

Klinik Araştırmalarda Güvenlilik Bildirimleri

Prof.Dr.Semra Őardař

**Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Toksikoloji Anabilim Dalı
Farmakogenetik ve İlaç Güvenliliği Birimi**

**İLAÇ VE BİYOLOJİK ÜRÜNLERİN KLİNİK
ARAŞTIRMALARINDA MEYDANA GELEN ADVERS
OLAY/REAKSİYON RAPORLARININ TOPLANMASI,
DOĞRULANMASI VE SUNULMASINA İLİŞKİN KILAVUZ**

06.08.2014

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.

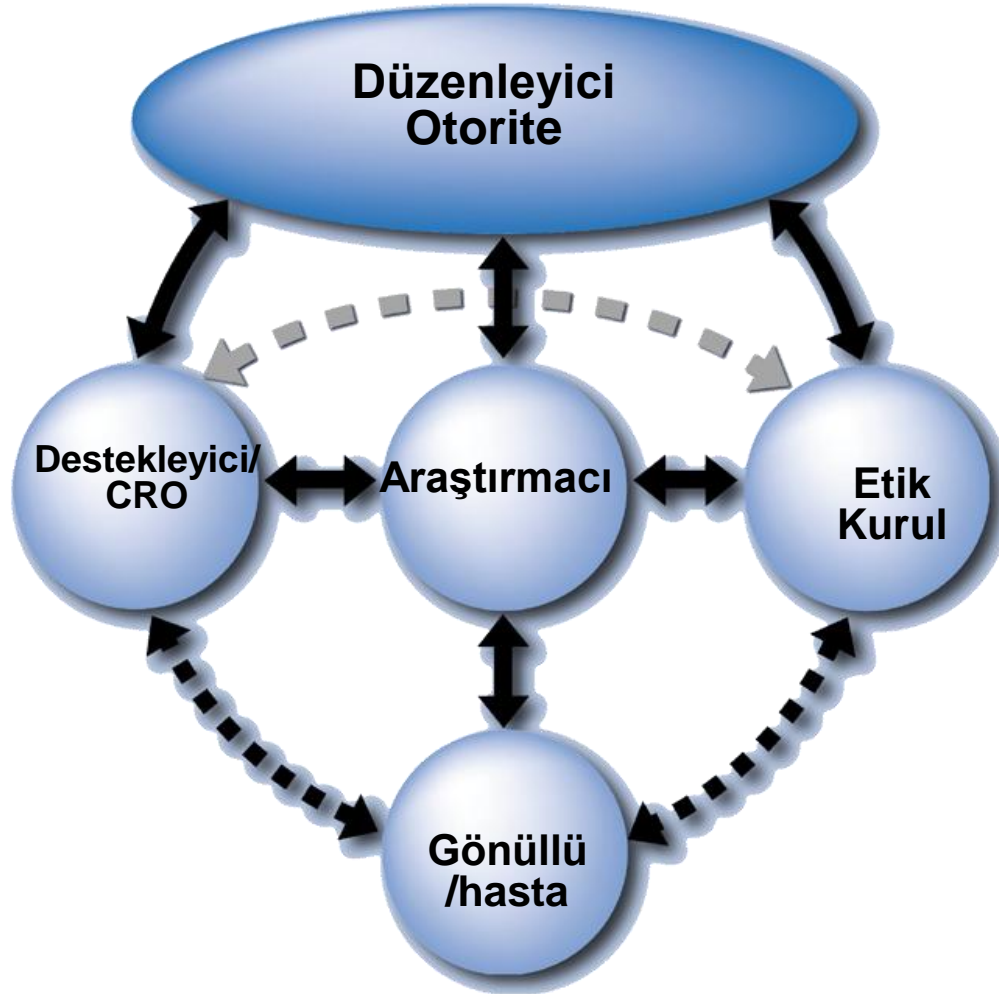
3. SORUMLULUKLAR

3.1. Advers olay/reaksiyon bildirimini ile ilgili sorumlu araştırmacı veya onun görevlendireceği araştırmacı veya destekleyicinin sorumlulukları İyi Klinik

“Gönüllülerin sağlığı, hakları ve güvenliği dikkate alınması gereken en önemli hususlardır. Bu hususlar, bilimin ve toplumun çıkarlarından daha önde gelir.”

Tarafların İşbirliği;

Tanımlanmış iş bölümü ve rollerle paydaşların karşılıklı sorumluluğu üstlenmeleri klinik araştırmada güvenliliği sağlayacaktır



Tanım

Advers Reaksiyon

- Araştırılan ürünün uygulanan herhangi bir dozuyla (veya araştırılan tıbbi cihazın kullanımıyla)

gönüllüde ortaya çıkan istenmeyen etki

Advers Olay

Uygulanan tedavi ile nedensellik ilişkisi olsun veya olmasın gönüllüde ortaya çıkan istenmeyen tüm tıbbi olaylar

Ciddi Advers Olay

Herhangi bir dozla ortaya çıkan ve aşağıdaki özelliklerden en az birisine sahip olan istenmeyen tıbbi durumdur.

- Ölüm,
- Hayatı tehdit etme,
- Hastaneye yatırılma ya da hastanede yatış süresinin uzatılması ile sonuçlanma,
- Sakatlık ya da kalıcı kısıtlılık ile sonuçlanma,
- Konjenital bir anormallik veya doğuştan gelen bir kusur

Advers Olayın (AO) Beklenebilirliği (Expectedness)

Beklenen AOlara

- Daha önceki klinik ya da klinik öncesi araştırmalarda bildirilenler
- Araştırmacı Broşürü / onaylı prospektüste tarif edilenler

Beklenmeyen AOlara

- Daha önce gözlenmemiş olanlar
- Araştırmacı Broşürü / onaylı prospektüsteki bilgiyle uyumlu olmayanlar

Araştırmacı hem beklenen hem de beklenmeyen AO'ların meydana gelişi için hazırlıklı olmalıdır. Advers reaksiyon doğası, ciddiyeti, şiddeti veya reaksiyonun sonucu referans bilgi ile uyumlu değilse "beklenmeyen" olarak değerlendirilmelidir.

Şüpheli Beklenmeyen Ciddi Advers Reaksiyon

(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction- SUSAR)

Araştırma sırasında meydana gelen hem **beklenmedik** hem de **ciddi** olan araştırma ürününe ilişkin tüm advers reaksiyonlardır

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.*

ARAŞTIRMACI /EKİBİ ADVERS OLAY YÖNETME SORUMLULUĞU

Öncesi	Sürecinde	Sonrası
<ul style="list-style-type: none">☞ Araştırma ürününün güvenlik profili☞ Bildirim prosedürleri☞ Güvenliliği ilgilendiren bir durum karşısında neler yapılması gerektiği☞ Hangi ilaçların ve prosedürlerin araştırma ilacı ile etkileştiği ve hangilerine izin verildiği☞ Çalışma ekibinin güvenlik ile ilgili her türlü raporlaması ve tanımlaması	<p>Klinik açıdan anlamlı laboratuvar değerleri de dahil araştırmayla ilgili herhangi bir AE meydana gelmesi durumunda gönüllüyü bilgilendirmesi ve yeterli tıbbi bakım verilmesi</p> <ul style="list-style-type: none">☞ Tüm AO'ları bildirmeleri için gönüllülerin teşvik edilmesi☞ Tüm AO'ları, belgelemesi , zamanında destekleyiciye bildirilmesi (mevzuatta belirtilen sürelerle uyumlu)☞ Yeni bulgular ışığında BGOF güncellenmesi☞ Çalışma ekibini yeni AO'larla ilgili olarak bilinçlendirilmesi☞ Ciddiyet, nedensellik beklenip beklenmediğinin değerlendirilmesi	<p>Araştırmanın erken sonlandırılması veya geçici olarak durdurulması halinde araştırmacı, araştırmaya dahil edilen gönüllülere derhal bilgi vermeli, uygun tedavi ve takibin gerçekleştirilmesini sağlamalıdır.</p> <p>Durumu stabil olana kadar gönüllülerin takip edilmesi</p> <ul style="list-style-type: none">☞ Eğer ilaçla ilişkilendirilmişse sonradan ortaya çıkan AO'ları belgelenmesi ve kaydı

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.

Araştırmacı veya destekleyici tarafından "araştırma ürünüyle makul nedensel bir ilişki şüphesi taşıyor" şeklinde değerlendirilen bütün advers olaylar advers reaksiyon olarak tanımlanmaktadır.

Advers Olay Yönetiminde Destekleyici

- Destekleyici, Otorite / ilgili Etik Kurul talep ettiği takdirde ilgili araştırmacı tarafından kendisine rapor edilen bütün AO'ların, SUSAR listelerinin ayrıntılı **kayıtlarını sunmalıdır.**
- Araştırmacının yaptığı nedensellik değerlendirmesi, destekleyici tarafından **reddedilmemelidir.** Eğer destekleyici, araştırmacının nedensellik değerlendirmesine katılmazsa, hem araştırmacının hem de destekleyicinin görüşü raporda belirtilmelidir.
- Bildirim ve kayıt edilme işlemi sırasında gizlilik standartları her zaman korunmalı ve **veri korumasıyla ilgili mevzuata uyulmalıdır.**
- Destekleyici, **şüphelenilen beklenmeyen ciddi advers reaksiyonlar hakkındaki tüm bilgilerin** kaydedilmesini ve Otoriteye / ilgili Etik Kurula bildirmeli,; konu hakkında araştırmacıyı bilgilendirmelidir.

Advers Olay Yönetiminde Destekleyici

Otorite / Etik Kurulun mevcut iş yükünü kolaylaştırmak amacıyla ;
klinik araştırma boyunca **yılda bir kere veya talep üzerine, rapor dönemi boyunca** ortaya çıkacak bütün mevcut yeni güvenlilik bilgilerini ilgili Etik Kurula ve Otoriteye sunmalıdır. Aşağıdaki sorularının cevabını içermelidir.

- AO insidansını tespit etmek için ilaca maruz kalan hasta sayısı ?
- Gözlenen AO ların sıklıkları,şiddeti?
- Gözlemlenen AO beklenen insidansın üzerinde mi?
- Risk/Fayda profili ?

Advers Olayların Yönetiminde Sağlık Otoritesi ve Etik Kurul Sorumluluğu

Araştırma **başvurusunda**

Araştırma **sırasında**

Araştırma **sonrasında**

Araştırma ürününün
güvenliği ile ilgili
bilgilerden **haberdar**
olmak, takip etmek ve
değerlendirip karar vermek
mecburiyetindedir.

Klinik İlaç Araştırmalarında/Ruhsat Öncesi Güvenlilik

Protokolde değişiklikler yapılabilir

Araştırma durdurulabilir

Risk/fayda profili tekrar değerlendirilebilir

Doz ve endikasyon değiştirilebilir

Ürünün geliştirilmesi tekrar değerlendirilebilir



**Elde edilen Güvenlilik Bilgilerinin;
Çalışmanın yürütüldüğü Merkezdeki Gönüllülerin yanısıra çalışmaya dahil olan diğer Merkezleri ve İlacı kullananları/Gelecekteki Kullanıcılarını yakından ilgilendirdiği unutulmamalıdır!**

Advers Olayların Yönetiminde; SAĞLIK OTORİTESİ ve EK' lar;

Risk/fayda profili açısından gönüller üzerindeki risk derecesi dikkate alınarak devam etmekte olan klinik araştırmalar belirli aralıklarla inceler.

Advers Olaylar (AO) GBOF ve protokol özetinde belirtiliyor mu?

- Araştırıcı broşüründe\ kullanma talimatında listeleniyor mu?

Risk / fayda profilinde bir değişiklik var mı?

- AO ile ilgili bilgilerin kaynağı ve risk/ yarar profili değerlendirilmesi ile ilgili kararı kim vermiş? (PI, İlaç destekleyicisi, Veri İzleme Komitesi ?)
- İzlenmekte olan benzeri çalışma varmı , meydana gelen olaylar benzermi ?
- Yaşamı tehdit edici olaylar varmı?

BGOF /protokol değiştirilmeli mi?

- GBOF formuna ekleme yapılmalı mı?
- Ekleme yapılacaksa halen kayıtlı gönüllülerden yeniden olur alınmalı mı?
- Çalışma daha yakından izlenmeli mi?
- Çalışma protokolü revize edilmeli mi?
- Çalışma durdurulmalı mı?

SUNULAN Belgeler; SUSAR, Periyodik Yarar Risk Değerlendirme Raporlarının TAKİBİ DENETİM

Ek klinik araştırma yürütme talebi

Bağımsız Veri İzleme Komitesi (Data & Safety Monitoring Board)

www.iegm.gov.tr

2011 yılı BVİK ilişkin klavuz

- Klinik araştırmanın ilerlemesini, güvenlilik verilerini ve gerekirse kritik etkililik sonlanım noktalarını değerlendiren ve destekleyiciye araştırmanın devam etmesi, değiştirilmesi veya durdurulması yönünde belirli aralıklarla öneride bulunmak üzere araştırma dışındaki bağımsız uzmanların oluşturduğu bir komitedir.

IKU [2.8]



Veri İzleme Komitesi Sorumlulukları

•Ara izlem:

- etkililik
- güvenlilik
- çalışmanın yürütülmesi

•Öneride bulunmak :

- Erken sonlandırma
(termination)
- protokol değişiklikleri



CİDDİ ADVERS OLAYLARIN RAPORLANMASI



Council for International Organizations of Medical Sciences- (CIOMS)

1949 yılında DSÖ ve UNESCO tarafından kurulmuş

uluslararası, sivil, gayri ticari organizasyon

CIOMS-formu, bildirimler için standart bir formdur.

Formun İçeriği?

Hastaya ait bilgi

- İlgili Protokol numarası
- Klinik araştırmanın açık adı,
- Vaka- ID, Gönüllü araş. kimlik no
- Vakanın oluştuğu ülke,
- Gönüllünün yaşı ,kg ,cinsiyeti,ırkı

Advers Reak. ait bilgi

- Araştırma ürününün günlük dozu, uygulama yolu
- Advers olayın tanımı
- Tedavi tarihleri
- Baslangıç /bitiş süresi
- Ciddiyeti
- Tekrar sataşma olup olmadığı
- Eř zamanlı kullanılan ilaçlar
- Şiddeti/değişiklikler/lab.bulg
- Müdahale yapıldımı ?,Gönüllünün akıbeti (şifa, sekel, ölüm, bilinmiyor)
- Beklenebilirliği/ hastanın tıbbi öyküsü
- Nedensellik



Serious Adverse Event Report Form

AER # (insert when known)							

For Pfizer internal use only	
Local #	Date Reported to Pfizer

PROTOCOL #

SUBJECT #

--	--	--	--	--	--	--	--

Protocol Title: [REDACTED]			
<input type="checkbox"/> Initial Report	<input checked="" type="checkbox"/> Follow-Up Report	Data Entry Mode	Country where event occurred: [REDACTED]
Electronic			
Patient Data	<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	Date of Birth [REDACTED] DD-MMM-YYYY	Weight [REDACTED] <input type="checkbox"/> lb <input type="checkbox"/> kg Height [REDACTED] <input type="checkbox"/> in <input type="checkbox"/> cm
Ethnicity: <input type="checkbox"/> Asian <input type="checkbox"/> Black <input type="checkbox"/> Hispanic <input type="checkbox"/> Native American <input type="checkbox"/> White <input type="checkbox"/> Other, specify [REDACTED] <input type="checkbox"/> Cannot ask per local regulations			
If patient has died:	Date of Death [REDACTED] DD-MMM-YYYY	Cause of Death: <input type="checkbox"/> Disease Progression <input type="checkbox"/> Other, specify: [REDACTED]	
Was autopsy performed? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown If yes, what was the autopsy determined cause of death: [REDACTED]			
Patient's Past Medical History	<i>Provide relevant past medical history below. Include all other illnesses present at time of event. End of event(s) is date of death if due to event, date of recovery or recovery with sequelae (of last event if multiple events), or date patient's condition stabilized.</i>		
<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Unknown	If more space is needed, use supplemental page, and check this box: <input type="checkbox"/>		
Illness	Onset Date DD-MMM-YYYY	Stop Date DD-MMM-YYYY <i>If no Stop Date, check box if ongoing at time of last observation during or at end of event(s)</i>	Pertinent Details <i>Include surgical procedures and dates</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] <input type="checkbox"/>	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] <input type="checkbox"/>	[REDACTED]

**FORMDA
BELİRTİLMESİ
GEREKEN
HUSUSLAR**

Şiddeti

Hafif, orta,
şiddetli

Ürünle ilişkisi

Ürünle ilişkili
İlişkilendirilmiş
İlişkilendirilmemiş
Muhtemelen ilişkili

Beklenebilirliği

Daha önce
belgelenmiş
Beklenen ya da
beklenmeyen

Ciddiyeti

Ciddiyet kriteri

Protokol ile *uyumlu mu?*

Bildirim

□ Araştırmacı

Derhal haberdar etmelidir

Ölüm, hayatı tehdit eden şüpheli
beklenmeyen ciddi advers
reaksiyonlar, kritik olarak tanımlanmış
advers olaylar ve/veya laboratuvar
bulguları

□ Destekleyici

Bildirim

Destekleyici



İlgili Etik Kurul

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye
İlaç ve Tıbbî Cihaz Kurumu
Klinik İlaç Araştırmaları Daire
Başkanlığı bilgilendirir

**İlk bilgiye sahip olduktan sonra 7
takvim gününü geçmemek şarttır.**

**Vaka ile ilgili takip bilgileri tamamlanmalıdır
(ilave 8 takvim günü içinde).**

Bildirim

☐ Destekleyici



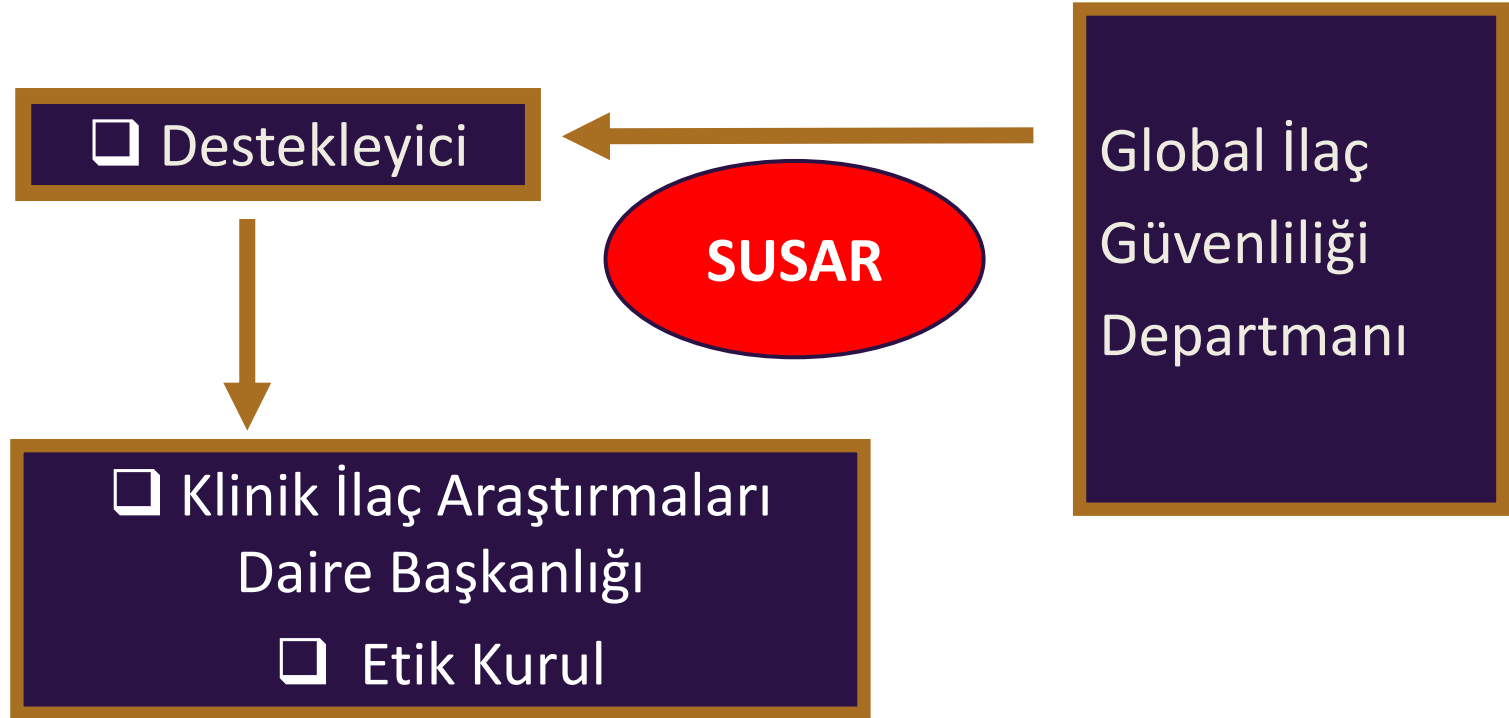
Global İlaç
Güvenliliği
Departmanı

- *Ciddi Advers Reak. güvenilirlik veritabanına girilir, değerlendirilir.*
- *Beklenmeyen, şüpheli ciddi advers olaylar (SUSAR) listelenir.*



SUSAR

Şüpheli Beklenmeyen Ciddi Advers Reaksiyonların Listesi



TEŞEKKÜRLER...

semrasardas@gmail.com