

KLİNİK ARAŞTIRMALARDA MEYDANA GELEN ADVERS OLAY/REAKSİYON RAPORLARININ TOPLANMASI, DOĞRULANMASI VE SUNULMASINA İLİŞKİN KILAVUZ

1. Giriş

Bu kılavuz, klinik araştırmalar sırasında ortaya çıkan advers olay/reaksiyon raporlarının; toplanması, doğrulanması, sunulması ve kodların kırılması yöntemleri ile ilgilidir.

Araştırmacı, destekleyiciye protokol veya araştırma broşüründe olmayan tüm ciddi advers olayları hemen bildirmelidir. Protokolde güvenilirlik değerlendirmesinde kritik olarak belirlenen advers olaylar ve/veya anormal laboratuvar bulguları, protokolde belirtilen süre içerisinde destekleyiciye bildirilmelidir.

Araştırmacı, talep edilen herhangi bir bilgiyi (özellikle gönüllünün ölümü halinde) Bakanlığa, Etik Kurula ve destekleyiciye sunmak zorundadır.

Destekleyici, tüm advers olayların ayrıntılı kayıtlarını tutmalı ve talep edildiğinde bu kayıtları sunmalıdır.

Destekleyici, şüphelenilen beklenmeyen ciddi advers reaksiyonlar hakkındaki tüm bilgilerin kaydedilmesini; Bakanlığa ve Etik Kurula belirtilen süreler içerisinde bildirilmesini sağlamalıdır; bu konuda araştırmacıyı bilgilendirmelidir.

2. Kapsam

Bu kılavuz, ölkemizde yürütölen klinik araştırmalar için geçerli olup, klinik araştırmalarda meydana gelen advers olay/reaksiyon raporlarının toplanması, doğrulanması, sunulması ve kod kırılma yöntemleri hakkındadır. Ayrıca araştırmalardaki tüm tarafların sorumlulukları açıklanmaktadır.

3. Tanımlar

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik ve İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzunda belirtilen tanımlar geçerlidir.

4. Sorumluluklar

Araştırmacının Sorumlulukları

Advers Olay (AO) bildirimi ile ilgili araştırmacı sorumlulukları ilgili mevzuatta açıklanmaktadır.

Destekleyicinin Sorumlulukları

4.2.1. Genel Konular

Destekleyici, araştırma ürününe/ürünlerine ilişkin güvenilirlik değerlendirmesinden sorumludur.

Destekleyici; ilgili bütün araştırmacıları, Etik Kurulu ve Bakanlığı Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte belirtilen hükümlere uygun olarak; gönüllü sağlığını olumsuz etkileyebilecek, araştırmanın yürütölmesini etkileyebilecek veya Bakanlığın araştırmanın devamına ilişkin iznini değiştirebilecek durumlarda hemen bilgilendirmekten sorumludur.

Destekleyici; vakaya ait dokümantasyon, veri toplama, validasyon, değerlendirme, arşivleme ve raporlamayla ilgili her aşamada gerekli kalite standartlarını sağlayacak sistemleri ve yazılı standart çalışma yöntemlerini düzenlemekten sorumludur.

4.2.2 Advers Olayların Raporlanması ve Değerlendirilmesi

Vaka raporunun işlenişi; her vakadaki verinin belirlenmesi, değerlendirilmesi ve özel olarak ele alınması gereken uyarıların tespiti edilmesi ve işlenmesi ile diğer tüm vakaların incelenmesini kapsar.

Her advers olay araştırmacı tarafından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme; advers olayın ciddiyeti ve diğer eşlik eden tedaviler ile araştırma ürünü/ürünleri arasındaki nedensellik değerlendirmesini içermelidir.

Destekleyici, araştırmacının/araştırmacıların kendisine rapor ettiği bütün AO'ların ayrıntılı kayıtlarını tutmalıdır ve AO'nun ciddiyetini, nedenselliğini ve beklenip beklenmediğini değerlendirmelidir.

Destekleyici, Bakanlık ve/veya Etik Kurul talep ettiği takdirde ilgili araştırmacı/araştırmacılar tarafından kendisine rapor edilen bütün advers olayların ayrıntılı kayıtlarını sunmalıdır.

4.2.3 Ciddiyet Değerlendirmesi

Ciddiyet Ek-1'de verilen yorumlar dikkate alınmak suretiyle ilgili mevzuata uygun olarak belirlenmelidir.

4.2.4 Nedensellik Değerlendirmesi

Nedensellik, Ek-1'de verilen yorumlar dikkate alınmak suretiyle ilgili mevzuata uygun olarak belirlenmelidir.

Gerek araştırmacı gerek destekleyici tarafından "araştırma ürünüyle mantıklı nedensel bir ilişki şüphesi taşıyor" şeklinde değerlendirilen bütün advers olaylar advers reaksiyon olarak tanımlanmaktadır.

Araştırmacının yaptığı nedensellik değerlendirmesi, destekleyici tarafından reddedilmemelidir. Eğer destekleyici, araştırmacının nedensellik değerlendirmesine katılmazsa, hem araştırmacının hem de destekleyicinin görüşü bir raporla bildirilmez.

4.2.5 Beklenip Beklenmediği ile İlgili Değerlendirme

"Beklenmeyen advers reaksiyon" ifadesinin tanımı Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte verilmiştir.

Advers reaksiyon doğası, ciddiyeti veya reaksiyon sonucu referans bilgi ile uyumlu değilse "beklenmeyen" olarak değerlendirilmelidir.

Beklenip beklenmediği referans belgeye göre değerlendirilmelidir: Referans belge;

- Ülkemizde ruhsatlı olmayan araştırma ürünü için Araştırma Broşürü,
- Ülkemizde ruhsatlı ürünler için Kısa Ürün Bilgisi'dir.

Referans belge araştırma protokolünde belirtilmiş olmalı ve başvuru dosyasında bulunmalıdır.

4.2.6 Gönüllülere İlişkin Veri Koruması

Gizlilik standartları her zaman korunmalı ve veri korumasıyla ilgili mevzuata uyulmalıdır.

5. Ciddi Advers Reaksiyonların Rapor Edilmesi

Hızlandırılmış Raporlama Standartları

5.1.1. Neler Rapor Edilmeli?

5.1.1.1. Şüpheli Beklenmeyen Ciddi Advers Reaksiyonlar (SUSAR'lar):

Bir araştırma ürününe ait şüpheli beklenmeyen ciddi advers reaksiyonlar (SUSAR) hızlandırılmış raporun konusudur. Araştırmanın destekleyicisi araştırma koordinatör merkezini ve araştırmanın açık adını belirterek aşağıdaki durumlara göre SUSARları rapor etmelidir;

a) İlgili araştırmada ortaya çıkan SUSAR'lar; İlgili araştırmada ortaya çıkan, araştırma ürünü ve karşılaştırma ürünleriyle ilgili tüm şüpheli beklenmeyen ciddi advers reaksiyonlar hızlandırılmış raporun konusudur.

b) İlgili araştırma dışında ortaya çıkan SUSAR'lar; Araştırma ürünüyle ilgili olarak aynı destekleyicinin yürüttüğü gerek ülkemizdeki, gerek diğer ülkelerdeki başka araştırmalarda ortaya çıkan SUSAR'lar, ülkemiz dışındaki spontan bildirimler, bilimsel bir yayında tanımlanmış olan SUSAR'lar veya destekleyiciye bir başka düzenleyici makam tarafından aktarılmış olan SUSAR'lar.

5.1.1.2. Hızlandırılmış Rapor Gerektiren Diğer Ürün Güvenliliği Konuları

Araştırma ürününün mevcut fayda-risk değerlendirmesini değiştirebilecek veya araştırma ürününün uygulanmasında veya baştan sona araştırmanın yürütülmesinde değişiklik yapmayı gerektirebilecek güvenlik konuları da hızlandırılmış raporu gerektirir. Örneğin:

- a) Klinik açıdan önemli olarak değerlendirilmiş, beklenen ciddi advers reaksiyon görülme sıklığında artış,
- b) Gönüllünün klinik araştırmayı tamamlamasından sonra ortaya çıkan ve araştırmacının destekleyiciye rapor ettiği çalışma sonrası SUSAR'lar,
- c) Araştırmanın yürütülmesine veya araştırma ürününün geliştirilmesine bağlı gelişen ve gönüllü güvenliğini etkileme olasılığı olan yeni olaylar. Örneğin:
 - Araştırma yöntemleri ile ilgili olabilecek ve araştırmanın yürütülüşünü değiştirebilecek ciddi bir advers olay,
 - Gönüllü popülasyonu için ciddi tehlikeye neden olması örneğin yaşamı tehdit eden bir hastalığın tedavisinde kullanılan araştırma ürünüde etkisizlik,
 - Yeni tamamlanmış hayvan çalışmalarına ait majör güvenlik bulgusunun olması, (örneğin karsinogenesite),
 - Aynı destekleyicinin başka bir ülkede de aynı araştırma ürünü ile yürüttüğü araştırmalarda, araştırmanın durdurulması ya da askıya alınmasına neden olan tüm güvenlik bulguları
- d) Varsa, gönüllülerin güvenliliği için geçerli olan Veri İzleme Komitesi önerileri.

5.1.2. Neler Rapor Edilmemeli?

Aşağıdaki durumlarda hızlandırılmış rapor genellikle gerekli değildir:

- Beklenen ciddi advers reaksiyonlar,
- Ciddi olmayan advers reaksiyonlar (beklenen ve beklenmeyen).

5.1.3. Kim Rapor Etmeli ve Kime Rapor Edilmelidir?

Destekleyici, araştırma ürününe ait güvenlik bilgisini Bakanlığa ve Etik Kurula rapor etmelidir.

Destekleyici, gönüllü güvenliğini olumsuz etkileyebilecek SUSAR'lar ile ilgili bilgiyi ilgili tüm araştırmacılara bildirmelidir.

Araştırmacı, gönüllü güvenliğini etkileyebilecek SUSAR'lar ile ilgili bilgiyi destekleyiciye bildirmelidir.

5.1.4. Aktif Karşılaştırma Ürünü veya Plasebo ile İlgili SUSAR'ların Düzenlenmesi

Plasebo ile ilgili advers olaylar, ciddi advers reaksiyon kriterlerini dolayısıyla hızlandırılmış rapor kriterlerini genellikle karşılamazlar. Ancak, SUSAR'lar plasebo ile ilgili olduklarında (örneğin bir ekspiyanaya bağlı reaksiyon), bu tür vakaların rapor edilmesi destekleyicinin sorumluluğundadır.

5.1.5. Ne Zaman Rapor Edilmelidir?

5.1.5.1. Ölümcül veya Hayati Tehlike Taşıyan SUSAR'lar

Destekleyici, minimum hızlandırılmış rapor kriterlerine ilişkin ilk bilgiyi edindikten sonra mümkün olduğunca hızlı, yedi günü geçmeyecek şekilde Bakanlık ve Etik Kurulu bilgilendirmelidir.

Her vakada takip bilgisi araştırılmalı ve rapor mümkün olduğunca hızlı olarak tamamlanmalıdır. Takip bilgisi ilave sekiz gün içerisinde Bakanlık ve Etik Kurula iletilmelidir.

5.1.5.2. Ölümcül Olmayan ve Hayati Tehlike Taşımayan SUSAR'lar

Destekleyici, bölüm 5.1.1.2'de belirtilen diğer bütün SUSAR'ları ve güvenlilik konularını minimum hızlandırılmış rapor kriterleriyle ilgili ilk bilgiye sahip olduktan sonra 15 günü geçmeyecek şekilde mümkün olduğunca hızlı Bakanlık ve Etik Kurula bildirmelidir. İlave takip bilgisi de mümkün olduğunca hızlı bildirilmelidir.

5.1.6. Nasıl Rapor Edilmelidir?

5.1.6.1. İlk Hızlandırılmış SUSAR Raporlamasına İlişkin Minimum Kriterler

Bir advers reaksiyon raporunun son tanımı ve değerlendirilmesi ile ilgili bilgi, raporlama için gerekli zaman içerisinde toparlanamamış olabilir. İlgili mevzuat nedeniyle ilk hızlandırılmış raporlar aşağıda verilen minimum kriterler karşılanır karşılanmaz, belirtilen süreler içerisinde bildirilmelidir:

- Şüpheli araştırma ürünü,
- Tanımlanabilir bir gönüllü (örneğin. gönüllü kod numarası),
- Makul, şüpheli bir nedensel ilişkinin görüldüğü, ciddi ve beklenmeyen şekilde değerlendirilen advers olay
- Tanımlanabilir bir rapor kaynağı,
- Varsa araştırma protokol numarası ve/veya EudraCT numarası

5.1.6.2. SUSAR'ların Takip Raporları

İlk rapor sırasında eksik bilgi söz konusu ise, yeterli bir nedensellik analizi için gerekli bütün bilgiler raporu yazandan istenmeli veya diğer kaynaklardan edinilmelidir. Destekleyici daha fazla bilgiyi, kendisine ulaştıktan sonra takip raporları şeklinde rapor etmelidir.

Bazı durumlarda, belli bir reaksiyonun uzun vadeli sonucunun takibini yürütmek uygun olabilir.

5.1.6.3. SUSAR Raporlarının Formatı

Etik Kurula ve Bakanlığa yapılacak olan SUSAR'ların hızlandırılmış raporu için tercih edilen yöntem faks ile veya yazılı raporlama şeklinde olmalıdır.

CIOMS-I (Council for International Organizations of Medical Sciences) formu, hızlandırılmış advers reaksiyonlar raporu için standart bir formdur. Bununla birlikte araştırma başvurusunda belirtilmek suretiyle diğer formlar da kullanılabilir, ancak Ek-2'de belirtilen temel bilgi/veriler raporda yer almalıdır.

5.1.6.4. Etik Kurul Nasıl Bilgilendirilmelidir?

- a) Diğer ülkelerde ortaya çıkan bütün SUSAR'lar, destekleyicinin önemli ana konuları vurgulayan kısa bir raporu ile birlikte sıralı liste şeklinde ve en az altı ayda bir, rapor halinde Etik Kurula ve Bakanlığa sunulmalıdır.
- b) Gönüllü riskini artıran her türlü değişiklik ve gönüllünün güvenliğini veya çalışmanın yürütülüşünü olumsuz yönde etkileyebilecek her türlü yeni durum, on beş günü geçmeyecek şekilde mümkün olduğunca hızlı bir şekilde Etik Kurula ve Bakanlığa sunulmalıdır.

5.1.7. SUSAR'ların Belirlenmesi ile Takip Raporları ve Tekrarlayan Raporlar

Her SUSAR raporunda (ilk rapor ve takip raporu), raporun aynı (tekrarlayan/duplicate) olduğunun anlaşılmasını sağlayacak bilgi bulunmalıdır. Gönüllünün kodu, SUSAR'ların sayısı ve meydana geldiği zaman ne olursa olsun aynı araştırma için tek olmalıdır. Eğer çift raporlar destekleyici tarafından fark edilirse, Bakanlık ve Etik Kurul uygun şekilde bilgilendirilmelidir.

5.1.8. Kör/Maskelenmiş Çalışmalarda Advers Reaksiyonların/Olayların Bildirimlerinin Düzenlenmesi

Çalışmanın sonuç analizinden önce tüm hastalar için körlüğün korunması istenilen durumdur. Ancak ciddi bir advers olay, beklenmeyen ciddi advers reaksiyon olabilir ya da hızlandırılmış olarak raporlanması gerekebilir, bu durumda sadece o hasta için körlük araştırmacı tarafından kaldırmamış olsa bile destekleyici tarafından kaldırılabilir. Eğer mümkünse ve uygunsa, çalışma tamamlandığında veri analizi yapacak ve sonuçları değerlendirecek olan personelin körlüğü korunmalıdır. Araştırmacı tarafından tek bir gönüllünün körlüğünün kırılması gönüllü güvenliği ile ilgili ise yapılabilir.

Kör/maskelenmiş bir çalışmada, advers olayın ciddiyeti, beklenip beklenmediği ve nedensellik ilişkisi araştırılan ürünün söz konusu reaksiyona neden olduğu varsayılarak değerlendirilmelidir. Eğer olay SUSAR kriterlerine uyuyorsa, körleme kaldırılmalıdır ve aşağıdaki üç olasılıktan biri uygulanmalıdır:

- a) Eğer gönüllüye uygulanan ürün, o çalışmada kullanılan araştırma ürünü ise, Etik Kurula ve Bakanlığa SUSAR olarak rapor edilmelidir.
- b) Eğer gönüllüye uygulanan ürün, ruhsatlı karşılaştırma ürünü ise, advers reaksiyon kısa ürün bilgisine göre beklenip beklenmediği yönünde tekrar değerlendirilmelidir. Eğer beklenmeyen advers reaksiyon ise, SUSAR olarak rapor edilmelidir, beklenen advers reaksiyon ise hızlandırılmış rapor olarak rapor edilmemelidir.
- c) Plasebo ile ilişkili olaylar ciddi advers reaksiyon kriterlerini ve dolayısıyla hızlandırılmış raporlamayı karşılamazlar. Ancak, körleme kırılması sonrasında plaseboyla ilişkili olan SUSARların raporlanması destekleyicinin sorumluluğu altındadır.

5.1.9. Yüksek Morbiditeli ve Yüksek Mortaliteli Hastalık Çalışmalarında Advers Reaksiyonların/Olay Bildirimlerinin Düzenlenmesi

Yüksek morbiditeli ve/veya yüksek mortaliteli hastalık çalışmalarında, etkililik sonlanım noktası veya ölüm hali advers reaksiyon olarak raporlanabilir ve körlüğün bozulması çalışma bütünlüğünü tehlikeye sokabilir. Bu gibi durumlarda Bakanlığa önceden bilgi

vermek ve Bakanlık tarafından onaylanması koşuluyla, hastalıkla ilişkili kabul edilebilecek ve körlüğün kırılması ya da hızlandırılmış raporun konusu olmayacağı kabul edilebilir. . Bu tür advers reaksiyonları rapor etme yöntemleri protokolde açıkça tanımlanmalıdır.

Yüksek morbiditeli ve/veya mortaliteli hastalıklarla ilgili klinik araştırmalarda; destekleyiciye, düzenli olarak inceleme yapmak ve sürmekte olan araştırmanın güvenilirlik verilerini incelemek, araştırmayı devam ettirip ettirmemek, değiştirip değiştirmemek veya bitirip bitirmemek konularında tavsiyede bulunmak amacıyla Bağımsız Veri İzleme Komitesi (BVİK) oluşturmaları önerilmektedir.

Bağımsız Veri İzleme Komitesi yapısı ve işleyişi protokolde tanımlanmış olmalıdır. Bağımsız Veri İzleme Komitesi'nin görüşü ve tavsiyeleri, hızlandırılmış rapor halinde destekleyici tarafından Bakanlığa ve Etik Kurula bildirilmelidir. Ancak aynı çalışmadaki etkililik sonlanım noktası olmayan SUSARlar olması gerektiği şekilde rapor edilmelidir.

Yıllık Güvenlilik Raporları

Destekleyici, hızlandırılmış raporlara ilaveten araştırma boyunca yılda bir kere veya talep üzerine, rapor dönemi boyunca ortaya çıkacak bütün mevcut yeni güvenilirlik bilgilerini Bakanlığa ve Etik Kurula güvenilirlik raporu halinde vermelidir.

Destekleyicinin aynı araştırma ürünüyle birkaç araştırma yürütmesi durumunda, yıllık güvenilirlik raporu destekleyicinin gerçekleştirdiği bütün araştırmalardan ve mevcut bütün verilerden elde edilen deneyime dayanarak araştırma ürününün fiili güvenilirlik profilinin kısa bir genel analizini içermelidir. Bu analiz Bakanlık ve Etik Kurul için aynı olmalıdır.

5.2.1. Araştırmanın Yıllık Güvenlilik Raporunun İçeriği

Yıllık güvenilirlik raporu üç bölümden oluşmalıdır:

- Bölüm 1: İlgili araştırmada gönüllülerin güvenliliği ile ilgili bir rapor,
- Bölüm 2: İlgili araştırmada ortaya çıkan bütün şüpheli ciddi advers reaksiyonlar (bütün SUSAR'lar dahil) ile ilgili bir sıralı liste,
- Bölüm 3: İlgili araştırmada ortaya çıkan şüphelenilen ciddi advers reaksiyonların toplu özet cetveli.

Bölüm 1: Gönüllülerin güvenliliği ile ilgili rapor

Destekleyici, kendi görüşü ile birlikte ilgili klinik araştırmaya ilişkin kısa bir güvenilirlik analizi ve fayda-risk değerlendirmesi sunmalı; araştırma ürünüyle yapılan tedavilerin güvenliliği ile ilişkili ve destekleyici tarafından bilinen bütün yeni (önceden araştırma broşüründe yer almayan) bulguları tarif etmeli ve gönüllüler açısından bunların etkisini değerlendiren bir analiz sunmalıdır. Veri İzleme Komitesi'nin görüş ve önerilerini de raporuna eklemelidir.

Klinik araştırma popülasyonu için olası etkilerin analizi tamamlanmalı ve aynı zamanda mevcut bütün güvenilirlik verilerini dikkate alarak araştırma ürününün güvenilirlik profili ve gönüllü üzerindeki olası etkisi de analiz edilmelidir. Aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

- a) Tedavinin dozu ve süresi ile ilişkisi,
- b) Etkinin geriye dönüşümlü olması,
- c) Gönüllülerde önceden tanımlanmamış toksisite görülmesi,
- ç) Toksikite görülme sıklığında artış,
- d) Aşırı doz ve tedavisi,
- e) Etkileşimler veya diğer ilişkili risk faktörleri,
- f) Yaşlılar, çocuklar veya herhangi bir başka risk grubu gibi özel popülasyonlarla ilgili her türlü özel güvenilirlik konusu,
- g) Gebelik veya emzirme sırasında olumlu ve olumsuz deneyimler, ğ) Kötüye kullanma,

- h) Klinik araştırmanın tanısı ve araştırma ile ilişkilendirilebilecek riskler,
- i) Araştırma ürününün yetersiz kalitesi ile ilişkilendirilebilecek riskler.

Klinik olmayan araştırmalardan elde edilen sonuçlar ve gönüllülerin güvenliliğini etkileme olasılığı olan araştırma ürünleriyle ilgili diğer deneyimler de raporda değerlendirilmelidir.

Varsa, bulunan riskleri minimuma indirmek için geçmişte veya mevcut öne sürülen önlemler de detaylandırılmalıdır. Protokolü, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu ve araştırma broşürünü değiştirmenin veya güncellenmenin gerekli olup olmadığına dair ayrıntılı bir gerekçe verilmelidir. Bu rapor, protokol değişikliği talebi yerine geçmez.

Klinik araştırmanın risk-yarar değerlendirilmesi sonuç olarak değerlendirilmelidir.

Bölüm 2: Sıralı listeler

Yıllık rapor, çalışma sırasında rapor edilmiş bütün şüpheli ciddi advers reaksiyon raporlarına ilişkin sıralı listeyi içermelidir.

Sıralı liste, anahtar bilgileri içerir, vakalara ilişkin tek tek detayları içermesi şart değildir. Bir vaka için kaç adet advers reaksiyon rapor edilmiş olursa olsun, her gönüllüyü sadece bir kere içermelidir. Yani bir gönüllüde birden fazla advers reaksiyon meydana gelmişse, bunların hepsinden bahsedilmeli ancak, advers reaksiyonlar destekleyicinin değerlendirmesine göre ciddiyet yönünden (bulgu, semptom veya tanı) sıralanmalıdır. Aynı gönüllünün farklı durumlarda farklı advers reaksiyonlar yaşayabilmesi mümkündür. Bu tür deneyimler ayrı raporlar şeklinde ele alınmalıdır. Bu gibi durumlarda, aynı gönüllü bir sıralı listede bir kereden fazla yer alabilir. Bu durum sıralı listelerde belirtilmelidir.

Vakalar vücut sistemine (standart sistem organ sınıflandırma şeması) göre tablo halinde sunulmalıdır.

Her araştırma için bir liste olmalıdır ancak aktif karşılaştırma ürünü veya plasebo için veya uygun ve ilgili başka nedenlerden dolayı (örneğin farklı formüller, endikasyonlar veya uygulama yollarının aynı çalışmada incelendiği durumlar) ayrı listeler sunulmalıdır.

Bölüm 3: Toplu özet tabloları

Bölüm 2’de sunulan tek tek vakalara ait sıralı listelere ek olarak, çalışma sırasında görülen tüm ciddi advers reaksiyonların özet tabloları araştırmanın genel değerlendirmesine imkan sağlayacak şekilde sunulmalıdır. Söz konusu tablolarda, bulgu, semptom ve/veya tanıla ilişkin ciddi advers reaksiyon terimleri sunulmalıdır. Vaka sayıları az olduğunda, anlatım şeklinde sunum daha uygundur.

Toplu özet tabloları aşağıdakilere ilişkin raporların sayısını belirtmelidir:

- Her vücut sistemi için,
- Her advers ilaç reaksiyonu terimi için,
- Eğer uygunsa her tedavi kolu için (araştırma ürünü, karşılaştırma ürünü veya plasebo).

Beklenmeyen advers ilaç reaksiyon terimleri tabloda açık olarak tanımlanmalıdır. Bir örnek olarak Ek-4'teki tablo kullanılabilir.

5.2.2 Yıllık Güvenlilik Raporu için Rapor Yazma Zamanı

Yıllık raporlara ilişkin rapor yazma zamanı Bakanlığın klinik araştırmaya verdiği ilk izinin tarihiyle başlar.

Bu tarihten itibaren birinci yılın sonuna kadar olan veriler yıllık güvenlilik raporunda yer almalıdır. Destekleyici veri kilitleme noktasından sonra 60 (altmış) gün içinde yıllık raporları sunmalıdır.

Destekleyici aynı araştırma ürünüyle birkaç klinik araştırma yürütüyor olsa bile, bütün

bu araştırmalarla ilgili gerekli bilgiyi kapsayan güvenlilik raporlarını her araştırma için ayrı ayrı hazırlamalıdır.

İnsanlara yapılan ilk uygulama, biyoeşdeğerlilik ve biyoyararlanım çalışmaları ve kısa süreli metabolizma veya farmakokinetik araştırmalardaki güvenlilik raporu araştırmanın bitişinden sonra 90 (doksan) gün içinde bildirilir. Bu rapor asgari sıralı listeyi, eğer uygansa toplu zet tablolarını ve gönüllü güvenliliği ile ilgili bir açıklamayı içermelidir.

Araştırmacılar Nasıl Bilgilendirilmelidir?

Destekleyici, ilgili bütün araştırmacıları gönüllülerin güvenliliğini kötü yönde etkileyebilecek bulgularla ilgili bilgilendirmelidir. Eğer uygansa, söz konusu bilgi bir SUSAR sıralı listesinde toplanabilir. Bu sıralı listeye araştırma ürünüyle ilgili ortaya çıkacak olan güvenlilik profilinin kısa bir zeti eklenmelidir.

Kr/maskelenmiş çalışmalar söz konusu olduğunda, sıralı liste uygulanan araştırma ürünü ne olursa olsun (rneğin aktif madde/plasebo) bütün SUSAR'larla ilgili veriyi içermelidir. Böylece mümkün ve uygun olduğunda körlük (maskeleme) korunur ve araştırmacıları araştırma ürününün kimliği konusunda bilgilendirme riski nlenmiş olur.

Tek bir vaka raporu veya toplu verilerin incelenmesinde anlamlı bir güvenlilik konusu saptanırsa, destekleyici mümkün olduğunca hızlı bir Şekilde bütün araştırmacıları bilgilendirmelidir.

Araştırmanın askıya alınması veya araştırma protokolünde güvenlilikle ilgili düzeltmeler dahil klinik araştırmanın seyri veya geliştirme projesi üzerinde etkisi olan bir güvenlilik konusu da araştırmacıları rapor edilmelidir.

Ek-1: Tanımlar ve Kısaltmalarla ilgili Açıklamalar

- **Advers olay (AO):** Araştırma ürünüyle ilgili kabul edilsin veya edilmesin, geçici olarak araştırma ürününün kullanımı ile ilgili her türlü sakıncalı ve istenmeyen bulgu (anormal bir laboratuvar bulgusu dahil), semptom veya hastalık olabilir.
- **Advers reaksiyon (AR):** Gerek rapor eden araştırmacı, gerekse destekleyici tarafından araştırma ürünüyle mantıklı bir nedensel ilişkiye sahip olarak değerlendirilen bütün advers olaylar advers reaksiyonlar şeklinde nitelendirilir. Mantıklı nedensel ilişki ifadesi, nedensel bir ilişki öne sürmek için bir kanıt veya bir görüş olduğunu ifade etmek için kullanılır.
- **Beklenmeyen advers reaksiyon:** Advers reaksiyon ürün bilgisi ile uyumlu olmadığında, bu advers reaksiyon beklenmedik kabul edilmelidir.
- **Ciddi advers olay veya ciddi advers reaksiyon:**
Herhangi bir dozda ortaya çıkan istenmeyen olay aşağıdakilerden birine neden oluyorsa ciddi advers olay ya da ciddi advers reaksiyondur;
 - Ölüm,
 - Hayatı tehdit etme,
 - Hastaneye yatışa neden olma ya da hastanede yatış süresini uzatma,
 - Kalıcı sakatlık ya da kusura neden olma,
 - Konjenital anomali ya da doğum kusuru.
- **İlgili Araştırmacılar:** Klinik araştırma yürütmeye aktif şekilde katılan araştırmacılarıdır.
- **Şiddetli-ciddi:** "Şiddetli" terimi genellikle belli bir olayın yoğunluğunu (şiddetini) tanımlamak için kullanılır. Hasta/olay sonlanımına veya hareket kriterlerine dayanan "ciddi" terimi ile aynı değildir.

Ek-2: SUSAR Raporu Verileri

1. Klinik araştırmanın kimliği:

- Klinik araştırmanın kimliği (Varsa, EudraCT numarası ve/veya protokol numarası),

2. Gönüllü ile ilgili ayrıntılar:

- Destekleyicinin gönüllü için verdiği kod numarası,
- Gönüllü ad ve soyadının baş harfleri,
- Cinsiyet,
- Yaş ve/veya doğum tarihi,
- Kilo,
- Boy.

3. Şüphelenilen araştırma ürünü/ürünleri:

- Araştırma ürünü ismi veya bildirilen ticari ismi,
- Uluslararası tescilli olmayan isim (INN, International Nonproprietary Names),
- Seri no,
- Şüphelenilen araştırma ürününün kullanıldığı endikasyon/endikasyonlar,
- Dozaj şekli ve miktarı,
- Günlük doz ve rejim (mg, ml, mg/kg vb birimleri belirtiniz),
- Uygulama yolu,
- Başlangıç tarihi ve saati,
- Bitiş tarihi ve saati veya tedavi süresi,
- Körlüğün bozulması: evet/hayır/geçerli değil; cevap evet ise bunun sonuçları.

4. Diğer tedavi/tedaviler:

Birlikte uygulanan tıbbi ürünler (reçete ile satılmayan ürünler dahil), tıbbi olmayan ürünler için üçüncü maddede belirtilen bilgileri veriniz.

5. Nedensellik Değerlendirmesi:

- Araştırmacının nedensellik değerlendirmesi,
- Destekleyicinin nedensellik değerlendirmesi,
- Açıklamalar.

6. Şüpheli Advers İlaç Reaksiyonu/Reaksiyonları ayrıntıları:

- Vücut bölgesi ve ciddiyeti dahil reaksiyonun/reaksiyonların tam tarifi ve aynı zamanda raporu ciddi olarak değerlendirmek için gerekli kriterler belirtilmelidir. Rapor edilen bulgu ve semptomların tarifine ek olarak mümkün olur olmaz reaksiyonun tanımlanması sağlanmalıdır.
- MedDRA terminolojisindeki (en düşük seviyeli terim) reaksiyon/reaksiyonlar,
- Reaksiyonun başlangıç tarihi ve zamanı,
- Reaksiyonun bitiş tarihi ve süresi,
- İlacın kesilme ve yeniden verilme bilgisi,
- Advers reaksiyonun görüldüğü ortam (hastane, poliklinik, ev),
- Sonlanım: İyileşme ve her türlü sekel ile ilgili bilgi; hangi özel testler ve/veya tedavi gerekli olabilir ve bunların sonuçları; ölümcül bir sonlanım için ölüm nedeni ve bunun şüphelenilen reaksiyonla olası ilişkisi ile ilgili bilgi sunulmalıdır. Her türlü otopsi veya

diğer post-mortem bulgular mümkün olduğunda sunulmalıdır.

- Diğer bilgiler: vakanın değerlendirilmesini kolaylaştıracak ilgili her türlü bilgi. Örneğin: Alerji, ilaç veya alkol bağımlılığı dahil tıbbi hikaye, aile hikayesi, özel araştırmalardan elde edilen bulgular.

7. Olay/şüpheli advers ilaç reaksiyonunu rapor eden kişi ile ilgili bilgiler:

- İsim,
- Adres,
- Telefon numarası,
- Meslek (uzmanlık alanı).

8. Destekleyiciye Ait Bilgiler ve Diğer Bilgiler:

- Bu raporun tarihi,
- Raporun kaynağı: Klinik araştırma/literatür bilgisi/diğer (raporun kaynağı bir literatür ise bunun kopyasını ekleyiniz),
- Destekleyici tarafından ilk alınan raporun tarihi,
- Reaksiyonun oluştuğu ülke,
- Yetkililere verilen raporun türü: Başlangıç veya takip (birinci takip, ikinci takip, vb),
- Destekleyicinin/imalatçının/şirketin ismi ve adresi,
- Destekleyiciye rapor veren sorumlu kişinin: İsmi, adresi, telefon numarası ve faks numarası,
- Vaka referans numarası (vaka için destekleyicinin/imalatçının kimlik numarası. Bu numara aynı vaka ile ilgili başlangıç ve takip raporlarında aynı olmak zorundadır).

Ek-3: Sıralı Liste İçeriği

Sıralı liste her vaka için aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- a) Klinik araştırmanın açık adı,
- b) Gönüllünün araŐtırmadaki kimlik numarası,
- c) Tıbbi ürünler için destekleyicinin güvenlilik veri tabanındaki vaka referans numarası (Vaka-ID-Numarası),
- ) Vakanın oluŐtuđu ülke,
- d) Gönüllünün yaŐı ve cinsiyeti,
- e) Araştırma ürününün günlük dozu (dozaj Şekli ve uygulama yolu),
- f) Advers reaksiyonun başlangıç tarihi (eğer yoksa advers reaksiyonun tedavisinin baŐlatılmasından itibaren başlangıç için en iyi zaman tahmini. Tedavinin kesilmesinden sonra ortaya çıktığı bilinen bir advers ilaç reaksiyonu için, eğer mümkünse zaman gecikmesinin hesaplanması),
- g) Tedavi tarihleri (eğer yoksa tahmini en yakın tedavi süresi),
- đ) Advers reaksiyon: Rapor edildiği Şekli ile reaksiyonun tanımlanması ve mümkünse bulgu ve semptomlardan tanıya gidilmesi,
- h) Gönüllünün akıbeti (Őifa, Őekel, ölüm, bilinmiyor),
- ı) Açıklamalar,
- i) Kõrleme/maskelemenin olmadığı SUSAR'lar Őöz konusu olduğunda kõrleme/maskeleme olmamasına dair sonuçların raporun kapsadığı dönemin baŐında geçerli olan referans belgeye (araştırma broşürü) göre değerlendirilmesi.

Ek-4: Toplu Özet Tablo Örneği

<i>Vücut sistemi/ADR terimi</i>	<i>Verum</i>	<i>Plasebo</i>	<i>Körleştirilmiş</i>
<i>MSS</i>			
<i>Halüsinasyonlar*</i>	<i>2**</i>	<i>2</i>	<i>0</i>
<i>Konfüzyon*</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>0</i>
<i>Alt toplam</i>	<i>3</i>	<i>3</i>	<i>0</i>
<i>CV</i>			
<i>Alt toplam</i>			

* Bir SUSAR örneğini gösterir.

** Terimlere (bulgular, semptomlar ve tanılar) göre raporların sayısını göstermektedir.