



HAITTAVAIKUTUSTEN ARVIOINTI

TUKIJA:n seminaari
27.9.2004 Säätytalo

Jaostopäällikkö Ali Bardy
Lääkelaitos, valvontaosasto
Kliinisten lääketutkimusten jaosto



KÄSITTEITÄ

Haittatapahtuma. Haitallinen tapahtuma, joka ei välttämättä johdu lääkkeestä.

Haittavaikutus. Lääketutkimuksissa tällaiseksi katsotaan haittatapahtuma, joka voi johtua lääkkeestä.

Vakava haittatapahtuma tai –vaikutus. Johtaa kuolemaan, hengenvaaraan, vaatii tai pidentää sairaalahoitoa, haittaa merkittävästi toimintakykyä tai aiheuttaa epämuodostuman.

Odottamaton haittavaikutus. Vaikutus, jonka luonne, voimakkuus tai seuraus eivät ole yhdenmukaisia valmisteyhteenvedon tai tutkijan tietopaketin kanssa.



ILMOITUKSET LÄÄKETUTKIMUKSISSA TODETUISTA HAITTAVAIKUTUKSISTA

Vakavat odottamattomat haittavaikutukset

- kuolema tai hengenvaara 7 pv kuluessa
- muut vakavat 15 pv kuluessa

Vakavat ei-odottamattomat

- vuosittain, samalla kun annetaan selvitys tutkittavien turvallisuudesta

Ei-vakavat

- huomioidaan kun annetaan selvitys tutkimustuloksista



ULKOMAILLA TODETUT HAITTAVAIKUTUKSET 1.

Jos vakava odottamaton haittavaikutus todetaan monikeskustutkimuksessa, jota tehdään myös Suomessa, ilmoitetaan se eettiselle tmk:lle ja LL:lle.

- ilmoitusvelvollisuus perustuu direktiiviin
- ilmoituksen lääketieteellinen merkitys on vähäinen
- (luennoitsijan käsitys) eettinen tmk voi jättää ne huomiotta, hävittää ne tai tallentaa ne lukemattomina mappiin



ULKOMAILLA TODETUT HAITTAVAIKUTUKSET 2.

Vakavat odottamattomat haittavaikutukset jotka ilmenevät tutkimuksissa, joita ei tehdä Suomessa, mutta joiden aiheuttajaksi epäillään lääkettä, jolla tehdään tutkimuksia Suomessa

- komission yksityiskohtaisen ohjeen mukaan nämä tulisi ilmoittaa
- Lääkelaitos ei niitä tarvitse, niillä ei ole lääketieteellistä merkitystä
- LL määräyksen mukaan toimeksiantajan on ilmoitettava tutkimuslääkkeen turvallisuutta koskevista merkittävistä uusista havainnoista



N Engl J Med.
1999 Sep 9;341(11):785-92.

Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, Hinds CJ.

INCREASED MORTALITY ASSOCIATED WITH GROWTH HORMONE TREATMENT IN CRITICALLY ILL ADULTS.

Critical Care Research Program, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kuopio University Hospital, Finland.



BACKGROUND

The administration of growth hormone can attenuate the catabolic response to injury, surgery, and sepsis. However, the effect of high doses of growth hormone on the length of stay in intensive care and in the hospital, the duration of mechanical ventilation, and the outcome in critically ill adults who are hospitalized for long periods is not known.



METHODS

We carried out two prospective, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trials in parallel involving 247 Finnish patients and 285 patients in other European countries who had been in an intensive care unit for 5 to 7 days and who were expected to require intensive care for at least 10 days. The patients had had cardiac surgery, abdominal surgery, multiple trauma, or acute respiratory failure. The patients received either growth hormone (mean [+/-SD] daily dose, 0.10 +/- 0.02 mg per kilogram of body weight) or placebo until discharge from intensive care or for a maximum of 21 days.



RESULTS

The in-hospital mortality rate was higher in the patients who received growth hormone than in those who did not ($P < 0.001$ for both studies). In the Finnish study, the mortality rate was 39 percent in the growth hormone group, as compared with 20 percent in the placebo group. The respective rates in the multinational study were 44 percent and 18 percent. The relative risk of death for patients receiving growth hormone was 1.9 (95 percent confidence interval, 1.3 to 2.9) in the Finnish study and 2.4 (95 percent confidence interval, 1.6 to 3.5) in the multinational study.



CONCLUSIONS

In patients with prolonged critical illness, high doses of growth hormone are associated with increased morbidity and mortality.



HAITTAVAIKUTUSTEN ARVIOINNIN ONGELMIA

Lääkkeelle tunnusomaiset haittavaikutukset ovat harvinaisia (talidomidi, stilbesteroli).

Haitat ovat yleensä tapahtumia, joita muutenkin esiintyy tutkittavilla henkilöillä.

Lääkehoito voi muuttaa ilmaantuvuutta, sen arvioimiseen tarvitaan tieto ilmiön yleisyydestä ilman lääkettä ja tutkittujen lukumäärästä. Tämä tieto on yleensä vain tutkijoilla.

Jos on tärkeää seurata kuolleisuutta tai sairastuvuutta, tarvitaan riippumaton seurantaryhmä.



HAITTATAPAHTUMA VAI –VAIKUTUS?

Lääkeyritykset esittävät usein arvion todennäköisyydestä, että lääke on syytä.

Mitä epätodennäköisempi jokin haitta on vanhan tiedon perusteella, sitä suurempi merkitys on sen mahdollisella yhteydellä lääkkeeseen.

Dikotominen jako on paras ja yksinkertainen:

- voi johtua lääkkeestä – haittavaikutus
- ei voi johtua – muu haittatapahtuma



VASTUU HAITTAVAIKUTUSTEN SEURAAMISESTA

Päävastuu on tutkimuksesta vastaavalla henkilöllä.

Eettinen tmk ja Lääkelaitos voivat yleensä reagoida vasta liian myöhään.

Eettisen tmk:n ja LL:n on vaadittava riippumaton seurantaryhmä suuriin kuolleisuutta ja sairastuvuutta selvittäviin tutkimuksiin



HAITTOJEN ARVIOINTI EETTINEN TMK JA LÄÄKELAITOS

Lääkelaitoksella on suurempi vastuu, koska:

- LL työskentelee joka arkipäivä
- LL:lla on tietoa, joka ei ole yleisesti saatavilla. Myyntilupahakemukset, haittavaikutusilmoitukset, muut viranomaiset, muut tutkimukset
- LL:lle tulee tarvittaessa antaa selvityksiä
- LL voi määrätä tutkimuksen keskeytettäväksi
- LL voi salassapitosäännösten estämättä tarkastaa tutkimuksen ja tarvittaessa myös potilasasiakirjat



MITÄ TIETOJA EETTISEN TOIMIKUNNAN ON LÄHETETTÄVÄ LÄÄKELAITOKSELLE?

Lausunto tutkimussuunnitelmasta.

Lääkelaitokselle ei tarvitse lähettää lausuntoa tai vastaanottoilmoitusta haittavaikutuksista, hyväksytyistä tutkimussuunnitelman muutoksista tai tutkimuksen päättymisestä, ellei toimikunta niiden takia muuta alkuperäistä lausuntoaan tai ehdota toimenpiteitä.



EUDRACT TIETOKANTAAN ILMOITETUT TUTKIMUKSET 23.9.2004

Yhteensä	504
Suomesta	58
Ruotsista	111
Espanjasta	80
Unkarista	67
Norjasta	43
Italiasta	20
Tanskasta	23
Saksasta	12
Iso-Britannia, Ranska, Puola, Alankomaat	0