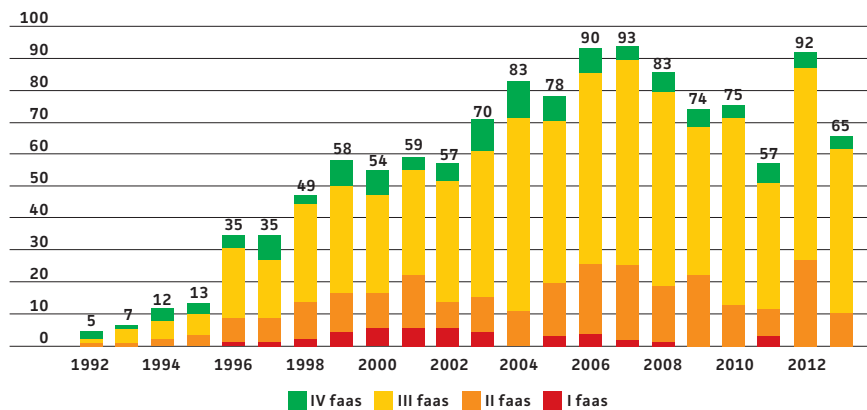
Mis on nende trendide taga? Kas me peaksime muretsema, et kliinilised uuringud kui üks osa tänapäeva meditsiinist ja arstiteaduse arengust on Eestist kadumas, ning mis võib olla selle mõju? Need küsimused tekivad, kui vaadata muutusi kliiniliste uuringute taotluste arvus.

Analüüsidest kliiniliste uuringutega seotud muutusi Eestis, tuleks vaadata arengut meie ümber. Euroopa Majanduspiirkonnas on alates 2007. aastast kliiniliste uuringute arv kahanenud 43% (vt joonis 2), seejuures on kliinilise uuringu alustamiseks kuluv aeg pikenenud 152 päevani ja kliinilise uuringu tegemiseks vajalikud kulud on suurenenud.

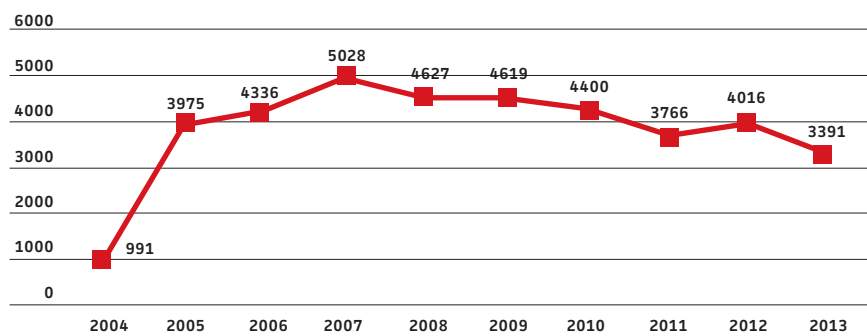
Kuigi 4. aprillil 2001 vastu võetud Euroopa kliiniliste uuringute direk-

tiivi (2001/20/EÜ) eesmärk oli lihtsustada ja ühtlustada kliiniliste uuringute tegemist Euroopa Majanduspiirkonnas, on praegu selge, et eesmärk saavutati vaid osaliselt: sama uuringu läbiviimine mitmes liikmesriigis on jätkuvalt keeruline riigiti erinevate nõudmiste tõttu. See võib olla uuringute arvu vähenemise üks põhjusi. Kliiniliste uuringute arv Euroopas hakkas vähenema pärast direktiivi jõustumist 2004. aastal. Vähenes nii ravimitootjate kui ka akadeemiliste uuringute arv, kuid direktiivi mõju ravimitootjate algatatud uuringutele ei ole nii märgatav kui mõju akadeemilistele uuringutele (1).

Kliiniliste ravimiuuringute arvu vähenemise peamiseks põhjuseks Euroopas on siiski ravimitootjate ratsionaalse majandamise soov. Ravimitootja teeb kliinilisi uuringuid seal, kus on sobivad patsiendid, kus uuringuid tehakse kvaliteetselt, võimalikult kiiresti ning odavalt. Viimaste aastate trend näitab, et kliinilised uuringud liiguvad Euroopast ja Põhja-Ameerikast välja ning eeskätt Aiasse (nt Korea Vabariik, Hiina, India, Taiwan), kus uuringukulud on märkimisväärselt väiksemad, populatsioon on geneetiliselt mitmekesine ja seni ravimata või kasinat ravi saavaid patsiente on palju. Peamiselt liiguvad Aiasse



Joonis 1. Kliinilised uuringud Eestis – esitatud taotluste arv faaside kaupa.



Joonis 2. Kliiniliste uuringute arv Euroopa Majanduspiirkonnas.

¹ Ravimiamet

Võtmesõnad: kliinilised ravimiuuringud, akadeemilised uuringud, Ravimiamet

Allikas: Euroopa Ravimiamet

RAVIMITEAVE RAVIMIAMETILT

III faasi uuringud, selles regioonis toimub juba 33,4% kõikidest III faasi uuringutest maailmas (2). Uuringute geograafiline jaotus faaside järgi näitab, et varase (I ja II) faasi uuringud toimuvad peamiselt Põhja-Ameerikas (62% kõikidest varase faasi uuringutest), III faasi uuringud toimuvad lisaks Aasiale ka Ida-Euroopas ja Ladina-Ameerikas ning IV faasi uuringud Lääne-Euroopas (3).

Euroopa Ravimiameti (*European Medicines Agency*, EMA) 2013. aastal avaldatud aruande kohaselt on ca 62% aastatel 2005–2011 ELi tsentraalse müügiloa taotlemisel esitatud peamiste kliiniliste uuringute patsientidest pärit väljastpoolt Euroopa Liitu ja Šveitsi. Raportis on toodud välja patsientide kaasamise geograafilised trendid: Lähis-Ida, Aasia ja Vaikse ookeani piirkonnast on patsientide kaasamine suurenenud 2%-lt 2005. aastal 13%-ni 2011. aastal, Euroopa Majanduspiirkonnast pärit patsientide osakaal on vähenenud 37%-lt 31,2%-ni ja Põhja-Ameerika patsientide oma 42%-lt 31,5%-ni (4).

Igal aastal esitatakse Euroopa Majanduspiirkonna riikides kokku umbes 4000 kliinilise uuringu taotlust. Ka Euroopas on määravaks uuringusse sobivate patsientide potentsiaal arv riigis – suurriigid saavad uuringutaotlusi rohkem. Ligikaudu 700 kuni 1000 kliinilise

uuringu sooviavaldust aastas saavad Saksamaa, Ühendkuningriik, Itaalia ja Hispaania. Eesti jääb 60–90 taotlusega skaala teise otsa.

Kui võrrelda Eestit lähiriikidega (Balti- ja Põhjamaad) perioodil 2009–2013, siis Rootsis, Soomes ja Norras on taotluste arv stabiilselt vähenenud (vastavalt 23%, 21% ja 17%), Balti riikides on taotluste arv aastate jooksul olnud kõikumine (vt joonis 3). Näiteks esitati 2013. aastal kliiniliste uuringute taotlusi järgmiselt: Rootsis 295, Taanis 283, Soomes 152, Norras 112, Leedus 79, Eestis 65 ja Lätis 58 taotlust. Vaatamata erinevustele Balti riikide rahvaarvus (Eestis 1,3, Lätis 2 ja Leedus 3 miljonit) on taotluste arv neis riikides püsinud peaaegu võrdne.

Vaadates akadeemiliste uuringute (nende algatajaks on teadus- või tervishoiuasutus, arst või teadlane) trende nimetatud perioodil, on Taanis uuringute koguarv püsinud stabiilne just tänu akadeemilistele uuringutele. Taani riik soodustab akadeemiliste uuringute tegemist, tagades uuringus osalejate kindlustuskaitse. Vaadeldud perioodil on selliste uuringute arv suurenenud 30%, kompenseerides sellega ravimitootjate algatatud uuringute arvu vähenemise. Soomes on akadeemiliste uuringute arv kahanenud 33%. Teistes riikides on taotluste arv aastati kõikunud. Akadeemiliste

uuringute taotlusi esitati perioodil 2009–2013 Taanis keskmiselt 103, Rootsis 79, Norras 39, Soomes 48, Eestis 4, Leedus 2 ja Lätis 0,2.

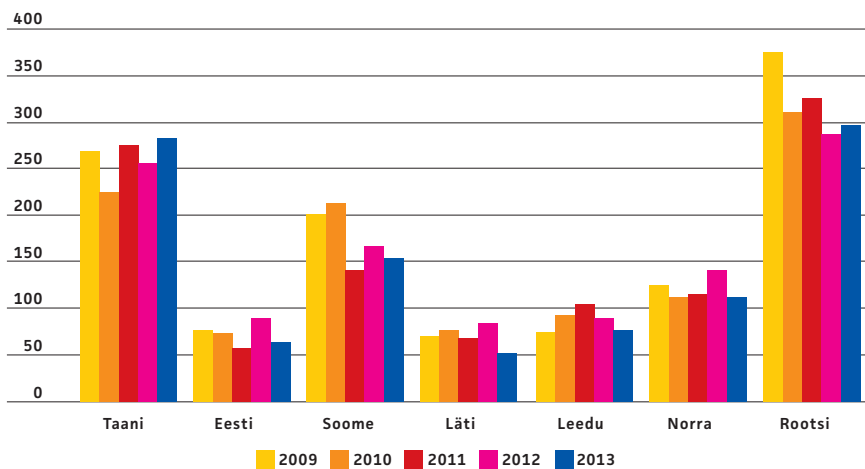
Kliinilised uuringud Eestis 2009–2013

Sellel perioodil sai Ravimiamet keskmiselt 73 kliinilise uuringu alustamise taotlust aastas, uuringusse plaaniti kaasata ligikaudu 19 000 patsienti. Enamasti on tegu rahvusvaheliste mitmekeskuseliste uuringutega, mille üks või mitu keskust avatakse Eestis.

Eestis on tehtud vähe I faasi uuringuid (varaseimad uuringud inimesel ja farmakokineetika uuringud) – keskmiselt 2 uuringut aastas – ja viimastel aastatel ei ole neid peaaegu tehtud. Eesti kliiniliste uuringute ajaloos on olnud ainult üks nn *first-in-man* kliiniline uuring, kus 2007. aastal esimest korda manustati uut ravimit onkoloogiapatsientidele. Suhteliselt vähe on olnud ka II faasi uuringuid (esimesed efektiivsus- ja ohutusuuringud piiratud hulgal patsientidel): keskmiselt 16 uuringut aastas. Valdavalt tehakse Eestis III faasi kliinilisi uuringuid (müügiloaeelsed suured võrdlevad efektiivsus- ja ohutusuuringud): keskmiselt 51 uuringut aastas. IV faasi uuringuid (müügiloa saamise järgsed uuringud) tehakse keskmiselt 6 uuringut aastas, viimastel aastatel on nende arv veidi vähenenud (vt joonis 1).

Tabel 1. Ajavahemikul 2009–2013 enim kliiniliste uuringute taotlusi esitanud ettevõtted

Ettevõte	Taotluste arv
Novartis Pharma	38
GlaxoSmithKline	32
Sanofi-Aventis Recherche	18
Merck Sharp & Dohm Corp.	17
F. Hoffmann La Roche AG	15
Lundbeck	15
Boehringer Ingelheim GmbH	14
Amgen Inc.	12
Pfizer Ltd.	11
Tartu Ülikool	11



Allikas: Euroopa Ravimiamet

Joonis 3. Kliiniliste uuringute taotluste arv Balti- ja Põhjamaades aastatel 2009–2013.

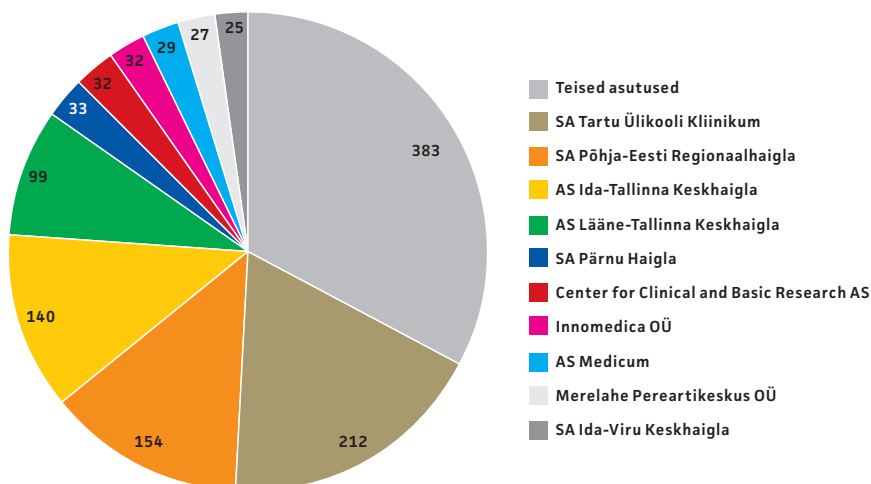
Taotlusi esitas 104 eri sponsorit (uuringu algatajat), kellest valdav osa olid ravimitootjad. 10 enim taotlusi esitanud ettevõtet on näha tabelis 1. Ülejäänud ettevõtted esitasid alla 10 taotluse. On tähelepanuväärne, et aktiivsemate uuringute tegijate hulgas on ka Tartu Ülikool 11 kliinilise uuringu taotlusega, sest üldiselt on akadeemiliste uuringute taotlusi vähe. Kui Euroopa Majanduspiirkonnas on akadeemiliste uuringute ja ravimitootjate algatatud uurin-gute suhe 1 : 3, siis Eestis on see suhe 1 : 60.

Eestis on kliiniliste uuringute tegemisega seotud 45 kliiniliste uuringute firmat (*Clinical Research Organisation, CRO*), kellele sponsorid on delegeerinud enamasti taotluste esitamise, uuringute monitoorimise, vähem uurijate leidmise, ohutusalse infovahetuse ja auditeerimisega seotud kohustusi. Näiteks on sponsor 45%-l juhtudest volitanud CRO enda nimel taotlust esitama. Kokku on taotlusi esitanud 30 CRO-d.

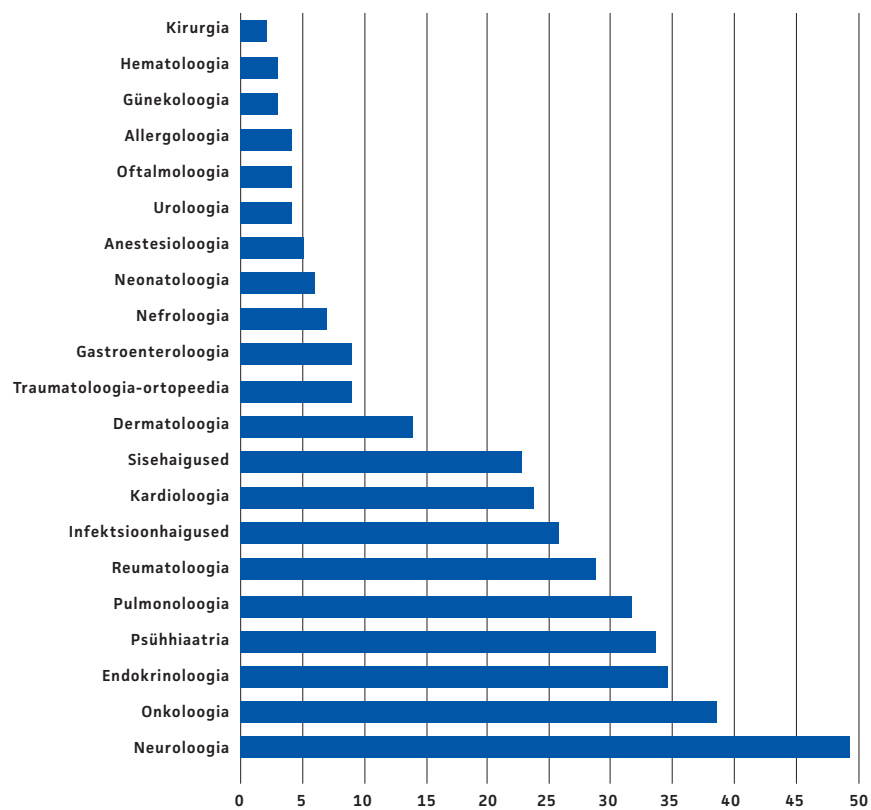
Kliinilisi uuringuid tehakse enamasti regionaalhaiglates ja keskhaiglates, kuid ligi 18% neist toimub ambulatoorses eriarstiabis ja ligi 19% perearstikeskustes. Viimase viie aastaga on perearstipraksiste osakaal mõnevõrra suurenenud. Uuringute jaotumist suuremate keskuste vahel iseloomustab joonis 4.

Valdavalt uuritakse Eestis väike-molekulaarseid keemilist päritolu ravimeid (63%) ja vähem bioloogilisi ravimeid (37%) (vt tabel 2). Viimase viie aasta jooksul on kõige enam avaldatud soovi ravimite uurimiseks neuroloogia, veidi vähem onkoloogia, endokrinoloogia, psühhiaatria ja pulmonoloogia erialal (vt joonis 5).

Enim taotlusi esitatakse hulgi-skleroosi, kasvajate, diabeedi, depres-siooni ning astma ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ravimite uurimiseks. Ravimite uurimiseks lastel on viimasel viiel aastal esitatud 43 taotlust, peamiselt neuroloogia erialal epilepsiaravimite uurimiseks ning infektsioonhaiguste erialal antibiootikumide ja vaktsiinide uurimiseks. Akadeemilisi uuringuid



Joonis 4. Kliiniliste uuringute arv uuringukeskuste kaupa 2009.–2013. aastal.



Joonis 5. Kliiniliste uuringute arv erialati ajavahemikul 2009–2013.

on tehtud peamiselt pediaatria, infektsioonhaiguste, onkoloogia, anestesioloogia, kardioloogia ja psühhiaatria erialal.

Peaaegu igal aastal on mõni kliiniline uuring, mille läbiviimist Ravimiamet ei luba. Peamised põhjused selleks on liigne risk

Tabel 2. Taotluste arv ravimi päritolu järgi 2009.–2013. aastal

Toimeaine päritolu	2009	2010	2011	2012	2013
Keemiline	56	51	43	66	48
Bioloogiline	18	24	14	26	17

RAVIMITEAVE RAVIAMETILT

uuringus osaleja elule ja tervisele ning uuringu teadusliku väärtuse puudumine.

Samuti on igal aastal uuringuid, mida Raviamet lubab teha, kuid mida uuringu sponsor ei alusta või lõpetab planeeritust varem. Viimasel viiel aastal oli selliseid uuringuid 29. Neist 13 uuringut ei alustatud, kuna uuringukeskused ei suutnud värvata ühtegi patsienti; 10 puhul selgus uuringu käigus, et ravimi toime ei ole piisav, ning uuring lõpetati kavandatud varem. Ülejäänud uuringute varajane lõpetamine oli seotud sponsori organisatoorsete või majanduslike kaalutlustega, samuti oli paar uuringut, mis lõpetati uute ohutusandmete ilmnenisel uuringu käigus.

Seega, uuringute varajase lõpetamise põhjuseks oli enam kui pooltel juhtudel uuringusse sobivate patsientide puudumine. Uuringus osalejate tagasihoidlik värbamine on laialt levinud mure ning selle põhjusteidki on analüüsitud üle maailma. Peamised põhjused on harva esinevad haigused ja/või ranged uuringusse kaasamise kriteeriumid, mistõttu sobivaid patsiente ei leita, patsiendi või arsti-uurija barjäärid või uuringukeskuse vähene valmisolek uuringut

alustada ja uuritavaid kaasata etteantud aja jooksul.

Patsiendipoolseks takistuseks võib olla vähene teadlikkus ja arusaam kliinilistest uuringutest, vähene motiveeritus uuringus osaleda, huvi puudus, kartus ohtude ees ning hirm ja usaldamatus olla katsejänes. Arsti-uurija takistusteks võib saada suhtlemine patsiendiga, sh keeruliste terminite selgitamine (nt randomiseerimine), tagasihoidlikud teadmised kliiniliste uuringute olemusest ja uuringumeetoditest, arsti ja arsti-uurija rollide erinevus (nt pakutakse uuringus osalemist üksnes neile, keda arst ise arvab uuringusse sobivat), ajapuudus jm (5).

Kui palju patsiente ja arste osaleb Eestis kliinilistes uuringutes?

Raviameti andmetel on praegu Eestis käimas ligikaudu 200 kliinilist uuringut (vanemad neist algasid 2007. aastal) ning taotluste andmete põhjal osaleb neis ligikaudu 12 000 patsienti, sh 520 last (tegelik osalejate arv võib olla veidi väiksem). Osalejate arv käimasolevates uuringutes ja uuringute arv erialati on toodud joonisel 6.

Kuigi kõige rohkem uuringuid tehakse praegu neuroloogia (33),

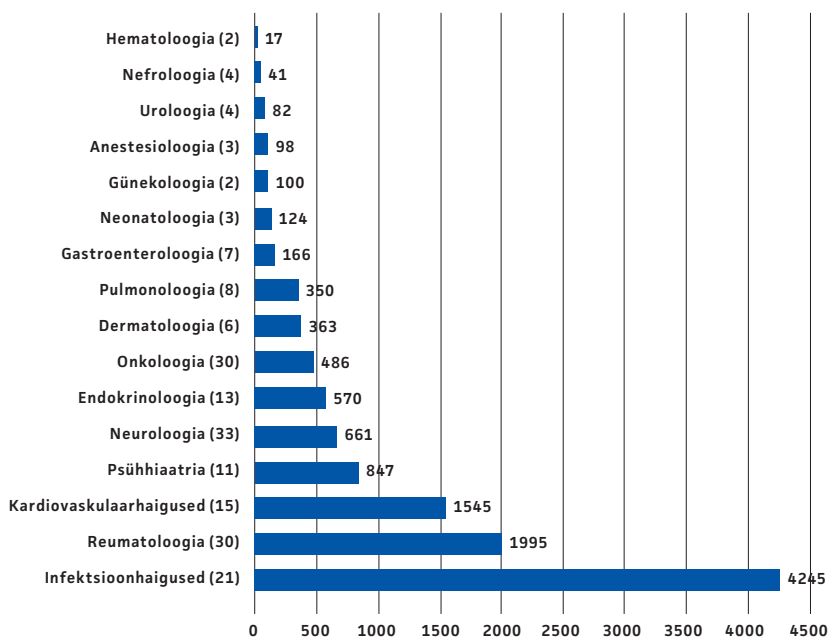
onkoloogia (30) ja reumatoloogia (30) erialal, on kõige rohkem patsiente kaasatud infektsioonhaiguste (4245), reumatoloogia (1995) ja kardiovaskulaarhaiguste (1545) uuringusse. Osalejate arv sõltub eeskätt haiguste esinemissagedusest populatsioonis. Infektsioonhaiguste puhul on suur osalejate arv tingitud rohkest vaktsiiniuuringute arvust (7), kus ühes uuringus osalejaid võib olla üle tuhande.

Käimasolevates uuringutes osaleb vastutavate uurijatena 215 arsti (igal keskusel on oma vastutav uurija). Uuringutega on siiski seotud oluliselt rohkem tervishoiutöötajaid. Lisaks vastutavale uurijale teevad uuringukeskuses uuringut sageli teisedki arstid (kaasuurijad), uuringuõed, proviisorid. Nende kohta puudub Raviametil täpne teave.

Mida annavad kliinilised uuringud arstile ja patsiendile?

Patsiendid, kes juba saavad optimaalset ravi, saavad aidata kaasa uute raviviiside leidmisele. Patsiendid, kelle ravimiseks tavapärasel meetodil ei ole olnud piisavad, võivad saada ravi, mis on väljaspool uuringut kättesaamatu. Mitme eriala puhul näevad ravijuhendid ette, et teatud ravisituatsioonis on patsiendile parim osaleda kliinilises uuringus. Võrreldes tavaolukorraga on arstlik jälgimine uuringuis tihedam ja põhjalikum: osalejate tervislikku seisundit hinnatakse uuringu käigus korduvalt ning olenevalt uuringu pikkusest võib see nii olla aastaid. Patsient saab rohkem teada oma haigusest, ravivõimaluste arengust ja kliinilistest uuringutest.

Arsti osalemine uurijana rahvusvahelises uuringus annab rahvusvahelise suhtlemise võimalusi, uut erialateavet, arusaamise teadusuuringu meetoditest ja arstliku tegevuse dokumenteerimise olulisusest, infot uute ravimite kohta. Kui arst on valmis uuringusse oluliselt panustama, on võimalik kaasa lüüa tulemuste avaldamisel. Teisalt nõuab



Joonis 6. Uuringus osalejate arv käimasolevates uuringutes.

osalemine aega nii arstilt endalt kui ka tugitöötajatelt.

Ohud ja järelevalve

Uuringuravimite ohtude kohta on teavet oluliselt vähem kui turustatavate ravimite kohta. Enne uue ravimi manustamist inimesele hinnatakse riske labori- ja loomkatsete põhjal. Reeglid selleks on rahvusvaheliselt kokku lepitud ja nende täitmist jälgitakse hoolega. Tulenevalt liikide erinevustest ei ole loomkatsete tulemus otseselt ja täielikult inimesele üle kantav ning esimestes kliinilistes uuringutes ei saa täielikult välistada ootamatuid efekte.

Ka siis, kui uut ravimit on juba inimestel uuritud, võib osa riske olla teadmata: mida vähem inimesi on kliinilistes uuringutes osalenud ja mida lühemat aega on ravi kestnud, seda tõenäolisem on uute riskide ilmumine, siis kui ravim on igapäevaselt laialdaselt kasutusel.

Ravimiamet hindab uuringust tulenevaid riske enne uuringu lubamist ja uuringu käigus kõigi olemasolevate andmete põhjal. Ohtu patsiendi elule ja tervisele peab hindama ka iga arst, enne kui ta liitub kliinilise uuringuga. Kui kliinilise uuringu käigus ilmneb, et risk patsiendil elule ja tervisele kaalub üles uuringust saadava kasu, peab arst uuringu lõpetama.

Kliiniliste uuringute kvaliteet Eestis

Kliinilistest uuringutest on kasu siis, kui nad on teaduslikult pädevad ja hästi tehtud. See tagab, et tulemused on usaldusväärsed ja toetavad kliinilisi otsuseid. Minimaalselt tuleb kõigil uuringu tegemises osalejatel kinni pidada kokkulepitud reeglitest (õigusaktid, kliiniliste uuringute hea tava (*Good Clinical Practice*, GCP), Helsingi deklaratsioon jt) ning uuringu plaanist. Seda on vaja patsientide ohutuse tagamiseks, nende õiguste ja heaolu kaitseks ning usalduse püsimiseks ühiskonnas arstiteaduse suhtes.

Andmete usaldusväärsuse kontrollimise panustavad nii sponsorid

(monitooring, audit) kui ka ravimiametid (inspeksioon). Inspeksiooni leiud jagunevad kolme kategooriasse: kriitilised, olulised ja vähem olulised. Kriitilised leiud (nt ebaõiged, võltsitud andmed) vajavad kohest sekkumist, et tagada osalejate ohutus ja uuringuandmete kvaliteet. Olulised leiud iseloomustavad tõsiseid puudujääke uuringus ja rikuvad otseselt hea kliinilise tava põhimõtteid. Samuti võivad need ebasoodsalt mõjutada osalejate õigusi, ohtust, heaolu ja/või uuringuandmete kvaliteeti. Vähem olulised leiud ei mõjuta otseselt patsientide heaolu ega uuringu kvaliteeti, kuid ka need on soovitatav inspeksiooni järel kõrvaldada.

Näiteks toimus 2012. aastal Euroopa Ravimiameti tsentraalse müügiloa hindamise käigus kokku 71 inspeksiooni, millest 83% olid uuringukeskuste, 10% sponsorite ja 4% kliiniliste uuringute organisatsioonide ning 3% laborite jt uuringuga seotud üksuste inspeksioonid. Kokku oli 71 inspeksiooni käigus 918 leidu, millest 37 (4%) olid kriitilised, 392 (43%) olulised ja 498 (53%) väheolulised. Inspeksioonide käigus leiti kõige rohkem kõrvalekaldeid uuringute üldises ja sponsoripoolses korralduses ning uuringukeskustes.

Uuringute üldises korralduses oli leide kokku 374, neist 225 olid väheolulised, 138 olulised ja 11 kriitilised. Peamiselt leiti puudusi uuringu seiskohast olulistes dokumentides (nt andmed uuringuravimite saatmise kohta uuringukeskusesse, puudulik skriiningu nimekiri ning väljaõppes ja kvalifikatsioonis (nt puudused uuringumeeskonna koolituses). Sponsoripoolses tegevuses oli leide kokku 177, neist 70 olid väheolulised, 91 olulised ja 16 kriitilised. Peamiselt leiti puudusi monitooringus (nt monitooringuplaani ei järgitud, puuduste lahendamise käik ei olnud tuvastatav), andmete ja dokumentide haldamises. Uuringukeskustes oli leide kokku 212, neist 110 väheolulised, 97 olulised ja 5 kriitilised. Peamiselt leiti puudusi osalejate andmekartaartide täitmisel (nt lahknevused meditsiini- ja uurin-

gudokumentides), uuringuplaanile vastavuses (nt uuringuravimi annust ei kohandatud uuringuplaani kohaselt; patsiendi tervislikku seisundit skriiningul ei hinnatud; kaasati patsiente, keda uuringuplaani kohaselt ei oleks tohtinud kaasata).

Tsentraalse müügiloa hindamise käigus tehtavad inspeksioonid on vaid väike osa kõikidest Euroopa Majanduspiirkonnas tehtavatest inspeksioonidest.

Eestis on Ravimiamet kliinilisi uuringuid inspekteerinud alates 2012. aastast. Varem on osaletud Ameerika Toidu- ja Ravimiameti (FDA) ning Euroopa Ravimiameti (EMA) ning Euroopa Ravimiameti korraldatud inspeksioonidel Eestis. Kahe viimase aasta jooksul on Ravimiamet inspekteerinud 13 uuringut, neist 6 korral osaleti Euroopa Ravimiameti tsentraalse müügiloa hindamise käigus tehtaval inspeksioonil, mille raames kontrolliti ka kolme uuringukeskust Eestis.

Ei Ravimiameti ega USA ja Euroopa ravimiametite inspeksioonide käigus ei ole Eestis leitud midagi, mis võiks ohustada uuringu osalejaid või kriitiliselt mõjutada uuringutulemuste usaldusväärsust.

Kliiniliste uuringute uus õigusakt

Kuna 2001. aastal vastu võetud direktiiviga ei suudetud kliiniliste uuringute keskkonda Euroopas täiel määral ühtlustada ja selle mitmed sätted takistavad akadeemiliste uuringute tegemist, on Euroopa Komisjon koostanud uue õigusakti eelnõu, mis eeldatavalt jõustub 2014. aastal. Eelnõuga täiendatakse mõisteid (nt vähesekkuvad kliinilised uuringud – uuringud, mis tehakse eelkõige ravimiga, millel on müügiluba, ning kus osalejale kaasnev täiendav risk on tavapraktikaga võrreldes väike), ühtlustatakse kliiniliste uuringute loa taotlemise nõuded ning lihtsustatakse taotlemist. Selleks luuakse ühine portaal, mis võimaldab taotluse esitada mitmesse riiki korraga, seejuures hakkab kogu taotlusega seotud suhtlus toimuma ühe riigi ravimi-

ameti kaudu. Taotluse hindamisse kaasatakse eetikakomitee, vähemalt üks kodanik ning vajaduse korral ka erialaekspertid. Seega, taotleja saab edaspidi ühe loa, mis hõlmab nii uuringu teostamist puudutavat kui ka eetilist hinnangut. Eelnõus on ette nähtud luua riiklik hüvitussüsteem kliinilises uuringus osalejale uuringus osalemise käigus tekkinud kahju hüvitamiseks ning täpsustatud nõuded informeeritud nõusoleku võtmiseks eluohtlikus seisundis patsiendilt.

Kokkuvõte

Suuremat teaduslikku väljakutset pakkuvaid kliinilisi uuringuid (I ja II faasi uuringud) tehakse Eestis tagasihoidlikult. Peamiselt toimuvad siin müügiloaeelsed (III faasi uuringud) rahvusvahelised kliinilised uuringud. Valdavalt on nende algatajaks ravimitootja, harva arst või teadusasutus. Ravimeid uuritakse enamasti neuroloogia, onkoloogia, endokrinoloogia, psühhiaatria ja pulmonoloogia erialal. Igal aastal saab kliiniliste uuringute raames 12 000 – 19 000 valdavalt krooniliste haigustega eri eas patsienti ravi ja/või arstliku jälgimise osaliseks ning uuringute tegemisse panustab juba üksnes vastutavate uurijatena pidevalt üle 200 arsti, lisaks teised tervishoiutöötajad. Seega on väga paljude tervishoiutöötajate puhul olemas eeldus teadusuuringute kultuuri rakendamiseks ka igapäevases arstlikus tegevuses. Kliiniliste uuringute tegemises ei ole Eestis suuri puudusi avastatud, kuid osalejate leidmine uuringutesse on probleemne ja arstide motivatsioon võib olla väike tööandja vähese toe tõttu.

Kliiniliste uuringute Eestis edasikestmise aspektist on kohalikest osapooltest vähe sõltuvaid ja rohkem sõltuvaid tegureid. Mõistlik on keskenduda neile mõjuritele, mida me oma tegevusega suunata saame. Kliiniliste uuringute keskkonna hoidmiseks on vaja säilitada olemasolevad eelised, näiteks kliiniliste uuringute heade teadmistega ja

kogemustega arstid-uurijad, uuringute jätkuv kvaliteet. Uuringute keskkonna arendamiseks Eestis on uue ELi määruse valguses vaja leida mõistlik lahendus Ravimiameti ja

eetikakomitee koostöök, soodustada igapäevasteks raviotsusteks vajalike akadeemiliste uuringute tegemist ning parendada patsientide värbamise võimekust.

Mida tuleks teha, et kliinilised ravimiuuringud Eestis areneks?

- Uuringuid tuleb näha tervishoiusüsteemi igapäevase osana, uuringus osalemine võib olla patsiendile optimaalne ravivalik.
- Uuringus osalejale tuleb tagada tavapärane ravikindlustus ja hüvitus võimaliku tervisekahju puhul, mis tekib uuringu käigus.
- Arste tuleb koolitada kliiniliste uuringute metoodikas (mitte ainult kliiniliste uuringute hea tava vallas).
- Patsientidele tuleb anda igakülgset teavet uuringute vajalikkuse ning patsientide võimaluste ja õiguste kohta uuringuis.
- Suured haiglad peaksid looma uuringute jaoks kompetentsuskeskused ja tugistruktuurid, sh akadeemiliste uuringute toetamiseks, kasulik oleks seda teha koostöös.
- Erialakeskused peaksid saama osaks rahvusvahelistest uuringuvõrgustikest ning vahendama ka patsientidele teavet nende kohta.
- Tervishoiu infosüsteeme arendades tuleks alati silmas pidada ka nende sobivust teadusuuringuks.
- Riik peaks uuringutega tegelevat ettevõtlust väärtustama ja targa majanduse osana eeliskohtlema.
- ELi ja Eesti teadus rahastamine peaks senisest enam keskenduma selgelt rakendusliku väärtusega inimuuringuile.
- Uuringute riiklik, sh eetikaalane järelevalve peaks püsima pädeva, kiire ja arusaadavana, olema pigem toetav kui takistav.

SUMMARY

Trends in clinical trials: Estonia and Europe

Katrin Kiisk¹, Ülle Toomiste¹

The number of clinical trials conducted in the European Union fell by 43% between 2007 and 2013. In Estonia, the annual number of clinical trials has steadily increased over the last two decades but the growth has stalled in the recent few years. This can affect the health care sector in a negative way, and may mean that it takes longer for new methods of treatments to be introduced for patients. The number of patients and principal investiga-

tors involved in the current on-going clinical trials is approximately 12 000 and 215, accordingly.

Between 2009 and 2013 the Estonian State Agency of Medicines received approximately 73 applications for clinical trials per year. Most of the trials conducted in Estonia are international multi-centre phase III studies initiated by pharmaceutical industry. The proportion of the academia- and industry-initiated studies is 60:1. Over half of the clinical trials were carried out at regional hospitals while the percentage of outpatient centres has increased in recent years.

Clinical trials have been carried out in a variety of medical specialities. Top specialties in the last five years have been the following: neurology, endocrinology, psychiatry and pulmonology.

Early termination of clinical trials is a worldwide problem and has raised a wide range of scien-

¹ State Agency of Medicines, Tartu, Estonia

Keywords: academic clinical trials, clinical trials of medicines, State Agency of Medicines

tific, ethical, and resource issues. During the period reviewed, the number of early terminated trials was 29. Almost half of them were terminated owing to enrolment targets having been met. Problems related to recruitment of a sufficient number of subjects were identified. Other reasons, mostly economic, were related to sponsors.

GCP compliance provides public assurance that the rights, safety and well-being of human subjects involved in research are protected and the results of the trials are reliable. In total 13 GCP inspections have been carried out by the Estonian State Agency of Medicines since 2012. No non-compliance has been detected that may affect the well-being of study participants or the value of trial results.

Although the decline in clinical trials in Europe cannot be attributed solely to regulation, it has had an effect on the cost and feasibility of conducting clinical trials. The Commission's new proposal has some potential for creating a more favourable environment for the conduct of clinical trials in the European Union. In Estonia it may, however, prolong the time needed to start a trial.

As research is a prerequisite for high quality health care there are some national initiatives for improving the competitiveness of the country. These should be kept up and developed further.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Hoey R. The EU Clinical Trials Directive: 3 years on. *Lancet* 2007;369:1777-8.
2. Rahman S, Majumder MAA. Managing clinical trials in Asia: Issues, threats, opportunities and approaches. *South East Asia J Public Health* 2012;2:80-4.
3. Thiers F, Sinksey A, Berndt E. Trends in the globalization of clinical trials. *Nature Reviews: Drug Discovery* 2008;7:13-14.
4. European Medicines Agency. Report on patient recruitment and geographical location of clinical trials. 2013. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001758.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (vaadatud 09.04.2013).
5. Fletcher B, Gheorghe A, Moore D, Wilson S, Damery S. Improving the recruitment activity of clinicians in randomised controlled trials: a systematic review. *BMJ Open* 2012;2:e000496.

katrin.kiisk@raviamet.ee

 TARTU ÜLIKOOL

Tartu Ülikooli
endokriinfüsioloogia-
professori

VALLO VOLKE

INAUGURATSIOONILOENG

„Suhkruhaiguse
saladused“

28. mail kell 16.15
ülikooli aulas

Lisainfo www.ut.ee

**KÕIK HUVILISED
ON OODATUD!**