

Modül 5

Klinik Çalışma Raporları

Giriş

ICH süreciyle, klinik çalışma raporlarının yapı ve içeriğine ilişkin olarak bir kılavuz yayınlanmıştır (E3). Bu belge, bir farmasötik ürünün ruhsatlandırılması için bir Ortak Teknik Doküman (CTD) içinde söz konusu çalışma raporlarının, diğer klinik verilerin ve referansların organizasyonuna rehberlik etmektedir. Bu unsurlar bir ruhsat başvurusunun hazırlanmasını ve gözden geçirilmesini kolaylaştıracaktır.

Bu kılavuz başarılı bir ruhsatlandırma için hangi çalışmaların gerekli olduğunu göstermeye yönelik değildir. Başvuruda yer alan klinik çalışma raporlarının nasıl uygun şekilde organize edileceğini göstermektedir.

Modül 5'te Klinik Çalışma Raporlarının Ayrıntılı Organizasyonu ve İlgili Bilgiler

Bu kılavuz belge dosyaların hazırlanmasını ve gözden geçirilmesini basitleştirmek ve eksiksiz olmasını sağlamak amacıyla, klinik çalışma raporları ve ilgili bilgilerin spesifik bir organizasyonunu önermektedir. Bir raporun yeri çalışmanın primer amacı tarafından belirlenmelidir. Her bir çalışma raporu yalnızca bir bölümde yer almalıdır. Çok sayıda amaç mevcutsa, çalışma için farklı bölümlerde çapraz referans verilmelidir. Bir bölüm veya alt bölüm için rapor veya bilgi olmadığı zaman “uygulanamaz” veya “çalışma yapılmamıştır” gibi açıklamalar bulunmalıdır.

5.1 İÇİNDEKİLER TABLOSU

Çalışma raporları için aşağıdaki gibi bir içindekiler tablosu verilmelidir:

5.1 Modül 5'in İçindekiler Tablosu

5.2 Bütün Klinik Çalışmaların Tablo Biçiminde Listesi

5.3 Klinik Çalışma Raporları

5.3.1 Biyofarmasötik Çalışma Raporları

5.3.1.1 Biyoyararlanım (BY) Çalışma Raporları

5.3.1.2 Karşılaştırmalı BY ve Biyoeşdeğerlik (BE) Çalışma Raporları

5.3.1.3 *İn vitro-İn vivo* Korelasyon Çalışması Raporları

5.3.1.4 İnsan Çalışmaları için Biyoanalitik ve Analitik Yöntemlerin Raporları

5.3.2 İnsan Biyomateriyallerinin Kullanıldığı Farmakokinetikle ilgili Çalışma Raporları

5.3.2.1 Plazma Protein Bağlama Çalışma Raporları

5.3.2.2 Hepatik Metabolizma ve İlaç Etkileşimi Çalışmaları Raporları

5.3.2.3 Diğer İnsan Biyomateriyallerinin Kullanıldığı Çalışmaların Raporları

5.3.3 İnsan Farmakokinetiği (FK) Çalışmaları Raporları

5.3.3.1 Sağlıklı Denek FK ve İnisyal Tolerabilite Çalışması Raporları

5.3.3.2 Hasta FK ve İnisyal Tolerabilite Çalışması Raporları

5.3.3.3 İntrinsik Faktör FK Çalışma Raporları

5.3.3.4 Ekstrensek Faktör FK Çalışma Raporları

5.3.3.5 Popülasyon FK Çalışma Raporları

5.3.4 İnsan Farmakodinamiği Çalışmaları (FD) Raporları

5.3.4.1 Sağlıklı Denek FD ve FK/FD Çalışma Raporları

5.3.4.2 Hasta FD ve FK/FD Çalışma Raporları

5.3.5 Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları Raporları

5.3.5.1 İddia Edilen Endikasyonla ilgili Kontrollü Klinik Çalışmaların Çalışma Raporları

5.3.5.2 Kontrolsüz Klinik Çalışmaların Çalışma Raporları

5.3.5.3 Birden Fazla Çalışmaya ait Verilerin Analiz Raporları

5.3.5.4 Diğer Klinik Çalışma Raporları

5.3.6 Pazarlama-sonrası Deneyim Raporları

5.3.7 Vaka Rapor Formları ve Bireysel Hasta Listeleri

5.4 Literatür Referansları

5.2 BÜTÜN KLİNİK ÇALIŞMALARIN TABLO BİÇİMİNDEKİ LİSTESİ

Bütün klinik çalışmaların ve ilgili bilgilerin tablo şeklinde bir listesi verilmelidir. Her bir çalışma için, bu tablo şeklinde liste genel olarak bu rehberin Tablo 5.1’inde belirtilen tipteki bilgileri içermelidir. Başvuru sahibinin yararlı gördüğü başka bilgiler de bu tabloya dahil edilebilir. Çalışmaların listelendiği sıra, aşağıda Bölüm 5.3’te tanımlanan sırayı izlemelidir. Farklı bir sıra izlenmişse bu, tablo şeklindeki listenin girişinde belirtilmeli ve açıklanmalıdır.

5.3 KLİNİK ÇALIŞMA RAPORLARI

5.3.1 Biyofarmasötik Çalışma Raporları

BY çalışmaları aktif maddenin tıbbi üründen salınmasının hızını ve ölçüsünü değerlendiren çalışmalardır. Karşılaştırmalı BY veya BE çalışmaları FK, FD, klinik veya *in vitro* dissolüsyon sonlanım noktalarını kullanabilir ve tek dozlu veya çok dozlu olabilir. Bir çalışmanın primer amacı bir ilacın FK'sini değerlendirmek ise ama aynı zamanda BY bilgisi de içeriyorsa çalışma raporu Bölüm 5.3.1'de sunulmalı ve Bölüm 5.3.1.1 ve/veya 5.3.1.2'de referans verilmelidir.

5.3.1.1 Biyoyararlanım (BY) Çalışma Raporları

Bu bölümdeki BY çalışmaları aşağıdakileri içermelidir:

- bir ilaç maddesinin katı oral dozaj formunun salınması ve sistemik yararlanımının intravenöz yoldan verilen veya oral sıvı dozaj formundaki ilaç maddesinin sistemik yararlanımı ile karşılaştıran çalışmalar;
- dozaj formu orantısı çalışmaları; ve
- Gıda-etkisi çalışmaları.

5.3.1.2 Karşılaştırmalı BY ve Biyoeshdeğerlik (BE) Çalışması Raporları

Bu bölümdeki çalışmalar, benzer ilaç ürünlerinin ilaç maddesinin salınma hızını ve ölçüsünü karşılaştırır (örn., tablet ile tablet, tablet ile kapsül). Karşılaştırmalı BY veya BE çalışmaları aşağıdakiler arasındaki karşılaştırmaları içerebilir:

- etkinliği destekleyen klinik çalışmalarda kullanılan ilaç ürünü ve ruhsatlandırılacak olan tıbbi ürünü;
- etkinliği destekleyen klinik çalışmalarda kullanılan ilaç ürünü ve stabilite serilerinde kullanılan tıbbi ürünü; ve
- farklı üreticilerin benzer tıbbi ürünleri.

5.3.1.3 İn Vitro – İn Vivo Korelasyon Çalışması Raporları

BY bilgisi sağlayan *in vitro* dissolüsyon çalışmaları, *in vitro* verilerle *in vivo* veriler arasında korelasyon arayan çalışmalar dahil, Bölüm 5.3.1.3'te yer almalıdır. Seri kalite kontrolü ve/veya seri sürümü için kullanılan *in vitro* dissolüsyon testlerinin raporları CTD'nin Kalite bölümünde yer almalıdır.

5.3.1.4 İnsan Çalışmaları için Analitik ve Biyoanalitik Yöntemlerin Raporları

Biyofarmasötik çalışmalar veya *in vitro* dissolüsyon çalışmaları için biyoanalitik ve/veya analitik yöntemler bireysel çalışma raporlarına her zaman verilmelidir. Bir yöntem çok sayıda çalışmada kullanılmışsa yöntem ve validasyonu öncelikle Bölüm 5.3.1.4'te yer almalı ve uygun bireysel çalışma raporlarında referans verilmelidir

5.3.2 İnsan Biyomateryallerinin Kullanıldığı Farmakokinetik Çalışma Raporları

İnsan biyomateryalleri, etken maddelerinin FK özelliklerini değerlendirmek amacıyla *in vitro* veya *ex vivo* olarak kullanılan insan kaynaklarından elde edilmiş proteinleri, hücreleri, dokuları ve ilgili materyalleri ifade eden bir terimdir. Bunun örnekleri biyolojik membranların geçirgenliğini ve geçiş süreçlerini değerlendirmek için kullanılan kültürde çoğaltılmış insan kolon hücreleri ve plazma protein bağlanmasını değerlendirmek için kullanılan insan albüminidir. Metabolik yolları araştırmak ve bu yollardaki ilaç-ilaç etkileşimlerini değerlendirmek için kullanılan hepatositler ve/veya hepatik mikrozomlar gibi biyomateryaller özel bir öneme sahiptir. Başka özellikleri (örn. sterilite veya farmakodinamik) değerlendirmek için biyomateryaller kullanan çalışmalar Klinik Çalışma Raporları bölümünde değil, Klinikdışı Çalışma Bölümünde (Modül 4) yer almalıdır.

5.3.2.1 Plazma Protein Bağlanma Çalışması Raporları

Ex vivo protein bağlanma çalışma raporları burada sunulmalıdır. FK kan ve/veya plazma çalışmalarının protein bağlanması verileri Bölüm 5.3.3'te sunulmalıdır.

5.3.2.2 Hepatik Metabolizma ve İlaç Etkileşimi Çalışma Raporları

Hepatik metabolizma ve hepatik doku kullanılan metabolik ilaç etkileşimi çalışmaları burada yer almalıdır.

5.3.2.3 Başka İnsan Biyomateryalleri Kullanan Çalışma Raporları

Başka biyomateryallerle yapılan çalışmaların raporları bu bölümde yer almalıdır.

5.3.3 İnsan Farmakokinetik (FK) Çalışma Raporları

Sağlıklı deneklerde ve/veya hastalarda bir ilacın FK'sinin değerlendirilmesi, doz stratejilerinin ve titrasyon aşamalarının tasarlanmasında, eşlik eden ilaç kullanımının etkilerinin belirlenmesinde ve gözlemlenen farmakodinamik farkların yorumlanmasında kritik öneme sahiptir. Bu değerlendirmeler, ana ilaç ve özellikle onun farmakolojik aktiviteye sahip metabolit(ler)inin maksimum plazma konsantrasyonlarına (zirve maruziyet), eğri-altındaki-alana (toplam maruziyet), klirens ve birikimine odaklanarak, bir ilacın vücut tarafından zaman içinde nasıl bir işlemten geçirildiğinin tanımlanmasını sağlar.

Raporları Bölüm 5.3.3.1 ve 5.3.3.2'ye dahil edilmesi gereken FK çalışmaları genel olarak (1) zaman içinde plazmadaki ilaç ve metabolit konsantrasyonlarını ölçen, (2) yararlı veya gerekli olduğunda idrar veya dışkıdaki ilaç ve metabolit konsantrasyonlarını ölçen, ve/veya (3) protein veya eritrositlere ilaç veya metabolit bağlanmasını ölçen çalışmalardır.

Bazen, FK çalışmaları başka dokulardaki, vücut organlarındaki veya sıvılarındaki (örn. sinoviyal sıvısı veya beyin omurilik sıvısı) ilacın dağılımının ölçülmesini içerebilir ve bu doku dağılım çalışmalarının sonuçları, uygun şekilde Bölüm 5.3.3.1 ve 5.3.3.2'ye dahil edilmelidir. Bu çalışmalar ilacın FK'sini karakterize etmeli, sağlıklı deneklerde ve/veya hastalarda ilacın ve aktif metabolitlerinin absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve ekskresyonu hakkında bilgi

vermelidir. K t le dengesi veya doza ( rn. doz proporsiyonalitesinin değerlendirilmesi) veya zamana ( rn. enzim indüksiyonu veya antikor oluşunu nedeniyle) bağlı FK değişimlerine ilişkin çalışmalar özellikle önem taşır ve Bölüm 5.3.3.1 ve/veya 5.3.3.2'ye dahil edilmelidir. Normal veya hasta gönüllülerde ortalama FK'yi tanımlamanın dışında, FK  alışmaları bireysel değişkenliğin sınırlarını da tanımlamalıdır. Yabancılar  a t Verilerin Kabul Edilmesinde Etnik Faktörlere ilişkin ICH E5 kılavuzunda, farklı popülasyonlarda bir ilaca farklı yanıt verilmesiyle sonuçlanabilecek faktörler intrinsik ve ekstrensek etnik faktörler olarak kategorize edilmiştir. Bu belgede, bu kategoriler sırasıyla intrinsik ve ekstrensek faktörler olarak belirtilmiştir. Intrinsik ( rn. yaş, cinsiyet, ırk, vücut ağırlığı, boy, hastalık, genetik polimorfizm ve organ disfonksiyonu) ve ekstrensek ( rn. ilaç-ilaç etkileşimleri, beslenme, sigara ve alkol kullanımı) faktörlere bağlı FK değişimlerinin sonucu olarak sistemik maruziyetteki değişimleri değerlendiren ilave çalışmalarda bulunabilir. Intrinsik ve ekstrensek faktörlerin etkisini inceleyen FK çalışmalarının raporları sırasıyla Bölüm 5.3.3.3 ve 5.3.3.4'te organize edilmelidir.

Standart  oklu- rnek FK çalışmalarına ek olarak, klinik çalışmalar sırasında seyrek örnekleme dayanan popülasyonlara ilişkin FK analizleri de intrinsik ve ekstrensek faktörlerin doz-FK-yanıt ilişkisindeki değişkenliğe olan katkılarını araştırabilir. Popülasyon FK çalışmalarında kullanılan yöntemler standart FK çalışmalarında kullanılanlardan önemli ölçüde farklı olduğundan, bu  alışmalar Bölüm 5.3.3.5'te yer almalıdır.

5.3.3.1 Sağlıklı Deneklerdeki FK ve İnisyal Tolerabilite  alışması Raporları

Sağlıklı deneklerde FK ve inisyal tolerabilite çalışmalarının raporları bu bölümde yer almalıdır.

5.3.3.2.1 Hastalardaki FK ve İnisyal Tolerabilite  alışması Raporları

Hastalardaki FK ve inisyal tolerabilite çalışmalarının raporları bu bölümde yer almalıdır.

5.3.3.3 İ trinsik Faktörlere ilişkin FK  alışması Raporları

İ trinsik faktörlerin etkilerini değerlendiren FK çalışmalarının raporları bu bölümde yer almalıdır.

5.3.3.4 Ekstrinsik Faktörlere ilişkin FK  alışması Raporları

Ekstrinsik faktörlerin etkilerini değerlendiren FK çalışmalarının raporları bu bölümde yer almalıdır.

5.3.3.5 Popülasyon FK  alışması Raporları

Etkinlik ve güvenlilik çalışmalarını içeren klinik çalışmalarından elde edilen seyrek örnekleme dayanan popülasyon FK çalışmalarının raporları bu bölümde yer almalıdır.

5.3.4 İnsan Farmakodinamik (FD) Çalışmaları

Primer amacı insanlarda bir tıbbi ürünün FD etkilerini belirlemek olan çalışmaların raporları bu bölümde yer almalıdır. Ancak, primer amacı etkinlik veya güvenlik verileri toplamak olan çalışmaların raporları Bölüm 5.3.5'te yer almalıdır.

Bu bölüm 1) arzulanan klinik etkilerle ilgili olduğu bilinen veya düşünülen farmakolojik özelliklere ilişkin çalışmaları (biyomarkırlar), 2) ana klinik etkiye ilişkin kısa-dönemli çalışmaları ve 3) arzulanan klinik etkiyle ilgili olmayan başka özelliklerin FD çalışmalarını içermelidir. Bu farmakolojik etkilerin dozla ve/veya plazmadaki ilaç ve metabolit konsantrasyonu ile olan kantitatif ilişkisine çoğunlukla ilgi duyulması nedeniyle, doz yanıt çalışmalarında veya FK çalışmalarında ilaç konsantrasyonu bilgisiyle beraber sıklıkla FD bilgileri toplanır (konsantrasyon-yanıt veya FK/FD çalışmaları). İyi kontrollü çalışmalardan elde edilmemiş FK ve FD etkileri arasındaki ilişkiler sıklıkla uygun bir model kullanılarak değerlendirilir ve başka doz-yanıt çalışmalarının tasarlanmasında veya bazı durumlarda popülasyon alt kümelerindeki konsantrasyon farklılıklarının etkilerinin yorumlanması için kullanılır.

Doz-bulgu, FD ve/veya FK-FD çalışmaları sağlıklı deneklerde ve/veya hastalarda yapılabilir ve klinik bir endikasyonda güvenlik ve etkinliği değerlendiren çalışmalarda bir bütünleştirilebilir. Sağlıklı deneklerde yapılan doz-bulgu, FD ve/veya FK-FD çalışmalarının raporları Bölüm 5.3.4.1'de yer almalı ve hastalarda yapılan bu çalışmaların raporları Bölüm 5.3.4.2'de yer almalıdır.

Bazı durumlarda, hastalarda yapılan farmakodinamik çalışmalarda bulunan kısa-dönemli FD, doz-bulgu, ve/veya FK-FD bilgileri etkinliğin değerlendirilmesine katkıda bulunan veriler sağlayacaktır çünkü bunlar kabul edilebilir bir dolaylı göstergesi (örn. kan basıncı) yada bir klinik yarar sonlanım noktası (örn. analjezi) üzerindeki etkiyi gösterirler. Benzer biçimde, bir FD çalışması önemli klinik güvenlik bilgileri içerebilir. Bu çalışmalar etkinliğin ve güvenliğin gösterilmesinin bir parçası ise bunlar Bölüm 5.3.4'te değil, Bölüm 5.3.5'te yer alması gereken klinik etkinlik ve güvenlik çalışmaları olarak kabul edilirler.

5.3.4.1 Sağlıklı Deneklerdeki FD ve FK/FD Çalışma Raporları

Sağlıklı deneklerde tedavi-dışı amaçları olan FD ve/veya FK/FD çalışmalarının raporları bu bölümde yer almalıdır.

5.3.4.2 Hastalardaki FD ve FK/FD Çalışma Raporları

Hastalardaki FD ve/veya FK/FD çalışmalarının raporları bu bölümde yer almalıdır.

5.3.5 Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmalarının Raporları

Bu bölüm ilaçla yapılan, sponsor tarafından yürütülmüş olan veya başka bütün klinik etkinlik ve/veya güvenlik çalışmalarının raporlarını içermelidir. Bunlara ilacın önerilen ve önerilmeyen endikasyonlardaki bütün tamamlanmış yada sürmekte olan çalışmalar dahildir. Çalışma raporları çalışmaya ve onun başvuru rolüne uygun bir ayrıntı düzeyinde olmalı. ICH

E3 güvenlik ve etkinliğin ikisiyle de ilgili kanıtlara katkıda bulunan bir çalışmanın tam raporunun içeriğini tanımlamaktadır. Bazı çalışmalar için kısaltılmış raporlar verilebilir (bakınız ICH E3 ve bölgeye göre bireysel rehberlik).

Bölüm 5.3.5 içinde, çalışmalar tasarıma göre (kontrollü, kontrolsüz olması) ve, kontrollü çalışmaların içinde, kontrolün tipine göre organize edilmelidir. Her bir bölümün içinde, çalışmalar, çalışma raporunun tam veya kısaltılmış olup olmadığına göre sıralanarak (ICH E3) ayrıca kategorize edilmeli, tam raporlu çalışmalar önce sunulmalıdır. Sponsorda bulunan sınırlı veriye sahip veya veri bulunmayan yayınlanmış raporlar bu bölümde en sonda yer almalıdır.

Başvurunun çok sayıda tedavi endikasyonunu içerdiği durumlarda, raporlar ayrı bir Bölüm 5.3.5’de her bir endikasyon için organize edilmelidir. Bu gibi durumlarda, eğer bir klinik etkinlik çalışması başvuru içinde yalnızca endikasyonlardan biriyle ilgiliyse uygun Bölüm 5.3.5’de yer almalıdır; eğer bir klinik etkinlik çalışması çok sayıda endikasyonla ilgiliyse çalışma raporu en uygun olan Bölüm 5.3.5’de yer almalı ve gerektiğinde diğer 5.3.5 bölümlerinde örn. Bölüm 5.3.5A, Bölüm 5.3.5B’de referans gösterilmelidir.

5.3.5.1 İddia Edilen Endikasyonla ilgili Kontrollü Klinik Çalışmaların Raporları

Kontrollü klinik çalışma raporları kontrolün tipine göre sıralanmalıdır:

- Plasebo kontrolü (aktif karşılaştırma veya başka dozlar gibi diğer kontrol gruplarını içermelidir);
- Tedavisiz kontrol;
- Doz-yanıt (plasebosuz);
- Aktif kontrol (plasebosuz);
- Dış (Tarihsel) kontrol, kontrol tedavisine bakılmaksızın.

Her bir kontrol tipinin içinde, ilaç etkisinin değerlendirilmesiyle ilgili olarak, çalışmalar tedavi süresine göre organize edilmelidir. Başvuruda önerilenin dışındaki endikasyonlarda yapılan ama önerilen kullanımda etkinlik için destek sağlayan çalışmalar Bölüm 5.3.5.1’de yer almalıdır.

Bir farmakodinamik çalışma etkinlik kanıtlarına katkıda bulunduğu takdirde, Bölüm 5.3.5.1’de yer almalıdır. Çalışmaların yapılma sırası bu sunumda göz önüne alınmaz. Buna göre, erken yada geç olsun, plasebo-kontrollü çalışmalar Bölüm 5.3.5.1’de yer almalıdır. Başvuruya konu olmayan durumlarla ilgili çalışmalar dahil kontrollü güvenlik çalışmaları Bölüm 5.3.5.1’de bildirilmelidir.

5.3.5.2 Kontrolsüz Klinik Çalışmaların Çalışma Raporları

Kontrolsüz klinik çalışmaların çalışma raporları (örn., açık etiket güvenlik çalışmalarının raporları) Bölüm 5.3.5.2’de yer almalıdır. Bunlar pazarlama başvurusuna konu olmayan durumlarla ilgili çalışmaları da içerir.

5.3.5.3 Birden Fazla Çalışmanın Veri Analizlerinin Raporları

Bir başvuruda birçok klinik konu, birden fazla sayıda çalışmanın verilerini göz önüne alan bir analizle incelenebilir. Böyle bir analizin sonuçları genel olarak klinik özet dokümanlarında özetlenmelidir ama sonuçların ayrıntılı bir tanımlanması ve sunulması bunların yorumu açısından kritik öneme sahiptir. Analizin ayrıntıları bir özet belgede bildirilemeyecek kadar kapsamlı olduğu takdirde, ayrı bir rapor halinde sunulmalıdır. Bu gibi raporlar Bölüm 5.3.5.3'te yer almalıdır. Bu bölümde bulunabilecek raporlara örnekler: bütün hastalarda ve/veya spesifik alt popülasyonlarda etki büyüklüğünü tahmin etmek için formel bir meta-analiz veya kapsamlı bir araştırmacı analiz raporu ve güvenlik veritabanının yeterliliğini, olay oranlarının tahminlerini ve doz, demografikler ve eşlik eden ilaçlar gibi faktörlerin entegre bir analiz raporu. Formal köprü stratejileri, diğer ilgili klinik çalışmalar ve diğer uygun bilgileri (örn. FK ve FD bilgileri) göz önüne alan ayrıntılı bir köprü analizi raporu, eğer analiz Klinik Özete dahil edilemeyecek kadar uzunsa, bu bölümde yer almalıdır.

5.3.5.4 Diğer Çalışma Raporları

Bu bölüm aşağıdakileri içerebilir:

- İddia edilen endikasyonlarla ilgili çalışmaların ara analiz raporları;
- Başka yerde bildirilmeyen kontrollü güvenlik çalışmalarının raporları;
- İddia edilen endikasyonla ilgili olmayan kontrollü ve kontrolsüz çalışma raporları;
- Bölüm 5.3.5.1'de bulunmayan, tıbbi ürünle ilgili yayınlanmış klinik deneyim raporları. Ancak, literatür etkinliğin gösterilmesi veya somutlaştırılması açısından önemli ise Bölüm 5.3.5.1'de yer almalıdır;
- Sürmekte olan çalışmaların raporları.

5.3.6 Pazarlama-Sonrası Deneyim Raporları

Halen pazarlanan ürünler için, pazarlama deneyimini özetleyen raporlar (bütün anlamlı güvenlik gözlemleri dahil) Bölüm 5.3.6'da yer almalıdır.

5.3.7 Vaka Rapor Formları ve Hasta Listeleri

ICH klinik çalışma raporu kılavuzunda ek 16.3 ve 16.4'te tanımlanan vaka rapor formları ve hasta verilerinin listeleri klinik çalışma raporlarındaki sıraya göre bu bölümde yer almalı ve çalışmaya göre endekslenmelidir.

5.4 LİTERATÜR REFERANSLARI

Yayınlanmış önemli makaleler, resmi toplantı notları veya diğer ruhsatlandırma rehberliği veya önerileri dahil referans verilen belgelerin kopyaları burada yer almalıdır. Bunlar Klinik Genel Bakış'ta site edilen bütün referansların kopyalarını ve Klinik Özet'te veya Modül 5, bölüm 5.3'te verilen teknik raporlarda site edilen önemli referansların kopyalarını da içerir. Her referanstan yalnızca bir kopya verilmelidir. Burada bulunmayan referans kopyaları talep edildikleri takdirde derhal temin edilebilmelidir.

Tablo 5.1. Klinik Çalışmaların Listesi

Çalışmanın Tipi	Çalışmanın Kodu	Çalışma Raporunun Yeri	Çalışmanın Amaç(lar)ı	Çalışma Tasarımı ve Kontrol Tipi	Test Ürün(leri); Dozaj Rejimi; Uygulama Yolu	Hasta Sayısı	Sağlıklı Denekler veya Hasta Tanısı	Tedavi Süresi	Çalışma Statüsü; Rapor Tipi
BY	001	Vol 3, Sec. 1.1, p. 183	Mutlak BY IV Karşı Tablet	Çaprazlama	Tablet, 50 mg Tek doz, oral, 10 mg IV	20	Sağlıklı Denekler	Tek doz	Tamamlandı; Kısa
BE	002	Vol 4, Sec. 1.2, p. 254	Klinik çalışma formülasyonu ile pazarlanmakta olan formülasyonun karşılaştırılması	Çaprazlama	İki tablet Formülasyonu, 50 mg, oral	32	Sağlıklı Denekler	Tek doz	Tamamlandı; Kısa
FK	1010	Vol 6, Sec. 3.3, p. 29	PK'nin tanımlanması	Çaprazlama	Tablet, 50 mg Tek doz, oral	50	Renal Yetmezlik	Tek doz	Tamamlandı; Tam
FD	020	Vol 6, Sec. 4.2, p. 147	Bölgeler arasında köprü çalışması	Randomize Plasebo kontrollü	Tablet, 50 mg, Çoklu doz, oral, 8 saatte bir	24 (12 ilaç, 12 plasebo)	Primer hipertansiyonu olan hastalar	2 hafta	Sürüyor; Ara
Etkinlik	035	Vol 10, Sec. 5.1, p. 1286	Uzun-dönemli; Etkinlik ve Güvenlilik; Popülasyon FK analizi	Randomize Aktif kontrollü	Tablet, 50 mg, oral, 8 saatte bir	300 (152 test ilacı, 148 aktif kontrol)	Primer hipertansiyonu olan hastalar	48 hafta	Tamamlandı; Tam

Modül 5'e Ek

Başvurunun kimyasal, farmasötik ve biyolojik bölümlerini derlerken başvuru sahiplerine yardımcı olmak amacıyla, AB kılavuzları için referanslar sunulmuştur. Ancak, dosyalarının her bir bölümünü hazırlarken bütün ilgili hukuki mevzuat ve kılavuzların dikkate alınması başvuru sahibinin sorumluluğundadır.

Aşağıda referans gösterilen kılavuzlar EMEA Web Sitesinde <http://www.emea.eu.int> adresinde veya Avrupa Komisyonu Web Sitesinde “AB’de Tıbbi Ürünlerin Tabi Olduğu Kurallar” – Eudralex ‘de Cilt 3B ve C’de <http://pharmacos.eudra.org/F2/home.html> adresinde mevcuttur.

Bu ek düzenli olarak güncellenmekle birlikte, başvuru sahiplerinin aşağıda listelenen kılavuzların en son versiyonları veya ilaveler için EMEA web sitesine danışmaları önerilir.

Belgenin başlığı	Numara/versiyon
Genel etkinlik	
Klinik çalışma raporunun yapısı ve içeriğine ilişkin rehberlik notu	CPMP/ICH/137/95 (ICH E3)
İyi klinik uygulama için rehberlik notu	CPMP/ICH/135/95 (ICH E6)
CPMP/ICH/135/95 için Açıklayıcı Not ve Yorumlar	CPMP/768/97
Klinik çalışmalara ilişkin genel konularda rehberlik notu	CPMP/ICH/291/95 (ICH E8)
Klinik çalışmalar için istatistiksel prensiplere ilişkin rehberlik notu	CPMP/ICH/363/96 (ICH E9)
Klinik çalışmalar için kontrol gruplarının seçimine ilişkin rehberlik notu	CPMP/ICH/364/96 (ICH E10)
Bilinen bileşenler içeren lokal uygulanan lokal etkili ürünler için klinik gereklere ilişkin rehberlik notu	CPMP/EWP/239/95
Sabit kombinasyonlu tıbbi ürünler için rehberlik notu	CPMP/EWP/240/95

Üstünlük ile non-inferiyorite arasındaki geçişte göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/482/99
1. metaanalizlerle; 2. bir pivot çalışmayla başvuruda göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/2330/99
Kayıp veriler için göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/1776/99
Uzun dönemli kullanım için tıbbi ürünlerin klinik araştırmasında rehberlik notu	EudraLex Vol. 3C
Kiral aktif maddelerin klinik araştırmasında rehberlik notu	EudraLex Vol. 3C
Klinik çalışma raporunun koordinatör araştırmacı tarafından imzalanmasına ilişkin rehberlik notu	CPMP/EWP/2747/00
Klinik çalışmalarda çeşitlilik konusunda göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/908/99
Bazal kovaryantlar için yapılacak ayarlama göz önüne alınması gereken noktaların revizyonu	CPMP/EWP/2863/99
Ruhsatın bir uzantısı olarak (a Line Extension) sunulan modifiye salımlı ürünlerin klinik ihtiyaçlarına ilişkin göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/1875/03*
	CPMP/3097/02*

Klinik Güvenlilik

Popülasyon maruziyetine ilişkin rehberlik notu: Klinik güvenliliği değerlendirmek için popülasyon maruziyetinin ölçüsü	CPMP/ICH/375/95 (ICH E1A)
İyi klinik güvenlik veri yönetimi için rehberlik notu: Hızlı raporlama için tanımlar ve standartlar	CPMP/ICH/377/95 (ICH E2A)
Klinik güvenlik verileri yönetimi için rehberlik notu: bireysel vaka güvenliliği raporlarının iletilmesi için veri unsurları	CPMP/ICH/287/95 (ICH E2B[M])
Klinik güvenlik verileri yönetimi için rehberlik notu: pazarlanan ilaçlar için periyodik güvenlik güncellemesi raporları	CPMP/ICH/288/95
Ek – Klinik güvenlik verileri yönetimi: pazarlanan ilaçlar için periyodik güvenlik güncellemesi raporları	(E2C) CPMP/ICH/774/03

Farmasötikler için insanlarda yürütülen klinik-dışı güvenlik çalışmaları için rehberlik notu	CPMP/ICH/286/95 (ICH M3 [M])
Yaşamı tehdit etmeyen durumların uzun-dönemli tedavisi için ilaçlara ilişkin rehberlik notu	EudraLex Vol. 3C
Uzun-dönemli kullanım için olan tıbbi ürünlere ilişkin klinik araştırma için rehberlik notu	EudraLex Vol. 3C
ICH onaylı güvenlik sonrası veri yönetimi; hızlandırılmış rapor vermek (E2D) için tarifler ve standartlara ilişkin rehberlik notu	CPMP/ICH/3945/03*

Klinik Farmakoloji

İnsanda farmakokinetik çalışmalar için rehberlik notu	EudraLex Vol. 3C
İlaç ruhsatını desteklemek için doz yanıt bilgilerine ilişkin rehberlik notu	CPMP/ICH/378/95 (ICH E4)
Yabancı klinik verilerin kabul edilebilirliği için etnik faktörlere ilişkin rehberlik notu	CPMP/ICH/289/95 (ICH E5)
İlaç etkileşimlerinin araştırılması için rehberlik notu	CPMP/EWP/560/95
Modifiye salımlı oral ve transdermal dozaj formları için rehberlik notu: bölüm II (farmakokinetik ve klinik değerlendirme)	CPMP/EWP/280/96
Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik araştırması için rehberlik notu	CPMP/EWP/QWP/1401/98

Özel popülasyonlar

Özel popülasyonları destekleyen çalışmalar için rehberlik notu: geriyatri	CPMP/ICH/379/95 (ICH E7)
Pediyatrik popülasyonda tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/ICH/2711/99 (ICH E11)

Merkezi Sinir Sistemi

Şizofreni tedavisinde tıbbi ürünlerin klinik araştırması için rehberlik notu	CPMP/EWP/559/95
Şizofreni tedavisinde tıbbi ürünlerin klinik araştırması için rehberlik notuna ek – şizofrenide onaylanmış tıbbi ürünlerin depo preparatlarının geliştirilmesine ilişkin klinik çalışma metodolojisi	CPMP/EWP/49/01

Hipnotik tıbbi ürünlerin klinik araştırması için rehberlik notu	EudraLex vol. 3C
Generalize anksiyete bozukluğu, panik bozukluk ve obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde tıbbi ürünler için klinik araştırmaya ilişkin rehberlik notu.	EudraLex vol. 3C
Alzheimer hastalığının tedavisi için tıbbi ürünlere ilişkin rehberlik notu	CPMP/EWP/553/95
Parkinson hastalığının tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/563/95
Epileptik bozuklukların tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/566/98 rev. 1
Amiyotrofik lateral sklerozun tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/565/98
Bipolar bozukluk tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/567/98
Multipl skleroz tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/561/98
Depresyon tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/518/97 rev. 1
Noziseptif ağrı tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için revize edilmiş rehberlik notu	CPMP/EWP/612/00 rev. 1
Migren tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/788/01*

Kardiyovasküler sistem

Hipertansiyon tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/238/95 rev. 1
Antiaritmikler için rehberlik notu	CPMP/EWP/237/95
Venöz tromboembolik hastalık tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/563/98
Kalp yetmezliği tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/235/95 rev. 1
Stabil angina pectoriste anti-anginal tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/234/95

Kronik periferik arteriyel oklüzif hastalık tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/714/98
Persistan ST-segmenti elevasyonu olmaksızın akut koroner sendrom (ACS) tedavisine ilişkin yeni tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/570/98
İntra ve post-operatif venöz tromboembolik risk profilaksisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/707/98
Akut inme tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/560/98
Periferik arteriyel oklüzif hastalık tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/714/98 rev. 1
ST-Segment elevasyon akut miyokard enfaktüs (STEMİ)'lü hastaların tedavisine ilişkin fibrinolitik tıbbi ürünlerin klinik gelişmeleri için göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/967/01*

Hematoloji/Kanser

Miyelosüpresif veya miyeloablatif terapiyi takiben enfeksiyon profilaksisi için hematopoetik büyüme faktörlerle yapılan klinik çalışmalara ilişkin rehberlik notu	CPMP/EWP/555/95
Kök hücrelerin mobilizasyonu için hematopoetik büyüme faktörleriyle yapılan klinik çalışmalarda sonlanım noktalarında göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/197/99
İnsanda antikanser tıbbi ürünlerin değerlendirilmesine ilişkin rehberlik notu İnsanda antikanser tıbbi ürünlerin değerlendirilmesine ilişkin rehberlik notu-Pediyatrik Onkolojiye ek	CPMP/EWP/205/95 Rev.2* CPMP/EWP/569/02*

Kan ürünleri

İnsan plazması türevi Faktör VIII ve IX ürünlerine ilişkin klinik araştırma için rehberlik notu	CPMP/BPWG/198/95 Rev. 1
Rekombinant Faktör VIII ve IX ürünlerine ilişkin klinik araştırma için rehberlik notu	CPMP/BPWG/1561/99
İnsan albümini için ana SPC	CPMP/PHVWP/BPWG/2231/99
İntravenöz ve/veya intramüsküler kullanım için insan anti-D immünoglobülini için ana SPC	CPMP/BPWG/574/99
İntravenöz uygulama için (IVIg) normal insan immünoglobülinine ilişkin klinik araştırma için rehberlik notu	CPMP/BPWG/388/95 Rev 1
İntravenöz ve/veya intramüsküler kullanım için insan anti-D immünoglobülinine ilişkin klinik araştırmalar için rehberlik notu	CPMP/BPWG/575/99
Subkutan ve intramüsküler kullanım için normal insan immünoglobülini ilişkin klinik araştırma için rehberlik notu	CPMP/BPWG/283/00
İntravenöz uygulama için normal insan immünoglobülini (IVIg) için cor SPC	CPMP/BPWG/859/95 Rev. 1
Subkutan ve intramüsküler kullanımına ilişkin normal insan immünoglobülini için cor SPC	CPMP/BPWG/282/00
İnsan plazma türevi ve rekombinant koagülasyon Faktör VIII ürünleri için cor SPC	CPMP/BPWG/1619/99
İnsan plazma türevi ve rekombinant koagülasyon Faktör IX ürünleri için cor SPC	CPMP/BPWG/1625/99
İnsan Plazması türevi antitrombin için cor SPC	CPMP/BPWG/3226/99
İntramüsküler kullanıma ilişkin insan tick-borne ensefalit immünoglobülini için cor SPC	CPMP/BPWG3732/02*
İntramüsküler kullanıma ilişkin insan tetanoz immünoglobülini için cor SPC	CPMP/BPWG/3730/02*
İntramüsküler kullanıma ilişkin insan kuduz immünoglobülini için cor SPC	CPMP/BPWG/3728/02*

Anti-infektifler

Yeni aşıların klinik değerlendirmesi için rehberlik notu	CPMP/EWP/463/97
Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan tıbbi ürünlerin değerlendirilmesi için rehberlik notu	CPMP/558/95 rev.1*
Antibakteriyel tıbbi ürünlerin SPC'sinin farmakodinamik bölümü için rehberlik notu	CPMP/EWP/520/96
Anti-HIV tıbbi ürünlerin değerlendirilmesinde göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/602/95 – Rev. 3
HIV enfeksiyonu tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/633/02
Seçilmiş SPC bölümlerinde helikobakter pylori eradikasyon tedavisinin ifade edilmesinde göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/863/98
Antibakteriyel tıbbi ürünlerin geliştirilmesinde farmakokinetik ve farmakodinamikler için göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/2655/99
Çiçeğe karşı vaccinia bazlı aşıların geliştirilmesi için rehberlik notu	CPMP/1100/02
İnvaziv fungal enfeksiyonlara karşı yeni ajanların klinik değerlendirmesinde göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/1343/01
Pandemik grip aşısı pazarlama ruhsat başvurusuna ilişkin yapı ve içerik dosyaları hakkında rehber	CPMP/VEG/4717/03*

Endokrinoloji

Kadınlarda postmenopozal osteoporoz için rehberlik notu	CPMP/EWP/552/95 Rev. 1
Kilo kontrolünde kullanılan ilaçlara ilişkin klinik araştırma için rehberlik notu	CPMP/EWP/281/96
Kadınlarda steroid kontraseptiflere ilişkin klinik araştırma için rehberlik notu	CPMP/EWP/519/98
Hormon replasman terapisinde göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/021/97
Diabetes mellitus tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/1080/00

Solunum sistemi

Akut respiratuar distres sendromu olan hastaların tedavisine ilişkin klinik araştırmaları için göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/504/97
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hastalarının tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/562/98
Astım tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/2922/01
Oral olarak inhale edilen ürünlere (OIP) ilişkin klinik dokümantasyonlara dair göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/4151/00*

Romatoloji

Kronik hastalıkların tedavisi için tıbbi ürünler (non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar)	EudraLex vol. 3C
Osteoartrit tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/784/97
Romatoid artrit tedavisine ilişkin NSAIDs'den farklı tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/556/95 rev.1*

Çeşitli

Crohn hastalığı tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/2284/99
Deri için kullanılan kortikosteroidlere ilişkin klinik araştırma	EudraLex Vol. 3C
Tanı ajanlarının değerlendirilmesinde göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/1119/98
Üriner inkontinans tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için rehberlik notu	CPMP/EWP/18/01
İrritabl barsak sendromu tedavisine ilişkin tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları için göz önüne alınması gereken noktalar	CPMP/EWP/785/97

Tıbbi ürünler hakkında bilgiler

Anksiyolitikler veya hipnotikler gibi benzodiyazepinlerin ürün özellikleri özeti	EudraLex vol. 3B
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ürün özellikleri özeti	EudraLex vol. 3B
Oral kontraseptiflerin kullanma talimatı	EudraLex vol. 3B
Antimikrobiyal tıbbi ürünlerin ürün özellikleri özeti	EudraLex vol. 3B
Antibakteriyel tıbbi ürünlerin ürün özellikleri özeti	EudraLex vol. 3B

* Yeni Kılavuzlar.