

EU-asetuksen aikana tutkimusvalmisteiden haittavaikutusraportointi (SUSAR) ja vuosiraportointi (ASR)

Kimmo Ingman

Ylilääkäri

Fimea, kliiniset lääketutkimukset

17.3.2022

EU-asetuksen aikana tutkimusvalmisteiden haittavaikutusraportointi (SUSAR)

Lainsäädäntö ja ohjeistus:

- EU:n kliinisten lääketutkimusten asetuksen 536/2014 artikla 42: Toimeksiantajan ilmoitukset Euroopan lääkevirastolle epäillyistä odottamattomista vakavista haittavaikutuksista
- EU:n kliinisten lääketutkimusten asetuksen 536/2014 liite III
- yksityiskohtainen ohjeistus haittavaikutusten raportoinnista: Clinical trials regulation (EU) NO 536/2014 Questions & Answers version 5: 7c Reporting of adverse events/reactions
 - https://ec.europa.eu/health/latest-updates/questions-and-answers-document-regulation-eu-5362014-version-5-january-2022-2022-02-01_en
- Laki kliinisestä lääketutkimuksesta 983/2021 §26

SUSAR raportoinnin CIOMS I lomake

CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT									
I. REACTION INFORMATION									
1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH Day Month Year	2a. AGE Years	3. SEX F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	4-6 REACTION ONSET Day Month Year	8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION			
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)						<input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING			
II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION									
14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)					20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? YES <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> NA <input type="radio"/>				
15. DAILY DOSE(S)			16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION		21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? YES <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> NA <input type="radio"/>				
17. INDICATION(S) FOR USE									
18. THERAPY DATES (from/to)			19. THERAPY DURATION						
III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY									
22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)									
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergies, pregnancy with last month of period, etc.)									
IV. MANUFACTURER INFORMATION									
24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER									
24b. MFR CONTROL NO.									
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER					24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL				
DATE OF THIS REPORT					25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP				

EU-asetuksen aikana tutkimusvalmisteiden haittavaikutusraportointi (SUSAR)

- ei edellytystä eettisille toimikunnille raportoinnista
- toimeksiantajien tulee viiveettä raportoida tutkijoille merkittävät turvallisuuteen liittyvät muutokset (ei kuitenkaan yksittäisiä SUSAR-raportteja)
- koskee kaikkia tutkimusvalmisteita (IMP), myös lume- ja verrokkilääkkeitä
- siirtymäaikana SUSAR-raportoinnissa tulee noudattaa sitä lainsäädäntöä jonka alaisuudessa tutkimus on

EU-asetuksen aikana tutkimusvalmisteiden vuosiraportointi (ASR)

Lainsäädäntö ja ohjeistus:

- EU:n kliinisten lääketutkimusten asetuksen 536/2014 artikla 43: Toimeksiantajan vuosiraportointi Euroopan lääkevirastolle
- EU:n kliinisten lääketutkimusten asetuksen 536/2014 liite III
- yksityiskohtainen ohjeistus haittavaikutusten raportoinnista: Clinical trials regulation (EU) NO 536/2014 Questions & Answers version 5: 7d Annual safety reports

EU-asetuksen aikana tutkimusvalmisteiden vuosiraportointi (ASR)

- ASR:n sisältö ja rakenne kuvattu ohjeessa ICH E2F (kuten DSUR)
- ASR on yleensä tutkimusvalmiste (IMP) kohtainen, mutta myös tutkimuskohtainen raportti on mahdollinen
- ajakohdat Development International Birth Date (DIBD) ja Data Lock Point (DLP) kuten DSUR:issa
- SAE- ja SAR-määritelmät ennallaan
- koskee kaikkia tutkimusvalmisteita, myös verrokkeja, mutta ei lumevalmisteita

EU-asetuksen aikana tutkimusvalmisteiden vuosiraportointi (ASR)

- siirtymäaikana ASR-raportoinnissa tulee noudattaa sitä lainsäädäntöä jonka alaisuudessa tutkimusta tehdään
 - mikäli kaikki tutkimukset ovat direktiivin 2001/20/EY:n mukaisia, toteutetaan kyseisen tutkimusvalmisteen osalta vuosittainen turvallisuusraportointi sekä Fimealle että asianomaiselle eettiselle toimikunnalle kumottuna sovellettavan tutkimuslain mukaisesti; Luettelo vakavia haittavaikutuksia koskevista epäilyistä (tai ns. DSUR, Development Safety Update Report) on toimitettava kerran vuodessa ja lisäksi on toimitettava selvitys tutkittavien turvallisuudesta (Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta 488/1999 10 g § (295/2004))

EU-asetuksen aikana tutkimusvalmisteiden vuosiraportointi (ASR)

- siirtymäaikana ASR-raportoinnissa tulee noudattaa sitä lainsäädäntöä jonka alaisuudessa tutkimusta tehdään
 - mikäli yksikin tutkimus toimeksiantajan tutkimalla tutkimusvalmisteella on hyväksytty asetuksen 536/2014 mukaisesti, tulee vuotuinen turvallisuusraportti toimittaa CTIS-portaalin kautta asetuksen 43 artiklan mukaisesti. Tällöin Fimealle ei toimiteta lain lääketieteellisestä tutkimuksesta 488/1999 10g § mukaista vuosittaista turvallisuusraporttia eikä erillistä selvitystä tutkittavien turvallisuudesta. Velvollisuus toimittaa nämä tiedot eettiselle toimikunnalle kuitenkin säilyy siirtymäaikana.

EU-asetuksen aikana tutkimusvalmisteiden vuosiraportointi (ASR)

- siirtymäaikana ASR-raportoinnissa tulee noudattaa sitä lainsäädäntöä jonka alaisuudessa tutkimusta tehdään
 - siirtymäajan päätyttyä tai aiemmin siirtymäaikana mikäli kaikki toimeksiantajan tutkimalla tutkimusvalmisteella tehtävät tutkimukset on siirretty EU-asetuksen mukaisiksi tutkimuksiksi, kyseisen tutkimusvalmisteen ASR toimitetaan CTIS:n kautta asetuksen 43 artiklan mukaisesti. Samalla poistuu tutkimuslain velvoite toimittaa vuosittainen turvallisuusraportti ja erillinen selvitys tutkittavien turvallisuudesta Fimealle ja eettiselle toimikunnalle.

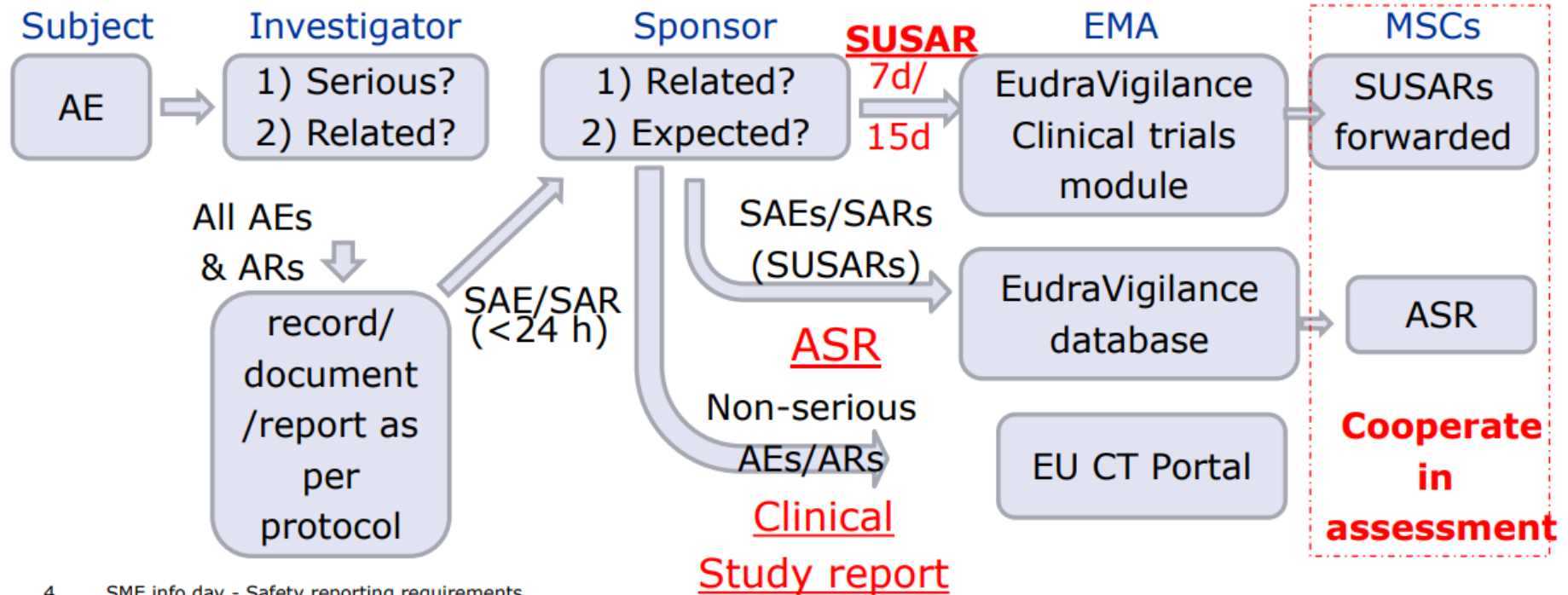
EU-asetuksen aikana tutkimusvalmisteiden vuosiraportointi (ASR)

Kun ASR raportointi tapahtuu pelkästään CTIS-portaalin kautta

- Yksi raportti korvaa kansallisille viranomaisille sekä eettisille toimikunnille edellytetyt lukuisat raportoinnit
- Raportin arviointi tapahtuu EU:n jäsenvaltioiden yhteistyössä asetuksen 44 artiklan mukaisessa yhteisarviointimenettelyssä
- Yhteisarviointimenetteleyssä Safety Assessing Member State (saMS) toimii kuhunkin vaikuttavaan aineeseen liittyvän turvallisuustiedon keskuksena ja muut osallistuvat maat (MSCs) osallistuvat turvallisuustiedon arviointiin
- Mahdolliset tutkimuksen turvallisuuteen liittyvät kysymykset lähetetään CTIS-portaalin kautta

Yhteenveto

(lähde: SME info day 20 Mar 2017, Sophia Mylona Clinical & Non-clinical Compliance , European Medicines Agency)



4 SME info day - Safety reporting requirements

Ennakkokysymyksiä ja vastauksia

Kysymys 1: Pitääkö ylimenokauden aikana raportoida USM/unexpected events impacting B-R sekä suoraan Fimealle että CTIS-portaaliin?

Vastaus 1:

Asetuksen mukaisissa tutkimuksissa asetuksen 538/2014 artikla 53 mukaisesti toimeksiantajan on ilmoitettava asianomaisille jäsenvaltioille EU-portaalin kautta kaikista odottamattomista tapahtumista, jotka vaikuttavat kliinisen lääketutkimuksen riski-hyötysuhteeseen mutta jotka eivät ole 42 artiklassa tarkoitettuja epäiltyjä odottamattomia vakavia haittavaikutuksia. Ilmoitus on tehtävä ilman aiheetonta viivästystä ja viimeistään 15 päivän kuluttua siitä, kun toimeksiantaja on saanut tiedon tapahtumasta. USM (Urgent Safety Measure) asia käsiteellään asetuksen artiklassa 54: Kiireelliset turvallisuustoimet:

1. Jos odottamaton tapahtuma todennäköisesti vaikuttaa vakavasti riski-hyötysuhteeseen, toimeksiantajan ja tutkijan on toteutettava soveltuvat kiireelliset turvallisuustoimet tutkittavien suojelemiseksi.

2. Toimeksiantajan on ilmoitettava EU-portaalin kautta asianomaisille jäsenvaltioille tapahtumasta ja toteutetuista toimenpiteistä.

Ilmoitus on tehtävä ilman aiheetonta viivästystä ja viimeistään seitsemän päivän kuluttua toimenpiteiden toteuttamispäivästä.

Direktiivin alaisissa tutkimuksissa toimeksiantajan on viipymättä tiedotettava tutkijoille ja Fimealle tutkimuslääkkeen turvallisuutta koskevista uusista merkittävistä havainnoista.

Ennakkokysymyksiä ja vastauksia

Kysymys 2: ilmoitetaanko sponsorille turvallisuuden arvioiva (kokoava) jäsenmaa saMS?

Vastaus 2: Ei ilmoiteta. Kaikki jäsenvaltiot joiden alueella tutkimus on käynnissä osallistuvat arviointiin.

Kysymys 3: Tarvitaanko jatkossa ASR:n lähetyksen yhteydessä erillistä lääketieteellistä arviota (aiempi TVH:n lausunto)? Mikä on tilanne ennen lainsäädännön muuttumista aloitetuissa tutkimuksissa?

Kysymys 4: Kun samalla valmisteella tehdään useita tutkimuksia, jotka siirtyvät eri aikaan asetuksen alle, siirtyykö turvallisuusraportointi (esim. DSUR) kokonaan CTIS-järjestelmän kautta tehtäväksi, kun ensimmäinen kyseisen valmisteen raportti on toimitettu portaalin kautta, vai toimitetaanko edelleen direktiivin alla olevien tutkimusten raportit kuten aiemminkin?

Kysymys 5: Miten sponsorin tulee toimia Fimean ASR-submissioiden osalta tilanteessa, jossa samalla lääkeaineella on sekä direktiivin että asetuksen mukainen tutkimus/tutkimuksia käynnissä?

Vastaus kysymyksiin 3, 4 ja 5: tähän asiaan vastattu tässä esityksessä (diat 8-10)

Ennakkokysymyksiä ja vastauksia

Kysymys 6: Tuleeko Fimean DSUR-submissioihin käyttää ainoastaan sähköistä toimitusta FI-CTA (a) fimea.fi, vai onko CESP yhä käytössä?

Vastaus 6: CESP on käytössä direktiivin alaisuudessa menevien tutkimusten submissioihin siirtymäkauden ajan.

Kysymys 7: Voiko SUSAR raporteista (EV raportointi) tulla lisäkysymyksiä jo ennen vuosiraportin toimittamista CTIS:n kautta?

Vastaus 7: kyllä voi

Kysymys 8: Onko raportoinnissa eroa lasten tutkimusten ja aikuisten tutkimusten välillä?

Vastaus 8: Ei ole.

Kysymys 9: Tuleeko raportoinnin tarpeesta muistute / hälyte tutkijalle?

Vastaus 9: Ei tule

Kiitos!