

## 1. AMAÇ

Bu kılavuz, ülkemizde yürütülen ilaç, tıbbi ve biyolojik ürünler ile bitkisel ürünlerin klinik araştırmalarında meydana gelen advers olay/reaksiyon raporlarının toplanması, doğrulanması, sunulması ve kod kırılma yöntemleri hakkındadır.

## 2. TANIMLAR

İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'nda ve ilgili mevzuatta belirtilen tanımlar geçerlidir.

## 3. SORUMLULUKLAR

- 3.1. Advers olay/reaksiyon bildirimini ile ilgili sorumlu araştırmacı veya onun görevlendireceği araştırmacı veya destekleyicinin sorumlulukları İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'nda ve ilgili mevzuatta açıklanmaktadır.
- 3.2. Destekleyici, araştırma ürününe ilişkin güvenlik değerlendirilmesinden sorumludur.
- 3.3. Destekleyici; araştırmayla ilgili bütün araştırmacılara, koordinatöre, ilgili etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna; gönüllü sağlığını ve araştırmanın yürütülmesini olumsuz yönde etkileyebilecek veya Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun araştırmanın devamına ilişkin iznini değiştirebilecek durumlarda derhal bilgilendirmekten sorumludur.
- 3.4. Destekleyici; olguya ait dokümantasyon, veri toplama, validasyon, değerlendirme, arşivleme ve raporlamayla ilgili her aşamada gerekli kalite standartlarını sağlayacak sistemleri ve yazılı standart çalışma yöntemlerini düzenlemekten sorumludur.
- 3.5. İleri tıbbi tedavi ürünleriyle yapılan klinik araştırmalarla ilgili bildirimler ilgili kılavuzda yer almaktadır.

## 4. ADVERS OLAYLARIN/REAKSİYONLARIN KAYDEDİLMESİ, DEĞERLENDİRİLMESİ VE RAPORLANMASI

- 4.1. Olgu rapor formuna advers olayların işlenişi; her vakadaki verinin belirlenmesi, değerlendirilmesi ve özel olarak ele alınması gereken uyarıların tespit edilmesi ve işlenmesi ile diğer tüm olguların incelenmesini kapsar.
- 4.2. Olgu raporu işleme; bireysel olgulardaki verilerin değerlendirilmesi ve özel olarak ele alınması gereken bireysel olguların belirlenmesi, uyarıların tanınması ve işlenmesi ve toplu haldeki olguların diğer veri işlemleri ile ilgilidir.
- 4.3. Bireysel advers olaylar sorumlu araştırmacı tarafından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme; advers olayın ciddiyeti ve araştırma ürünü veya diğer eşlik eden tedaviler ile arasındaki nedensellik değerlendirmesini içermelidir.
- 4.4. Destekleyici, araştırmacının kendisine rapor ettiği bütün advers olayların ayrıntılı kayıtlarını tutmalıdır ve advers olayın ciddiyetini, nedenselliğini ve beklenen/beklenmeyen olma durumunu değerlendirmelidir.
- 4.5. Destekleyici, tüm advers olayların ayrıntılı kayıtlarını tutmalı ve talep edildiğinde bu kayıtları sunmalıdır.
- 4.6. Destekleyici, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu veya ilgili etik kurul talep ettiği takdirde ilgili araştırmacı tarafından kendisine rapor edilen bütün advers olayların ayrıntılı kayıtlarını sunmalıdır.
- 4.7. Bir olayın ciddi olup olmadığına ilişkin değerlendirme genellikle raporlamayı yapan araştırmacı tarafından yapılır. Ciddiyet Ek-1'de verilen yorumlar dikkate alınmak suretiyle belirlenmelidir.
- 4.8. Bir nedensellik ilişkisinin mantıklı bir olasılığı olup olmadığı değerlendirmesi genellikle sorumlu araştırmacı tarafından yapılır. Nedensellik Ek-1'de verilen yorumlar dikkate alınmak suretiyle belirlenmelidir.
- 4.9. Araştırmacı veya destekleyici tarafından "araştırma ürünüyle makul nedensel bir ilişki şüphesi taşıyor" şeklinde değerlendirilen bütün advers olaylar advers reaksiyon olarak tanımlanmaktadır.

- 4.10. Araştırmacının yaptığı nedensellik değerlendirmesi, destekleyici tarafından reddedilmemelidir. Eğer destekleyici, araştırmacının nedensellik değerlendirmesine katılmazsa, hem araştırmacının hem de destekleyicinin görüşü raporda belirtilmelidir.
- 4.11. Araştırmacı klinik araştırmada yer alan gönüllülerde meydana gelen tüm ciddi advers olayları destekleyiciye raporlamakla yükümlüdür. Protokolde aksi belirtilmediği veya ilgili etik kurul veya Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu gerekçesiyle uzatılmış takibi talep etmediği sürece, araştırma sonlandırıldıktan sonra araştırmacının advers olay bakımından gönüllüleri aktif olarak izlemesi gerekmez.
- 4.12. Araştırma sonlandırıldıktan sonra gönüllüde meydana gelen ciddi advers olaylardan araştırmacı haberdar olduğunda destekleyiciye raporlamalıdır.
- 4.13. Araştırmacı, destekleyiciye protokol veya araştırma broşüründe olmayan tüm advers olayları derhal bildirmelidir.
- 4.14. Protokolde güvenilirlik değerlendirmeleri için kritik olarak tanımlanmış olan advers olaylar veya laboratuvar anomalileri raporlama gerekliliklerine uygun olarak ve protokolde ve ilgili mevzuatta belirlenen zaman çerçevesi içerisinde destekleyiciye raporlanmalıdır.
- 4.15. Araştırmacı, talep edilen herhangi bir bilgiyi (özellikle gönüllünün ölümü halinde) ilgili etik kurula, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna ve destekleyiciye sunmak zorundadır.
- 4.16. Destekleyici, şüphelenilen beklenmeyen ciddi advers reaksiyonlar hakkındaki tüm bilgilerin kaydedilmesini ve ilgili etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna belirtilen süreler içerisinde bildirilmesini sağlamalıdır; bu konuda sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmelidir.
- 4.17. Advers reaksiyon doğası, ciddiyeti, şiddeti veya reaksiyonun sonucu referans bilgi ile uyumlu değilse "beklenmeyen" olarak değerlendirilmelidir.
- 4.18. Beklenen/beklenmeyen olma durumu, ülkemizde ruhsatlı/izinli olmayan araştırma ürünü için araştırma broşürü, ülkemizde ruhsatlı/izinli ürünler için kısa ürün bilgisi veya kullanma talimatı olan referans belgeye göre değerlendirilmelidir. Referans belge araştırma protokolünde belirtilmiş olmalı ve başvuru dosyasında bulunmalıdır.
- 4.19. Bildirim ve kayıt edilme işlemi sırasında gizlilik standartları her zaman korunmalı ve veri korumasıyla ilgili mevzuata uyulmalıdır.
- 4.20. Destekleyici araştırma koordinatör merkezini ve araştırmacının açık adını belirterek aşağıdaki durumlara göre şüpheli beklenmeyen ciddi advers reaksiyonları (SUSAR) rapor etmelidir;
  - 4.20.1. İlgili araştırmada ortaya çıkan, araştırma ürünü ve karşılaştırma ürünleriyle ilgili tüm şüpheli beklenmeyen ciddi advers reaksiyonları,
  - 4.20.2. Araştırma ürünüyle ilgili olarak aynı destekleyicinin yürüttüğü gerek ülkemizdeki, gerekse 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; ancak, *yurtdışı kaynaklı SUSAR'lar* sıralama listesi şeklinde en az 6 (altı) ayda bir raporlanmalıdır.
- 4.21. Araştırma ürününün mevcut fayda-risk değerlendirmesini değiştirebilecek veya araştırma ürününün uygulanmasında veya baştan sona araştırmacının yürütülmesinde değişiklik yapmayı gerektirebilecek güvenilirlik konuları da raporlanmalıdır. Örneğin:
  - 4.21.1. Klinik açıdan önemli olarak değerlendirilmiş, beklenen ciddi advers reaksiyonun görülme sıklığında artış veya nitel değişikliği,
  - 4.21.2. Gönüllünün klinik araştırmayı tamamlamasından sonra ortaya çıkan ve araştırmacının destekleyiciye rapor ettiği araştırma sonrası SUSAR'lar,

- 4.21.3.** Araştırmanın yürütülmesine veya araştırma ürününün geliştirilmesine bağlı gelişen ve gönüllü güvenliğini etkileme olasılığı olan yeni olaylar. Örneğin:
- 4.21.3.1.** Araştırma yöntemleri ile ilgili olabilecek ve araştırmanın yürütülmesini değiştirebilecek ciddi bir advers olay,
- 4.21.3.2.** Gönüllü popülasyonu için ciddi riske neden olması örneğin yaşamı tehdit eden bir hastalığın tedavisinde kullanılan araştırma ürünüde etkisizlik,
- 4.21.3.3.** Yeni tamamlanmış hayvan çalışmalarına ait majör güvenlilik bulgusunun olması (örneğin karsinogenesite),
- 4.21.3.4.** Aynı destekleyicinin başka bir ülkede de aynı araştırma ürünü ile yürüttüğü araştırmalarda, araştırmanın durdurulması ya da geçici olarak durdurulmasına neden olan tüm güvenlilik bulguları
- 4.21.4.** Varsa, gönüllülerin güvenliği için geçerli olan Bağımsız Veri İzleme Komitesi önerileri.
- 4.22.** Ciddi olmayan advers reaksiyonlar için hızlandırılmış rapor genellikle gerekli değildir.
- 4.23.** Destekleyici, gönüllü güvenliğini olumsuz etkileyebilecek SUSAR'lar ile ilgili bilgiyi araştırmaya katılan tüm araştırmacılara bildirmelidir.
- 4.24.** Araştırmacı, gönüllü güvenliğini etkileyebilecek SUSAR'lar ile ilgili bilgiyi destekleyiciye bildirmelidir.
- 4.25.** Destekleyici karşılaştırma ürünü ile ilişkili olarak ilgili klinik araştırmada meydana gelen SUSAR'ları, bu ürünün ülkemizde ruhsatlı/izinli olması durumunda da, ilgili etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna rapor etmelidir.
- 4.26.** SUSAR'lar plasebo ile ilgili olduklarında (örneğin bir ekspiyanaya bağlı reaksiyon), bu tür olguların rapor edilmesi destekleyicinin sorumluluğundadır.
- 4.27.** Destekleyici, minimum raporlama kriterlerine ilişkin ilk bilgiyi edindikten sonra ilgili mevzuatta belirtilen süreler içinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu bilgilendirmelidir.
- 4.28.** Her olguda takip bilgisi izlenmeli ve rapor mümkün olduğunca hızlı olarak tamamlanmalıdır. Takip bilgisi destekleyici tarafından kendisine ulaşmasından sonra sekiz gün içerisinde ilgili etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna iletilmelidir.
- 4.29.** Destekleyici, güvenlilik konuları ile ilgili tüm bildirimleri ve raporları ilgili mevzuatta belirtilen süreler içinde ilgili etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna bildirmelidir. İlave takip bilgisi de en kısa zamanda verilmelidir. Destekleyici tüm araştırmacıları da konu hakkında bilgilendirmelidir. Ancak, yurtdışı kaynaklı SUSAR'lar sıralama listesi şeklinde en az 6 (altı) ayda bir raporlanmalıdır.
- 4.30.** Bir advers reaksiyon raporunun son tanımı ve değerlendirilmesi ile ilgili bilgi, raporlamanın yapılması gereken süre içerisinde tamamlanamamış olabilir. İlgili mevzuat nedeniyle ilk raporlar aşağıda belirtilen minimum kriterler karşılanırsa karşılanmaz, belirtilen süreler içerisinde bildirilmelidir:
- 4.30.1.** Şüpheli araştırma ürünü,
- 4.30.2.** Tanımlanabilir bir gönüllü (örneğin; gönüllü kod numarası),
- 4.30.3.** Makul, şüpheli bir nedensel ilişkinin görüldüğü, ciddi ve beklenmeyen şekilde değerlendirilen advers olay,
- 4.30.4.** Tanımlanabilir bir rapor kaynağı,
- 4.30.5.** Varsa araştırma protokol numarası.
- 4.31.** İlk rapor sırasında eksik bilgi söz konusu ise, yeterli bir nedensellik analizi için gerekli tüm uygun bilgiler raporu yazan kişiden istenmeli veya diğer mevcut 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.
- 4.32.** İlgili etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna yapılacak bildirimler için tercih edilen yöntem faks ile veya yazılı raporlama şeklinde olmalıdır. Faks ile yapılan bildirimlerin, sonrasında yazılı raporlama olarak da sunulması gerekmektedir. Bu raporların bildiriimi ile ilgili üst yazı örneği Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun internet sitesinde yer almaktadır.
- 4.33.** CIOMS-I (Council for International Organizations of Medical Sciences) formu, bildirimler 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.
- 4.34.** Ülkemiz dışında ortaya çıkan bütün SUSAR'lar, destekleyicinin önemli ana konuları vurgulayan kısa bir raporu ile birlikte sıralama listesi şeklinde ve en az altı ayda bir, rapor halinde ilgili etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna sunulmalıdır.
- 4.35.** Gönüllü riskini artıran her türlü değişiklik ve gönüllünün güvenliğini veya araştırmanın yürütülüşünü olumsuz yönde etkileyebilecek her türlü yeni durum, on beş günü geçmeyecek şekilde mümkün olduğunca hızlı bir şekilde ilgili etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna sunulmalıdır.
- 4.36.** Her SUSAR raporunda (ilk rapor ve takip raporu), raporun aynı (tekrarlayan) olup olmadığının anlaşılmasını sağlayacak bilgi bulunmalıdır. SUSAR'ın gözlemlendiği gönüllünün kodu, SUSAR'ların sayısı ve meydana geldiği zaman ne olursa olsun aynı araştırma için tek olmalıdır. Eğer çift raporlar destekleyici tarafından fark edilirse, ilgili etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna uygun şekilde iletilmelidir.
- 4.37.** Destekleyici, ilgili bütün araştırmacıları gönüllülerin güvenliğini kötü yönde etkileyebilecek bulgularla ilgili bilgilendirmelidir. Eğer uygunsa, söz konusu bilgi bir SUSAR sıralama listesinde toplanabilir. Bu sıralama listesine araştırma ürünüyle ilgili ortaya çıkacak olan güvenilirlik profilinin kısa bir özeti eklenmelidir.
- 4.38.** Kör/maskelenmiş araştırmalar söz konusu olduğunda, sıralama listesi uygulanan araştırma ürünü ne olursa olsun (örneğin aktif madde/plasebo) bütün SUSAR'larla ilgili veriyi içermelidir. Böylece mümkün ve uygun olduğunda körlük (maskeleye) korunur ve araştırmacıları araştırma ürününün kimliği konusunda bilgilendirme riski önlenmiş olur.
- 4.39.** Bireysel olgu raporunun veya toplu verilerin incelenmesinde anlamlı bir güvenilirlik konusu saptanırsa, destekleyici mümkün olduğunca hızlı bir şekilde bütün araştırmacıları bilgilendirmelidir. Araştırmanın geçici olarak durdurulması veya araştırma protokolünde güvenilirlikle ilgili düzeltmeler dâhil klinik araştırmanın seyri veya geliştirme projesi üzerinde etkisi olan bir güvenilirlik konusu da araştırmacılara rapor edilmelidir.
- 4.40.** Advers reaksiyonun beklenirliği destekleyicinin referans güvenilirlik bilgisi tarafından belirlenir. Bu, tıbbi bir ürünün farmakolojik özelliklerinden beklenebilecekler temelinde değil, daha önceden gözlenmiş olaylar üzerine yapılmalıdır.
- 4.41.** Referans güvenilirlik bilgisi kısa ürün bilgisi (KÜB)/kullanım talimatı (KT) veya araştırma broşürü içerisinde yer alır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna ve ilgili etik kurula yapılan başvuru ile birlikte sunulan ön yazı referans güvenilirlik bilgisini refere etmelidir.
- 4.42.** Referans güvenilirlik bilgisi araştırma broşürü içerisinde yer alıyorsa, araştırma broşürü bu etkilerin net biçimde açıklanmış bir bölümünü içermelidir. Bu bölüm advers reaksiyonların sıklığı ve doğasına ilişkin bilgi içermelidir.
- 4.43.** Referans güvenilirlik bilgisi araştırmanın yürütülmesi sırasında değişebilir. Bu tipik bir önemli değişikliktir. SUSAR raporlaması için, SUSAR'ın oluşturulduğu zamandaki

referans güvenilirlik bilgisi versiyonu geçerlidir. Böylece referans güvenilirlik bilgisindeki bir değişiklik, SUSAR olarak raporlanacak olan advers olayların sayısını da etkiler.

## **5. KÖR/MASKELENMİŞ ARAŞTIRMALARDA ADVERS OLAYLARIN/REAKSİYONLARIN BİLDİRİMLERİNİN DÜZENLENMESİ**

- 5.1. Araştırmanın sonuç analizinden önce araştırmaya katılan tüm gönüllüler için körlüğün korunması istenilen durumdur. Ancak ciddi bir advers olay, beklenmeyen ciddi advers reaksiyon olabilir, bu durumda sadece o gönüllü için körlük araştırmacı tarafından kaldırılmamış olsa bile destekleyici tarafından kaldırılabilir.
- 5.2. Eğer mümkünse ve uygunsa, araştırma tamamlandığında veri analizi yapacak ve sonuçları değerlendirecek olan personelin körlüğü korunmalıdır.
- 5.3. Araştırmacı tarafından tek bir gönüllünün körlüğünün kırılması gönüllü güvenliği ile ilgili ise yapılabilir.
- 5.4. Kör/maskelenmiş bir araştırmada, advers olayın ciddiyeti, beklenen/beklenmeyen olma durumu 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:
  - 5.4.1. *Eğer gönüllüye uygulanan ürün, o araştırmada kullanılan araştırma ürünü ise, ilgili etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna SUSAR olarak rapor edilmelidir.*
  - 5.4.2. *Eğer gönüllüye uygulanan ürün, ülkemizde ruhsatlı/izinli karşılaştırma ürünü ise, advers reaksiyon kısa ürün bilgisine veya kullanma talimatına göre beklenen veya beklenmeyen yönünde tekrar değerlendirilmelidir.*
  - 5.4.3. *Eğer beklenmeyen advers reaksiyon ise, SUSAR olarak rapor edilmelidir.*
- 5.5. Körleme kırılması sonrasında plaseboyla ilişkili olan SUSAR'ların raporlanması destekleyicinin sorumluluğu altındadır.

## **6. YÜKSEK MORBİDİTELİ VE YÜKSEK MORTALİTELİ HASTALIK İLE İLGİLİ KLİNİK ARAŞTIRMALARDA ADVERS OLAYLARIN/REAKSİYONLARIN BİLDİRİMLERİNİN DÜZENLENMESİ**

- 6.1. Yüksek morbiditeli veya yüksek mortaliteli hastalıkla ilgili klinik araştırmalarda, etkililik sonlanım noktası veya ölüm hali advers reaksiyon olarak raporlanabilir ve körlüğün bozulması çalışma bütünlüğünü tehlikeye sokabilir. Bu gibi durumlarda Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna ve ilgili etik kurula önceden bilgi verilmesi ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve ilgili etik kurul tarafından onaylanması koşuluyla, advers reaksiyon hastalıkla ilişkili sayılarak körlüğün kırılmaması kabul edilebilir. Bu tür advers reaksiyonları rapor etme yöntemleri protokolda açıkça tanımlanmalıdır.
- 6.2. Yüksek morbiditeli veya mortaliteli hastalıklarla ilgili klinik araştırmalarda, destekleyicilere, 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.
- 6.3. Bağımsız Veri İzleme Komitesi yapısı ve işleyişi protokolda tanımlanmış olmalıdır. Bağımsız Veri İzleme Komitesi'nin görüşü ve tavsiyeleri, rapor halinde destekleyici tarafından ilgili etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna bildirilmelidir. Ancak aynı çalışmadaki etkililik sonlanım noktası olmayan SUSARlar olması gerektiği şekilde rapor edilmelidir.

## **7. YILLIK GÜVENLİLİK RAPORLARI**

- 7.1. Destekleyici, advers olay/reaksiyon raporlarına ilaveten klinik araştırma boyunca yılda bir kere veya talep üzerine, rapor dönemi boyunca ortaya çıkacak bütün mevcut yeni güvenilirlik bilgilerini ilgili etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna,

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu internet sitesinde yayımlanan üst yazı örneği ile güvenilirlik raporu halinde vermelidir.

- 7.2.** 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.
- 7.3.** Bildirim döneminin başlangıcında yürürlükte olan referans güvenilirlik bilgisi rapor ekinde sunulmalıdır.
- 7.4.** Bildirim döneminin başlangıcında yürürlükte olan referans güvenilirlik bilgisi, bildirim dönemi boyunca referans güvenilirlik bilgisi olarak dikkate alınır.
- 7.5.** Bildirim dönemi zarfında referans güvenilirlik bilgisinde anlamlı değişiklikler yapılması durumunda bunlar yıllık güvenilirlik raporunda liste halinde sunulmalıdır.
- 7.6.** Yıllık güvenilirlik raporu üç bölümden oluşmalıdır:
  - 7.6.1.** Bölüm 1: İlgili araştırmada gönüllülerin güvenliği ile ilgili bir rapor;
    - 7.6.1.1.** 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 veya kullanma talimatı/kısa ürün bilgisinde yer almayan) bulguları bildirmeli ve gönüllüler açısından bunların etkisini değerlendiren bir analiz sunmalıdır. Mevcutsa, Bağımsız Veri İzleme Komitesi'nin görüş ve önerilerini de raporuna eklemelidir.
    - 7.6.1.2.** 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:
      - Tedavinin dozu ve süresi ile ilişkisi,
      - Etkinin geriye dönüşlü olması,
      - Gönüllülerde önceden tanımlanmamış toksisite görülmesi,
      - Toksikite görülme sıklığında artış,
      - Aşırı doz ve tedavisi,
      - Etkileşmeler veya diğer ilişkili risk faktörleri,
      - Yaşlılar, çocuklar veya herhangi bir başka risk grubu gibi özel popülasyonlarla ilgili her türlü özel güvenilirlik konusu,
      - Gebelik veya emzirme sırasında olumlu ve olumsuz deneyimler,
      - Suiistimal,
      - Klinik araştırmada kullanılan tanı ve araştırma yöntemleri ile ilişkili olabilecek riskler,
      - Araştırma ürününün yetersiz kalitesi ile ilişkilendirilebilecek riskler.
    - 7.6.1.3.** Araştırma ürünleriyle ilgili klinik olmayan araştırmalardan elde edilen sonuçlar ve gönüllülerin güvenliliğini etkileme olasılığı olan diğer deneyimler de raporda değerlendirilmelidir.
    - 7.6.1.4.** Varsa, bulunan riskleri minimuma indirmek için geçmişte veya mevcut öne sürülen önlemler de detaylandırılmalıdır.
    - 7.6.1.5.** 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.
    - 7.6.1.6.** Klinik araştırmanın risk-yarar değerlendirilmesi sonuç olarak değerlendirilmelidir.

- 7.6.2.** Bölüm 2: İlgili araştırmada ortaya çıkan bütün şüpheli ciddi advers reaksiyonlar (bütün SUSAR'lar dâhil) ile ilgili bir sıralama listesi;
- 7.6.2.1.** Yıllık rapor, araştırma sırasında rapor edilmiş bütün şüpheli ciddi advers reaksiyon raporlarına ilişkin sıralama listesini içermelidir.
- 7.6.2.2.** Sıralama listesi, anahtar bilgileri içerir, olgulara ilişkin tek tek detayları içermesi şart değildir.
- 7.6.2.3.** Bir olgu 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 sıralama listesinde bir kereden fazla yer alabilir. Bu durum sıralama listelerinde belirtilmelidir.
- 7.6.2.4.** Olgular vücut sistemine (standart sistem organ sınıflandırma şeması) göre tablo halinde sunulmalıdır.
- 7.6.2.5.** 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 araştırmada incelendiği durumlar) ayrı listeler sunulmalıdır.
- 7.6.3.** Bölüm 3: İlgili araştırmada ortaya çıkan şüphelenilen ciddi advers reaksiyonların toplu özet cetveli;
- 7.6.3.1.** Bölüm 2'de sunulan tek tek olgulara ait sıralama listelerine ek olarak, araştırma sırasında görülen tüm ciddi advers reaksiyonların özet tabloları araştırmanın genel değerlendirmesine imkân sağlayacak şekilde sunulmalıdır. Söz konusu tablolarda, bulgu, semptom veya tanılara ilişkin ciddi advers reaksiyon terimleri sunulmalıdır. Olgu sayıları az olduğunda, anlatım şeklinde sunum daha uygundur.
- 7.6.3.2.** Toplu özet tabloları aşağıdakilere ilişkin raporların sayısını belirtmelidir:
- Her vücut sistemi için,
  - Her advers reaksiyon terimi için,
  - Eğer uygunsa her tedavi kolu için (araştırma ürünü, karşılaştırma ürünü veya plasebo).
- 7.6.3.3.** Beklenmeyen advers reaksiyon terimleri tabloda açık olarak tanımlanmalıdır. Bir örnek olarak Ek-4'teki tablo kullanılabilir.
- 7.7.** Yıllık raporlara ilişkin raporlama zamanı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun klinik araştırmaya verdiği ilk izinin tarihiyle başlar. Veri kilit noktası, ilgili araştırma ürünü ile ülkemizde yapılan klinik araştırmanın onay tarihi temel alınarak hazırlanmalıdır.
- 7.8.** Bu tarihten itibaren birinci yılın sonuna kadar olan veriler yıllık güvenilirlik raporunda yer almalıdır. Destekleyici veri kitleme noktasından sonra 70 (yetmiş) gün içinde yıllık güvenilirlik raporlarını sunmalıdır.
- 7.9.** Destekleyici aynı araştırma ürünüyle birkaç klinik araştırma yürütüyor olsa bile, bütün bu araştırmalarla ilgili gerekli bilgiyi kapsayan güvenilirlik raporlarını her araştırma için ayrı ayrı hazırlamalıdır.
- 7.10.** İnsanlara yapılan ilk uygulama, biyoeşdeğerlik ve biyoyararlanım çalışmaları ve kısa süreli metabolizma veya farmakokinetik araştırmalarındaki güvenilirlik raporu araştırmanın bitişinden sonra 90 (doksan) gün içinde bildirilir. Bu rapor asgari sıralama listesi, eğer uygunsa toplu özet tablolarını ve gönüllü güvenliliği ile ilgili bir açıklamayı içermelidir.

## **8. YÜRÜRLÜKTEN KALDIRILAN DÜZENLEMELER**

10.05.2013 tarih ve 50838 sayılı Makam Oluru ile yürürlüğe konulmuş olan “Klinik İlaç Araştırmalarında Meydana Gelen Advers Olay/Reaksiyon Raporlarının Toplanması, Doğrulanması ve Sunulmasına İlişkin Kılavuz” yürürlükten kaldırılmış olup, kılavuzun adı “İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmalarında Meydana Gelen Advers Olay/Reaksiyon Raporlarının Toplanması, Doğrulanması ve Sunulmasına İlişkin Kılavuz” olarak değiştirilmiştir.

## **9. YÜRÜRLÜK**

Bu Kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.

## **10. EKLER**

### **EK-1: TANIMLAR VE KISALTMALARLA İLGİLİ AÇIKLAMALAR**

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 VERİLERİ**

1. Klinik araştırma:
  - 1.1.Klinik araştırmanın varsa, protokol numarası,
2. Gönüllü ile ilgili ayrıntılar:
  - 2.1.Destekleyicinin gönüllü için verdiği kod numarası,
  - 2.2.Gönüllü ad ve soyadının baş harfleri,
  - 2.3.Cinsiyet,
  - 2.4.Yaş veya doğum tarihi,
  - 2.5.Kilo,
  - 2.6.Boy.
3. Şüphelenilen araştırma ürünü:
  - 3.1.Araştırma ürünü ismi veya bildirilen ticari ismi,
  - 3.2.Uluslararası tescilli olmayan isim (International Nonproprietary Names),
  - 3.3.Seri no,
  - 3.4.Şüphelenilen araştırma ürününün kullanıldığı endikasyon,
  - 3.5.Dozaj şekli ve miktarı,
  - 3.6.Günlük doz ve rejim (mg, ml, mg/kg vb birimleri belirtiniz),
  - 3.7.Uygulama yolu,
  - 3.8.Başlangıç tarihi ve saati,
  - 3.9.Bitiş tarihi ve saati veya tedavi süresi,
  - 3.10.Körlüğün bozulması: evet/hayır/geçerli değil şeklinde belirtilmeli; cevap evet ise bunun sonuçları.
4. Diğer tedaviler:
  - 4.1.Birlikte uygulanan tıbbi ürünler (reçete ile satılmayan ürünler dâhil), tıbbi olmayan ürünler için üçüncü maddede belirtilen bilgileri veriniz.
5. Nedensellik değerlendirmesi:
  - 5.1.Araştırmacının nedensellik değerlendirmesi,
  - 5.2.Destekleyicinin nedensellik değerlendirmesi,
  - 5.3.Açıklamalar.
6. Şüpheli advers reaksiyonların ayrıntıları:
  - 6.1.Vücut bölgesi ve ciddiyeti dâhil 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.



- 6.2. MedDRA terminolojisindeki (en düşük seviyeli terim) reaksiyonlar,
- 6.3. Reaksiyonun başlangıç tarihi ve zamanı,
- 6.4. Reaksiyonun bitiş tarihi ve süresi,
- 6.5. İlacın kesilme ve yeniden verilme bilgisi,
- 6.6. Advers reaksiyonun görüldüğü ortam (hastane, poliklinik, ev, vb.),
- 6.7. Sonlanım: İyileşme ve her türlü sekel ile ilgili bilgi; hangi özel testler 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.
- 6.8. Diğer bilgiler: Vakanın değerlendirilmesini kolaylaştıracak ilgili her türlü bilgi. Örneğin: Alerji, ilaç veya alkol bağımlılığı dâhil tıbbi öykü, aile öyküsü, özel araştırmalardan elde edilen bulgular.
7. Olay/şüpheli advers reaksiyonunu rapor eden kişi ile ilgili bilgiler:
  - 7.1. İsim,
  - 7.2. Adres,
  - 7.3. Telefon numarası,
  - 7.4. Meslek (uzmanlık alanı).
8. Destekleyiciye ait bilgiler ve diğer bilgiler:
  - 8.1. Bu raporun tarihi,
  - 8.2. Raporun kaynağı: Klinik araştırma/literatür bilgisi/diğer (raporun kaynağı bir literatür ise bunun kopyasını ekleyiniz),
  - 8.3. Destekleyici tarafından ilk alınan raporun tarihi,
  - 8.4. Reaksiyonun olduğu ülke,
  - 8.5. Yetkililere verilen raporun türü: Başlangıç veya takip (birinci takip, ikinci takip, gibi),
  - 8.6. Destekleyicinin/imalatçının/şirketin ismi ve adresi,
  - 8.7. Destekleyiciye rapor veren sorumlu kişinin: Adı soyadı, adresi, telefon numarası ve faks numarası,
  - 8.8. Olgu referans numarası (olgu için destekleyicinin/imalatçının kimlik numarası. Bu numara aynı olgu ile ilgili başlangıç ve takip raporlarında aynı olmak zorundadır).

### **EK-3: SIRALAMA LİSTESİ İÇERİĞİ**

Sıralama listesi her olgu için aşağıdaki bilgileri içermelidir:

1. Klinik araştırmanın açık adı,
2. Gönüllünün araştırmadaki kimlik numarası,
3. Tıbbi ürünler için destekleyicinin güvenilirlik veri tabanındaki olgu referans numarası (Olgu-Kimlik Bilgileri Numarası),
4. Olgunun olduğu ülke,
5. Gönüllünün yaşı ve cinsiyeti,
6. Araştırma ürününün günlük dozu (dozaj şekli ve uygulama yolu),
7. Advers reaksiyonun başlangıç tarihi (eğer yoksa advers reaksiyonun tedavisinin başlatılmasından itibaren başlangıç için en iyi zaman tahmini. Tedavinin kesilmesinden sonra ortaya çıktığı bilinen bir advers reaksiyon için, eğer mümkünse zaman gecikmesinin hesaplanması),
8. Tedavi tarihleri (eğer yoksa tahmini en yakın tedavi süresi),
9. Advers reaksiyon: Rapor edildiği şekli ile reaksiyonun tanımlanması ve mümkünse bulgu ve semptomlardan tanıya gidilmesi,
10. Gönüllünün akıbeti (şifa, sekel, ölüm, bilinmiyor),
11. Açıklamalar,
12. Körleme/maskelemenin olmadığı SUSAR'lar söz konusu olduğunda körleme/maskeleme olmamasına dair sonuçların raporun kapsadığı dönemin başında geçerli olan referans belgeye (araştırma broşürü) göre değerlendirilmesi.

**EK-4: TOPLU ÖZET TABLO ÖRNEĞİ**

| Vücut sistemi/ADR terimi | Verum | Plasebo | Körleştirilmiş |
|--------------------------|-------|---------|----------------|
| CNS                      |       |         |                |
| Halüsinasyonlar *        | 2**   | 2       | 0              |
| Konfüzyon*               | 1     | 1       | 0              |
| .....                    | ..... | .....   | .....          |
| Alt toplam               | 3     | 3       | 0              |
| CV                       |       |         |                |
| ...                      |       |         |                |
| .....                    |       |         |                |
| Alt toplam               |       |         |                |

\* Bir SUSAR örneğini gösterir.

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