

**แนวทางปฏิบัติการรายงานเหตุการณ์
ไม่พึงประสงค์จากการประชุมสัมมนา
“Achieving Guidance in Clinical
Trial Safety Information among
Stakeholder”**

**ชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทย
(FERCIT)**



มิถุนายน, ๒๕๕๔

June, 2011

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ

ชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทย.

แนวทางปฏิบัติการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการประชุมสัมมนา “Achieving Guidance in Clinical Trial Safety Information among Stakeholder. -- กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2554.

40 หน้า.

1. ยา. 2. ยา--การทดสอบ. I. ชื่อเรื่อง.

615.19

ISBN 978-616-7388-29-8

ลิขสิทธิ์ของชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทย
พิมพ์ครั้งที่ 1 จำนวน 1,000 เล่ม พ.ศ. 2554

พิมพ์ที่โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย [5410-200 (2)]

โทร. 02-218-3548-50 โทรสาร 02-218-3551

นางศรีนทิพย์ นิมิตรมงคล ผู้พิมพ์ผู้โฆษณา

<http://www.cuprint.chula.ac.th>

คำนำ

วิธีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events, AE) มีความหลากหลายระหว่างสถาบันโดยเฉพาะเรื่องกรอบเวลาและสิ่งที่ต้องรายงาน เหตุการณ์เกิดในหรือนอกสถาบันและเหตุการณ์นั้นเกิดตามคาดคิดหรือไม่คาดคิด นอกจากนั้น ปริมาณเอกสารรายงานมีจำนวนมาก สร้างปัญหาในแง่ของความต้องการทรัพยากรบุคคลและที่เก็บเอกสาร ยิ่งกว่านั้นการจัดทำรายงานที่สื่อความหมายต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเป็นโจทย์สำคัญสำหรับการปกป้องอาสาสมัครที่มีประสิทธิภาพ ประเด็นเหล่านี้ทำให้ชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทยร่วมมือกับสมาคมผู้ผลิตเภสัชภัณฑ์ในการสร้างความกลมกลืน (harmonize) เรื่องข้อกำหนดในการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เพื่อไว้ให้สถาบันวิจัยทุกแห่งในประเทศไทยได้ใช้

การทำให้กลมกลืนอาศัยแนวทางจาก European Union guidance, OHRP guidance and ICH GCP เป็นพื้นฐาน แนวทางที่ร่างขึ้นมาได้นำเสนอในที่ประชุมจัดโดยชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทย สมาคมผู้ผลิตเภสัชภัณฑ์ สภาวิจัยแห่งชาติ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เครือข่ายวิจัยคลินิกสหสถาบัน (Clinical Research Collaboration Network, CRCN) และฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งจัดขึ้นที่ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อวันที่ 21 มีนาคม 2554 และได้รับความเห็นพ้องต้องกัน นำสู่การจัดทำเอกสารและแจกจ่ายไปยังสถาบันคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ให้ทุนวิจัย และผู้มีส่วนได้ส่วนเสียในการทำวิจัยในคนในประเทศไทย เอกสารนี้ใช้เป็นแนวทางปฏิบัติว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ประเภทใด ที่ต้องรายงานต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย และยังกำหนดกรอบเวลาที่ต้องรายงานไว้ด้วย

ถ้อยคำและนิยามศัพท์

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse Event: AE)

หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางการแพทย์ใดๆ ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยหรืออาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัย ซึ่งรวมถึงอาการแสดงที่ผิดปกติ (เช่น ผลการตรวจร่างกายหรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ) อาการ เหตุการณ์ทางคลินิก หรือภาวะเจ็บป่วย ที่เกิดขึ้นขณะที่อาสาสมัครอยู่ระหว่างเข้าร่วมการวิจัย ทั้งนี้ไม่ว่าเหตุการณ์นั้นสัมพันธ์กับการที่อาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัยหรือไม่ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เป็นสิ่งชี้ให้เห็นอันตรายทางคลินิก ร่างกาย และจิตใจ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่พบในการวิจัยทางชีวเวชศาสตร์ แม้ว่าบางโอกาสก็พบได้ในบริบทของการวิจัยทางสังคมศาสตร์และพฤติกรรมศาสตร์

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse Drug Reaction (ADR))

สำหรับกรณีการศึกษาวิจัยยาใหม่หรือศึกษาข้อบ่งชี้ใหม่ในการใช้ยา โดยเฉพาะเมื่อยังไม่สามารถกำหนดขนาดที่ใช้ในการรักษาในขั้นต้นก่อนรับขึ้นทะเบียน อาการทั้งปวงที่อันตรายและไม่พึงประสงค์อันเกิดจากยาขนาดใดๆ ก็ตาม ควรถือเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยา คำว่า “เกิดจากยา” หมายความว่าอย่างน้อยมีความเป็นไปได้อย่างสมเหตุสมผลที่อธิบายว่า อาการไม่พึงประสงค์นั้นเป็นผลจากยาที่ศึกษา นั่นคือไม่สามารถสรุปได้ว่า อาการนั้นไม่เกี่ยวข้องกัทยา

สำหรับยาที่จำหน่ายในท้องตลาดแล้ว อาการไม่พึงประสงค์จากยา หมายถึงอาการใดๆ ก็ตามที่เป็นอันตรายและไม่พึงประสงค์อันเกิดขึ้นจาก

การใช้ยาในขนาดปกติเพื่อการป้องกัน การวินิจฉัยหรือการรักษาโรค หรือเพื่อการปรับเปลี่ยนการทำงานทางสรีระของร่างกาย

คณะกรรมการกำกับดูแลข้อมูลอิสระ (Independent Data-Monitoring Committee: IDMC, Data and Safety Monitoring Board: DSMB, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee: DMC)

หมายถึง คณะกรรมการกำกับดูแลข้อมูลอิสระที่ผู้ให้ทุนวิจัยอาจแต่งตั้งขึ้นเพื่อประเมินความก้าวหน้าเป็นระยะๆ ของการทดลองทางคลินิก, ข้อมูลความปลอดภัย, และตัวชี้วัดประสิทธิผลที่สำคัญของการวิจัย และให้คำแนะนำแก่ผู้ให้ทุนวิจัยว่า สมควรดำเนินการวิจัยต่อไป หรือควรปรับเปลี่ยน หรือหยุดการวิจัย

อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ไม่คาดคิดมาก่อน (Unexpected Adverse Drug Reaction)

หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ซึ่งลักษณะหรือความรุนแรงไม่เป็นไปตามข้อมูลผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้อง (เช่น ข้อมูลในเอกสารคู่มือผู้วิจัยสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัยซึ่งยังไม่อนุญาตให้ขึ้นทะเบียน หรือเอกสารกำกับยา/บทสรุปข้อมูลผลิตภัณฑ์ที่ขึ้นทะเบียนแล้ว)

ในสถาบันและนอกสถาบัน (Local and Non-Local)

ในบริบทของโครงการวิจัยพหุสถาบัน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จัดเป็นในสถาบันหรือนอกสถาบันนั้น เมื่อผู้วิจัยทำการวิจัยที่เป็นพหุสถาบัน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในสถาบันเป็นเหตุการณ์ที่ประสบโดยอาสาสมัครที่ผู้วิจัยรับเข้าภายใต้กรอบการพิจารณาของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของตน ในขณะที่เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นอกสถาบัน เป็นเหตุการณ์ที่ประสบโดยอาสาสมัครที่ผู้วิจัยรับเข้าณ สถาบันอื่นซึ่งร่วมวิจัยในโครงการเดียวกัน

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (Serious Adverse Drug Reaction: Serious ADR)

หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใดๆทางการแพทย์ที่เกิดขึ้นเมื่อได้รับยาขนาดใดๆ ก็ตามแล้วทำให้

- เสียชีวิต
- เป็นอันตรายคุกคามต่อชีวิต
- ต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น
- เกิดความพิการ/ทุพพลภาพที่สำคัญอย่างถาวรหรือ
- เกิดความพิการ/ความผิดปกติแต่กำเนิด

ซูซาร์ส (เหตุการณ์ที่สงสัยว่าจะเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงและไม่คาดคิด) : SUSARs (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions)

เหตุการณ์ที่ไม่คาดคิด (Unanticipated Problems)

โดยทั่วไปหมายถึงเหตุการณ์ที่ (1) ไม่คาดคิดในแง่วิธีการวิจัยและประชากรที่ทำการศึกษา (2) มีแนวโน้มว่าการวิจัยทำให้อาสาสมัครหรือผู้อื่นมีความเสี่ยงที่จะเกิดอันตรายหรือความไม่สุขสบายที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยมากกว่าที่เคยทราบ หรือตระหนักรู้มาก่อน

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่คาดคิด (Unexpected Adverse Event)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่คาดคิด เป็นเหตุการณ์ที่ไม่เคยทราบหรือคาดคิดมาก่อนอันเป็นผลจาก:

- (ก) กระบวนการ หรือหัตถการและปฏิสัมพันธ์ที่ใช้ในการวิจัย
- (ข) การเก็บรวบรวมข้อมูลส่วนตัวที่บ่งชี้ตัวบุคคลได้ในโครงการวิจัย

- (ค) โรค ความผิดปกติ หรือภาวะเจ็บป่วยของอาสาสมัครที่เป็นอยู่ และ/หรือ
- (ง) กรณีอื่นๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัย หรือโรค หรือ ความผิดปกติ หรือสภาวะของอาสาสมัครที่เป็นอยู่

แนวทางปฏิบัติ

1. การรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงในสถาบัน

ก. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงในสถาบันที่ทำให้อาสาสมัครเสียชีวิตหรือเป็นอันตรายคุกคามชีวิตอาสาสมัคร

1. ผู้วิจัยหลักต้องรายงานต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยทันที ภายใน 24 ชั่วโมง หลังจากผู้วิจัยหลักทราบเหตุการณ์
2. รูปแบบเอกสารรายงานเป็นสำเนา SAE report form ที่กำหนด โดยผู้สนับสนุนทุนวิจัยที่กรอกเรียบร้อยแล้ว

ข. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงในสถาบันที่ไม่ถึงกับทำให้อาสาสมัครเสียชีวิต หรือเป็นอันตรายคุกคามชีวิตอาสาสมัคร

1. ผู้วิจัยหลักต้องรายงานต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยทันที ภายใน 7 วันปฏิทิน หลังจากผู้วิจัยหลักทราบเหตุการณ์
2. เหมือนกับ ก.2

2. การรายงานเหตุการณ์ SUSARS ในสถาบัน

ก. SUSARS ในสถาบันที่ทำให้อาสาสมัครเสียชีวิตหรือเป็นอันตรายคุกคามชีวิตอาสาสมัคร:

1. ผู้ให้ทุนวิจัยต้องรายงานต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยโดยเร็วโดยใช้ CIOMS form ภายใน 7 วันปฏิทิน หลังจากผู้ให้ทุนวิจัยทราบเหตุการณ์
2. หากรายงานเบื้องต้นไม่สมบูรณ์ ผู้ให้ทุนวิจัยต้องรายงานต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยด้วยข้อมูลจากการติดตามที่

เกี่ยวข้องและจัดทำให้สมบูรณ์โดยเร็วที่สุดภายใน 8 วันปฏิทินถัดมา

3. ผู้สนับสนุนทุนวิจัยต้องรายงานข้อมูลใหม่ที่สำคัญในรูปรายงานการติดตามผลต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยภายใน 15 วันปฏิทิน
 - ข. SUSARS ในสถาบันที่ไม่ถึงกับทำให้อาสาสมัครเสียชีวิตหรือเป็นอันตรายคุกคามชีวิตอาสาสมัคร:
 1. ผู้สนับสนุนทุนวิจัยต้องรายงานต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยโดยเร็วโดยใช้ CIOMS form ภายใน 15 วันปฏิทินหลังจากผู้ให้ทุนวิจัยทราบเหตุการณ์
 2. ข้อมูลการติดตามผลเพิ่มเติมควรจัดส่งโดยเร็ว
 3. การรายงานการเปลี่ยนแปลงสำคัญที่มีผลต่อความเสี่ยงของอาสาสมัครและข้อแนะนำจากคณะกรรมการกำกับดูแลข้อมูลอิสระ (IDMC)
 - ก. ผู้ให้ทุนวิจัยต้องรายงานการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญใดๆ อันส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่ออาสาสมัครและประเด็นใหม่ๆ ซึ่งส่งผลเสียต่อความปลอดภัยของอาสาสมัครหรือการดำเนินการวิจัยต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยโดยเร็ว ทั้งนี้ภายในไม่เกิน 15 วันปฏิทินหลังพบการเปลี่ยนแปลง
 - ข. ผู้ให้ทุนวิจัยต้องรายงานข้อแนะนำจาก IDMC โดยเร็ว ทั้งนี้ภายในไม่เกิน 15 วันปฏิทินหลังได้รับข้อแนะนำจากคณะกรรมการกำกับดูแลข้อมูลอิสระ (IDMC)
4. การรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงนอกสถาบัน
 - ก. ผู้สนับสนุนทุนวิจัยต้องรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงจากนอกสถาบันรวมทั้ง SUSARS ต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยอย่างน้อย

ทุก 6 เดือนในรูปแบบแสดงรายการ (ดูภาคผนวก 4) พร้อมกับรายงานสรุปย่อชี้ประเด็นสำคัญ

- ข. สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่นที่อาจเพิ่มความเสี่ยงต่ออาสาสมัคร ผู้ให้ทุนวิจัยต้องรายงานต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยโดยเร็ว ทั้งนี้ ภายในไม่เกิน 15 วันปฏิทิน (ดูภาคผนวก 4)
- ค. รายงานประเภทอื่น ผู้ให้ทุนวิจัยต้องรายงานทุกปีหรือเป็นระยะ หรือ ตามการร้องขอ ในรูปแบบของการสรุปหรือแสดงรายการ (ดูภาคผนวก 4)

เอกสารอ้างอิง

ICH. E6 Good Clinical Practice Guideline, May 1996.

ICH E2A Guideline for Clinical Safety Data Management:Definitions and Standards for Expedited Reporting, October 1994

European Commission. Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use, April 2006.

OHRP. Guidance on Reviewing and Reporting Unanticipated Problems Involving Risks to Subjects or Others and Adverse Events, January 15, 2007

US FDA.Guidance for clinical investigators, sponsors, and IRBs. Adverse event reporting to IRBs-improving human subject protection. January 2009.

ภาคผนวก 1

ตารางที่ 1 แนวทางปฏิบัติในการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงในสถาบัน

ต้องรายงานอะไร	กรอบเวลาส่งรายงาน	รายงานอย่างไร	ใครรายงานต่อใคร
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงในสถาบันที่ทำให้อาสาสมัครเสียชีวิต หรือเป็นอันตรายคุกคามชีวิตอาสาสมัคร	ทันที ภายใน 24 ชั่วโมงหลังผู้วิจัยหลักทราบเหตุการณ์	ใช้แบบรายงานเดียวกับที่รายงานต่อผู้ให้ทุนวิจัย (Sponsor Form)	1. ผู้วิจัยหลักรายงานต่อผู้ให้ทุนวิจัย 2. ผู้วิจัยหลักรายงานต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงในสถาบันที่ไม่ถึงกับทำให้อาสาสมัครเสียชีวิต หรือเป็นอันตรายคุกคามชีวิตอาสาสมัคร	ทันที ภายใน 7 วัน ปฏิทินหลังผู้วิจัยหลักทราบเหตุการณ์	ใช้แบบรายงานเดียวกับที่รายงานต่อผู้ให้ทุนวิจัย (Sponsor Form)	1. ผู้วิจัยหลักรายงานต่อผู้ให้ทุนวิจัย 2. ผู้วิจัยหลักรายงานต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

ภาคผนวก 2

ตารางที่ 2 แนวทางปฏิบัติในการรายงาน SUSARS ในสถาบัน

ต้องรายงานอะไร	กรอบเวลาส่ง รายงาน	รายงาน อย่างไร	ใครรายงาน ต่อใคร
SUSARs ในสถาบัน ที่ทำให้อาสาสมัคร เสียชีวิต หรือเป็น อันตรายคุกคามชีวิต อาสาสมัคร	<ul style="list-style-type: none"> รายงานโดยเร็วภายใน 7 วันปฏิทิน หลังจากผู้ให้ทุนวิจัยทราบเหตุการณ์ ข้อมูลจากการติดตามที่เกี่ยวข้องและรายงานที่สมบูรณ์โดยเร็วภายในอีก 8 วันปฏิทินถัดมา (หากรายงานฉบับแรกไม่สมบูรณ์) ข้อมูลใหม่ที่สำคัญในรูปรายงานการติดตามผลภายใน 15 วันปฏิทิน 	CIOMS form	ผู้ให้ทุนวิจัย รายงาน ต่อคณะกรรมการ จริยธรรมการวิจัย
SUSARs ในสถาบัน ที่ไม่ถึงกับทำให้อาสา สมัครเสียชีวิต หรือ เป็นอันตรายคุกคาม ชีวิตอาสาสมัคร	<ul style="list-style-type: none"> โดยเร็วภายใน 15 วันปฏิทิน หลังจากผู้ให้ทุนวิจัยทราบเหตุการณ์ ข้อมูลการติดตามผลเพิ่มเติมควรจัดส่งโดยเร็ว 	CIOMS form	ผู้ให้ทุนวิจัย รายงานต่อ คณะกรรมการ จริยธรรมการวิจัย

ภาคผนวก 3

ตารางที่ 3 แนวทางปฏิบัติในการรายงานการเปลี่ยนแปลงสำคัญที่มีผลต่อความเสี่ยงของ
 อาสาสมัครและข้อแนะนำจาก IDMC

ต้องรายงานอะไร	กรอบเวลาส่ง รายงาน	รายงานอย่างไร	ใครรายงานต่อใคร
การเปลี่ยนแปลง ที่สำคัญใดๆ อันส่ง ผลให้เพิ่มความเสี่ยง ต่ออาสาสมัครและ ประเด็นใหม่ๆ ซึ่ง ส่งผลเสียต่อความ ปลอดภัยของอาสา สมัคร หรือการ ดำเนินการวิจัย	โดยเร็วภายใน 15 วัน ปฏิทิน	Sponsor Form	ผู้ให้ทุนวิจัยรายงาน ต่อคณะกรรมการ จริยธรรมการวิจัย
ข้อแนะนำจาก IDMC	โดยเร็วภายใน 15 วัน ปฏิทิน	Sponsor Form	ผู้ให้ทุนวิจัยรายงาน ต่อคณะกรรมการ จริยธรรมการวิจัย

ภาคผนวก 4

ตารางที่ 4 แนวทางปฏิบัติในการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงนอกสถาบัน

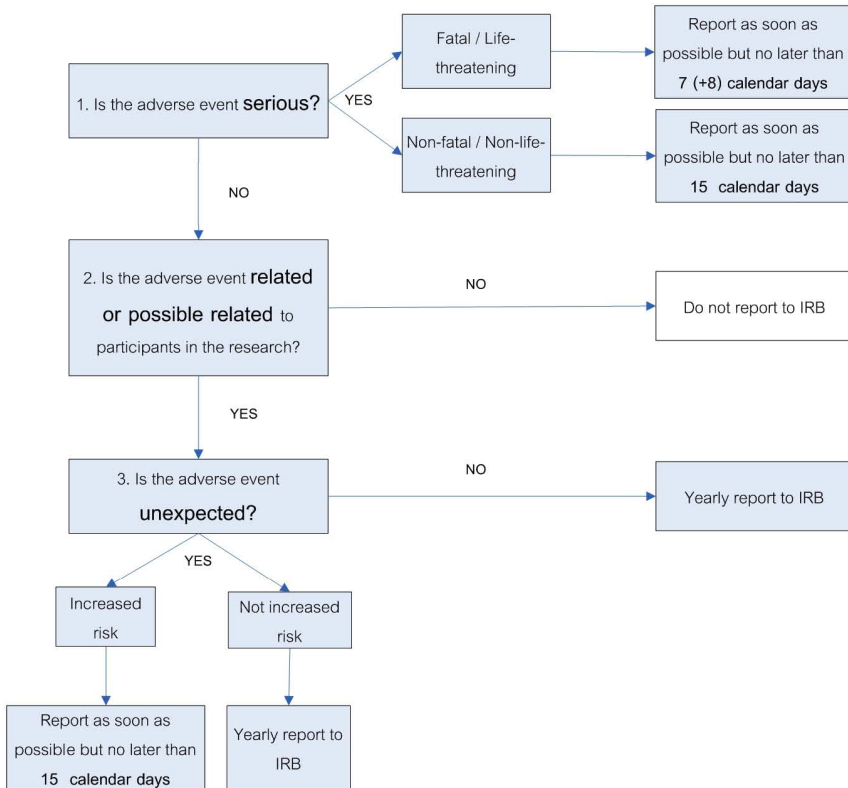
ต้องรายงานอะไร	กรอบเวลาดำเนินการ รายงาน	รายงานอย่างไร	ใครรายงานต่อใคร
SUSARs จาก สถาบันอื่นใน ประเทศไทยและ ต่างประเทศ (ถ้ามี)	อย่างน้อยทุก 6 เดือน	Sponsor Form พร้อมกับสรุปรายงาน โดยชี้ ประเด็นสำคัญ	ผู้ให้ทุนวิจัยรายงาน ต่อคณะกรรมการ จริยธรรมการวิจัย
เหตุการณ์ไม่พึง ประสงค์อื่นที่อาจ เพิ่มความเสี่ยง ต่ออาสาสมัคร	โดยเร็วภายใน 15 วัน ปฏิทิน	Sponsor Form	ผู้ให้ทุนวิจัยรายงาน ต่อคณะกรรมการ จริยธรรมการวิจัย
รายงานประเภทอื่น	ทุกปี	Sponsor Form	ผู้ให้ทุนวิจัยรายงาน ต่อคณะกรรมการ จริยธรรมการวิจัย

ภาคผนวก 5

การแสดงรายการหรือแบบสรุปจากผู้ให้ทุนวิจัยต้องมีข้อมูลอย่างน้อยดังต่อไปนี้:

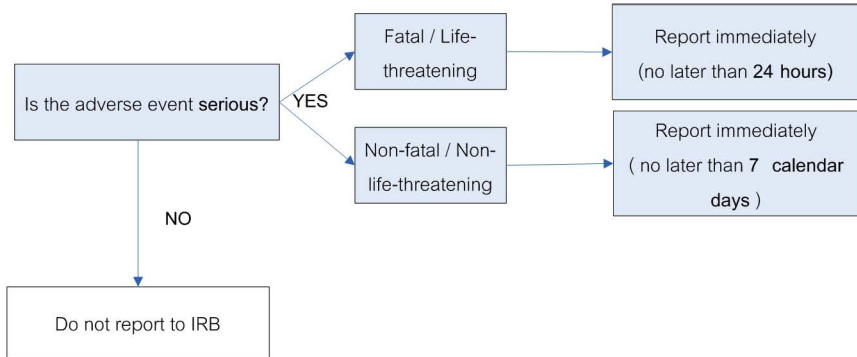
- ก. รหัสโครงการวิจัย
- ข. รหัสอาสาสมัครในโครงการวิจัย
- ค. รหัสอ้างอิงผู้ป่วย
- ง. ประเทศที่รายงานเหตุการณ์
- จ. อายุและเพศอาสาสมัคร
- ฉ. ขนาดยาวิจัยที่ให้ต่อวัน
- ช. วันที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ถ้าหาไม่ได้ ให้ประมาณเวลาที่เกิดเหตุการณ์หลังเริ่มให้ยา)
- ซ. วันที่รักษา (ถ้าหาไม่ได้ ให้ประมาณจากระยะเวลาที่รักษา)
- ฅ. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (บรรยายเหตุการณ์ตามที่รายงาน และถ้าจำเป็นเขียนตามที่คุณให้ทุนวิจัยประเมินไว้)
- ญ. ผลลัพธ์ของผู้ป่วย (เช่น หายแล้ว เสียชีวิต ดีขึ้น มีผลตามมา ไม่ทราบ); ใช้ผลลัพธ์ที่ไม่ดีที่สุดต่างๆ กันสำหรับเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นหลายอย่าง
- ฎ. ข้อคิดเห็น ถ้าเกี่ยวข้อง (เช่น การประเมินสาเหตุถ้าผู้ให้ทุนวิจัยไม่เห็นด้วยกับผู้รายงาน สงสัยว่ายาที่ให้ร่วมมีผลทำให้เกิดเหตุการณ์โดยตรงหรือโดยปฏิสัมพันธ์ ข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยยาที่สงสัย ผลการหยุดยา/ ผลของการกลับให้ยาใหม่ (ถ้ามี))
- ฏ. ผลการเปิดรหัสในกรณีของ SUSARs ไม่นับเป็นเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิดอีกต่อไป

ภาคผนวก 6



รูปที่ 1 สำหรับผู้ให้ทุนวิจัยในการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในสถาบัน
ต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

ภาคผนวก 7



รูปที่ 2 พังสำหรับผู้วิจัยในการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในสถาบันต่อ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

คณะกรรมการจัดทำ แนวทางการปฏิบัติการรายงาน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

1. รศ.พญ.ขวัญชนก ยิ้มแต่
2. รศ.นพ.วินัย รัตนสุวรรณ
3. นพ.ประวิช ตัญญาสิทธิสุนทร
4. ภก.ปรีชา แซ่มปรีดา
5. พล.ต.หญิง รศ.พญ.อาภรณ์ภิรมย์ เกตุปัญญา
6. พ.อ.รศ.นพ.สุธี พานิชกุล
7. พ.อ. หญิง รศ.พญ.แสงแข ชำนาญวานกิจ
8. พ.อ.ผ.ศ.สหพล อนันต์น้ำเจริญ
9. พญ. สുമณมาลย์ มนต์ศิริวิทยา
10. รศ.ดร.นิมิตร มรกต
11. พญ.สุเนตรา ชินะผา
12. ศ.พญ.ธาดา สืบหลินวงศ์ (บรรณาธิการ)

Guidance for Adverse Event Report

from

**“Achieving Guidance in Clinical Trial
Safety Information among Stakeholder”**

**Forum for Ethical Review Committee in
Thailand
(FERCIT)**



June. 2011

Preface

Practice in reporting adverse events (AE) varies among institutions, especially timeline and what to report: whether it is external or internal, serious or not serious, unexpected or expected events. In addition the amount of external AE reports is enormous, which is troublesome in terms of required human resources and document storage. Moreover, how to make the reports meaningful to IRB is an important question for effective protection of human subjects. These concerns led FERCIT, in collaboration with PReMA, to harmonize AE reporting requirements across research institutes in Thailand.

Harmonization is based on European Union guidance, OHRP guidance and ICH GCP. A draft guidance was proposed in the meeting organized by FERCIT in collaboration with Pharmaceutical Research and Manufacturers Association (PReMA), National Research Council of Thailand, Thai Food and Drug Administration, Clinical Research Collaboration Network (CRCN), and The Research Affairs, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, at Faculty of Medicine, Chulalongkorn University on March 21, 2011. The consensus was made on the guidance and brought to documentation and distribution among institutes, IRBs, sponsors and stakeholders in Thailand. The following provides guidance on which types of adverse events are required to be reported to the IRB and indicates the timeline for reporting.

Descriptions and Definitions

Adverse Events

An adverse event is defined as any untoward or unfavorable medical occurrence in a human research study participant, including any abnormal sign (for example, abnormal physical exam or laboratory finding), symptom, clinical event, or disease, that occurs during the subject's participation in the research, whether or not it is considered related to the subject's participation in the research. Adverse events encompass clinical, physical and psychological harms. Adverse events occur most commonly in the context of biomedical research, although on occasions, they can occur in the context of social and behavioral research.

Adverse Drug Reaction (ADR)

In the pre-approval clinical experience with a new medicinal product or its new usages, particularly as the therapeutic dose(s) may not be established: all noxious and unintended responses to a medicinal product related to any dose should be considered adverse drug reactions. The phrase responses to a medicinal product means that a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is at least a reasonable possibility, i.e. the relationship cannot be ruled out.

Regarding marketed medicinal products: a response to a drug which is noxious and unintended and which occurs at doses normally

used in man for prophylaxis, diagnosis, or therapy of diseases or for modification of physiological function

IDMC (Independent Data Monitoring Committee) or DSMB (Data and Safety Monitoring Board) or Monitoring Committee or DMC (Data Monitoring Committee)

An independent data monitoring committee that may be established by the sponsor to assess at intervals the progress of a clinical trial, the safety data, and the critical efficacy endpoints, and to recommend to the sponsor whether to continue, modify, or stop a trial.

Unexpected Adverse Drug Reaction

An adverse reaction, the nature or severity of which is not consistent with the applicable product information (e.g., Investigator's Brochure for an unapproved investigational medicinal product or package insert/summary of product characteristics for an approved product).

Local and Non-Local

In the context of multi-center research projects, adverse events are characterized as either Local or Non-Local adverse events. When investigators are participating in a multi-center studies, Local adverse events are those experienced by subjects enrolled by the investigator(s) under their IRB jurisdiction; whereas Non-Local adverse events are those experienced by subjects enrolled by investigators at another institution(s) engaged in the same research study.

Serious Adverse Event (SAE)

A serious adverse event (experience) or reaction is any untoward medical occurrence that at any dose:

- results in death,
- is life-threatening,
- requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization,
- results in persistent or significant disability/incapacity, or
- is a congenital anomaly/birth defect.
- is a medically important event or reaction.

SUSARs : Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions

Unanticipated Problems

Unanticipated problems, in general, include those events that (1) are not expected given the nature of the research procedures and the subject population being studied; and (2) suggest that the research places subjects or others at a greater risk of harm or discomfort related to the research than was previously known or recognized.

Unexpected Adverse Event

An unexpected adverse event is an event not previously known or anticipated to result from:

- (a) the interventions and interactions used in the research;

- (b) the collection of identifiable private information under the research;
- (c) an underlying disease, disorder, or condition of the human subject; and/or
- (d) other circumstances unrelated to the research or any underlying disease, disorder, or condition of the subject.

Guidance

1. For reporting Local SAE

- a. Local serious adverse events which are fatal or life threatening:
 - i. Principal investigator must report to IRB immediately, no later than 24 hours after the PI becomes aware of the event.
 - ii. The document format is a photocopy of completed SAE report form according to provision of the sponsor.

b. Local serious adverse events which is non-fatal or non life-threatening

- i. Principal investigator must report to IRB immediately, no later than 7 calendar days after the PI becomes aware of the event.
- ii. Same as a(ii)

2. For reporting Local SUSARs

- a. Local SUSARs which are fatal or life threatening:
 - i. Sponsor must report to IRB as soon as possible using CIOMS form, no later than 7 calendar days after the sponsor becomes aware of the event.
 - ii. If the initial report is incomplete, the sponsor must report to IRB relevant follow-up information and complete report as soon as possible, within additional 8 calendar days.

- iii. Sponsor must report any significant new information as a follow up report within 15 calendar days
 - b. Local SUSARs which are non-fatal or non life-threatening:
 - i. Sponsor must report to IRB as soon as possible using CIOMS form, no later than 15 calendar days after the sponsor becomes aware of the event.
 - ii. Further relevant follow-up information should be given as soon as possible.
- 3. For reporting any significant changes on risks to subjects and recommendation of IDMC
 - a. Sponsor must report any changes which result in increasing risk to subjects and any new issues that may affect adversely the safety of the subjects or the conduct of the trial to IRB as soon as possible, but no later than 15 calendar days after the change occurs.
 - b. Sponsor must report any recommendation from IDMC as soon as possible, but no later than 15 calendar days after receiving the recommendation.
- 4. For reporting any Non-Local Serious Adverse Reactions
 - a. Sponsor must report non-local serious adverse reaction including SUSARs to IRB at least every 6 months as a line listing (see Appendix 4) accompanied by a brief report highlighting the main point of concern.

- b. Other adverse reactions that may increase risks to subjects, the sponsor must report to IRB as soon as possible but no later than 15 calendar days. (see Appendix 4).
- c. Other type of reports, the sponsor must report to IRB at least every year or periodically or on request as a summarized form or a line listing (see Appendix 4).

References

ICH. E6 Good Clinical Practice Guideline, May 1996.

ICH E2A Guideline for Clinical Safety Data Management : Definitions and Standards for Expedited Reporting, October 1994

European Commission. Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use, April 2006.

OHRP. Guidance on Reviewing and Reporting Unanticipated Problems Involving Risks to Subjects or Others and Adverse Events, January 15, 2007

US FDA. Guidance for clinical investigators, sponsors, and IRBs. Adverse event reporting to IRBs-improving human subject protection. January 2009.

Appendix 1

Table 1 Guidance for reporting LOCAL Serious adverse events

What must be reported	Reporting time frames	How to report	Who report to whom
Fatal/ Life threatening SAE	Immediately, no later than 24 hours after PI acknowledgement	The same form reported to sponsor (Sponsor Form)	1. PI to Sponsor 2. PI to IRB
Non-fatal / Non-life threatening SAE	Immediately, no later than 7 calendar days after PI acknowledgement	The same form reported to sponsor (Sponsor Form)	1. PI to Sponsor 2. PI to IRB

Appendix 2

Table 2 Guidance for reporting LOCAL SUSARs

What must be reported	Reporting time frames	How to report	Who report to whom
<p>Fatal/ Life threatening SUSARs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Report as soon as possible but no later than 7 calendar days after the sponsor has first knowledge • Relevant follow-up information and a report completed as soon as possible, within an additional 8 calendar days (if initial report is incomplete) • Significant new information should be reported as a follow-up report within 15 calendar days 	<p>CIOMS form</p>	<p>Sponsor to IRB</p>
<p>Non-fatal / Non life threatening SUSARs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • as soon as possible but no later than 15 calendar days after the sponsor has first knowledge • Further relevant follow-up information should be given as soon as possible 	<p>CIOMS form</p>	<p>Sponsor to IRB</p>

Appendix 3

Table 3 Guidance for reporting any significant changes on risk to subjects or recommendation of independent data monitoring committee (IDMC)

What must be reported	Reporting time frames	How to report	Who report to whom
Any changes increasing the risk to subjects and any new issues that may affect adversely the safety of the subjects or the conduct of the trial	As soon as possible, but no later than 15 days.	Sponsor Form	Sponsor to IRB
Recommendation of Data Monitoring Committee	As soon as possible, but no later than 15 days.	Sponsor Form	Sponsor to IRB

Appendix 4

Table 3 Guidance for reporting NON-LOCAL adverse events

What must be reported	Reporting time frames	How to report	Who report to whom
All SUSARs from other sites in Thailand and from foreign countries (where applicable)	Periodically reported at least every 6 months	Line listing form (sponsor form) accompanied by a brief report by the sponsor highlighting the main points of concern	Sponsor to IRB
Other adverse reactions that may increase risks to subjects.	As soon as possible but no later than 15 calendar days.	Line listing form (sponsor form)	Sponsor to IRB
Other type of reports	Yearly	Line listing form (sponsor form)	Sponsor to IRB

Appendix 5

Line listing or summarized form from sponsor must have minimal information as followings:

- A. clinical trial identification,
- B. study subjects identification number in the trial,
- C. case reference number (Case-ID-Number)
- D. country in which case occurred,
- E. age and sex of trial subject,
- F. daily dose of investigational medicinal product
- G. date of onset of the adverse reaction (if not available, best estimate of time to onset from therapy initiation)
- H. dates of treatment. (if not available, best estimate of treatment duration),
- I. adverse reaction (description of reaction as reported, and when necessary as interpreted by the sponsor)
- J. patient's outcome (e.g. resolved, fatal, improved, sequelae, unknown); using the worst of the different outcomes for multiple reactions,
- K. comments, if relevant (e.g. causality assessment if the sponsor disagrees with the reporter; concomitant medications suspected to play a role in the reactions directly or by interaction; indication treated with suspect drug(s); dechallenge / rechallenge results if available),
- L. unblinding results in the case of unblinded SUSARs expected-ness

Appendix 6

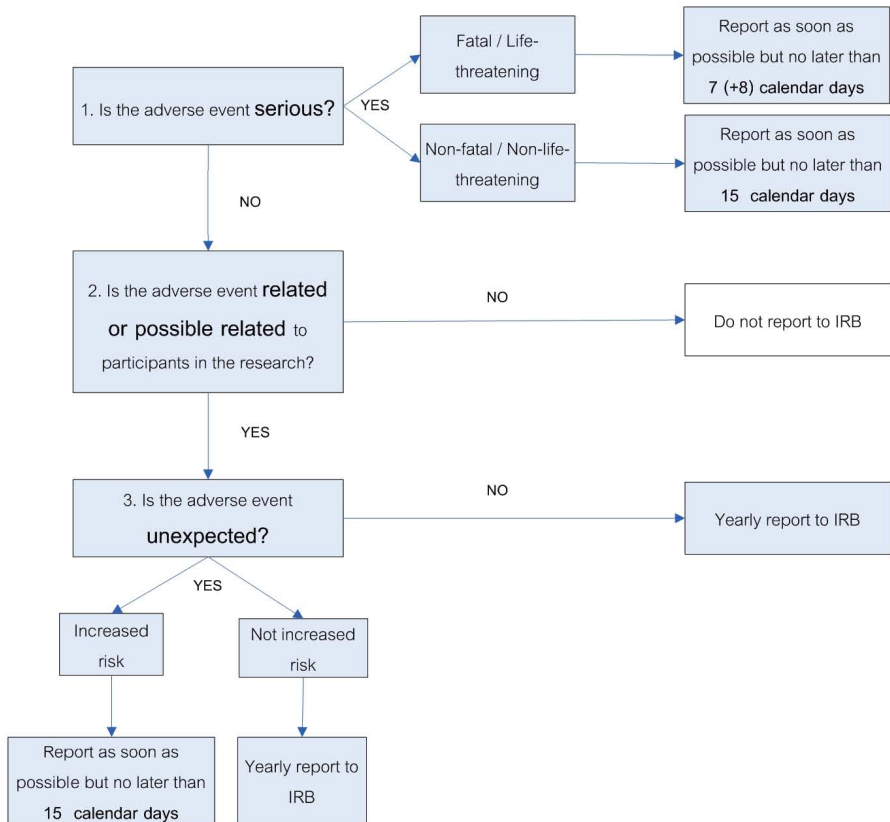


Figure 1 Work flow for sponsor to report LOCAL adverse event to IRB

Appendix 7

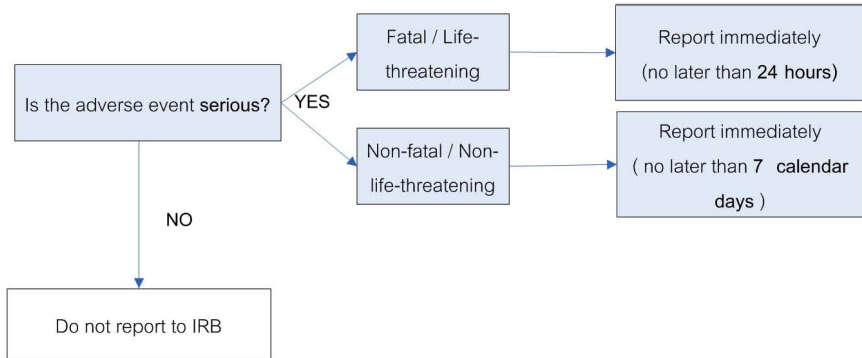


Figure 2 Work flow for investigator to report LOCAL adverse event to IRB

คณะกรรมการจัดทำ แนวทางการปฏิบัติการรายงาน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

1. รศ.พญ.ขวัญชนก ยิ้มแต่
2. รศ.นพ.วินัย รัตนสุวรรณ
3. นพ.ประวิช ตัญญาสิทธิสุนทร
4. ภก.ปรีชา แซ่มปรีดา
5. พล.ต.หญิง รศ.พญ.อาภรณ์ภิรมย์ เกตุปัญญา
6. พ.อ.รศ.นพ.สุธี พานิชกุล
7. พ.อ. หญิง รศ.พญ.แสงแข ชำนาญวานกิจ
8. พ.อ.พ.ศ.สหพล อนันต์น้ำเจริญ
9. พญ. สุมณมัลย์ มนต์ศิริวิทยา
10. รศ.ดร.นิมิตร มรกต
11. พญ.สุเนตรา ชินะผา
12. ศ.พญ.ธาดา สืบหลินวงศ์ (บรรณาธิการ)