T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

CTD KILAVUZU

IRD-KLVZ-02

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	01.01.2006
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	18.01.2022
2. Revizyon Yürürlük Tarihi	15.11.2022

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: ilac.ruhsat.@titck.gov.tr İnternet Adresi:
https://www.titck.gov.tr
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

Modül 2.7

KLİNİK ÖZET

Giriş

Klinik Özet bölümü, Ortak Teknik Doküman'ın içinde yer alan tüm klinik bilgilerin ayrıntılı, somut özetini sunmayı hedeflemektedir. Bu bölümde, ICH E3 klinik çalışma raporları; Modül 5'te tüm raporlarının yer aldığı herhangi bir meta analizden veya diğer çapraz çalışmaların analizlerinden elde edilen bilgileri ve diğer bölgelerde pazarlanan ürünler için pazarlama sonrası edinilen veriler bulunmalıdır. Bu dokümanda sağlanan çapraz çalışma sonuçlarının kıyaslamaları ve analizleri gerçek gözlemlere dayanmalıdır. Buna karşıt olarak, CTD Klinik Genel Özet dokümanı, klinik bulguların anlatıldığı, yorumlandığı ve test edilen ilacın tedavi yöntemleri içindeki yerini içerecek şekilde klinik çalışma programının kritik analizini ve sonuçları sağlamalıdır.

Klinik Özet bölümünün uzunluğu esasen verilen bilgilere göre değişmekte olup uzunluğun, genellikle, (ekli tablolar hariç) 50-400 sayfa arasında olması öngörülmektedir.

İçindekiler Tablosu

GİRİŞ……...

2.3.S ETKİN MADDE (İSİM, ÜRETİCİ)……
2.3.S.1 Genel Bilgiler (isim,üretici)…….....
2.3.S.2 Üretim (isim,üretici)……
2.3.S.3 Karakterizasyon (isim,üretici)……
2.3.S.4 Etkin Maddenin Kontrolü (isim,üretici)……
2.3.S.5 Referans Standartlar veya Maddeler (isim,üretici)……
2.3.S.6 Kap Kapak Sistemi (isim, üretici)……
2.3.S.7 Stabilite (isim, üretici)……..
2.3.P MÜSTAHZAR (İSİM,DOZAJ FORMU)……
2.3.P.1 Tıbbi Ürün Tanımı ve Bileşimi (isim, dozaj formu)……
2.3.P.2 Farmasötik Gelişim (isim, dozaj formu)……
2.3.P.3 Üretim (isim, dozaj formu)……
2.3.P.4 Yardımcı Maddelerin Kontrolü (isim, dozaj formu)……
2.3.P.5 Tıbbi Ürünün Kontrolü (isim, dozaj formu)……
2.3.P.6 Referans Standartlar veya Maddeler (isim, dozaj formu)……
2.3.P.7 Kap Kapak Sistemi (isim, dozoj formu)……
2.3.P.8 Stabilite (isim, dozaj formu)……
2.3.A EKLER……
2.3.A.1 Tesis ve Ekipmanlar (isim, üretici)……
2.3.A.2 Eksojen Ajanların Güvenlik Değerlendirmesi
(isim, dozaj formu, üretici)……..
2.3.A.3 Yardımcı Maddeler
2.3.R BÖLGESEL BİLGİLER……
Genel Bilgiler……..……..
İçerik ve Yapısal Format……

Giriş……..…….
İçindekiler Tablosu…….
Klinik Genel Bakış Bölümü İçeriğinin Ayrıntılı Tartışması……...
2.5.1 Ürün Geliştirmenin Dayandığı Temel…….
2.5.2 Biyofarmasötik Çalışmalara Bakış……
2.5.3 Klinik Farmakolojiye Genel Bakış……
2.5.4 Etkinliğe Genel Bakış……
2.5.5 Güvenilirliğe Genel Bakış…….
2.5.6 Yarar-Zarar Sonuçları…….....
2.6.6 TOKSİKOLOJİYE İLİŞKİN ÖZET……
Giriş…….

2.7.1 Biyofarmasötik Çalışmaların ve İlgili Analitik Yöntemlerin Özeti……..
2.7.2 Klinik Farmakoloji Çalışmalarının Özeti……..
2.7.3 Klinik Etkinlik Çalışmalarının Özeti…….
2.7.4 Klinik Güvenlik Özeti……
2.7.5 Litaratür Referansları…….
2.7.6 Bireysel Çalışmaların Özeti……

Klinik Özet Bölümlerine İlişkin Ayrıntılı Kılavuz

2.7.1 Biyofarmasötik Çalışmaların Özeti ve İlgili Analitik Metodlar

2.7.1.1 Temel Bilgiler ve Genel Bakış bölümü

Bu bölüm, incelemeyi yapan kişiye, formülasyon geliştirme süreci, dozaj formlarının *in vitro* ve *in vivo* performansı, genel yaklaşım ve biyoyararlanımın (BY) geliştirilmesindeki rasyonel, karşılaştırmalı BY, biyoeşdeğerlik (BE) ve *in vitro* dissolüsyon profili veritabanı hakkında genel bir fikir vermelidir. Çalışmaların planlanması ve yürütülmesinde kullanılan literatür ve kılavuzlar referans verilmelidir. Bu bölüm, incelemeyi yapan kişiye, aynı zamanda, kullanılan analitik yöntemlerin genel bakışını sunmalı ve tayin validasyonunun performans özellikleri (örneğin; doğrusallık aralığı, hassasiyet, özgüllük) ve kalite kontrol (örneğin; doğruluk ve kesinlik) üzerinde durmalıdır. Bu bölüme bireysel çalışmalar ile ilgili ayrıntılı bilgiler dahil olmamalıdır.

2.7.1.2 Bireysel Çalışma Sonuçlarının Özeti

Genellikle, özellikler ile ilgili özet açıklamaların yer aldığı tüm biyofarmasötik çalışmaların ve tüm bireysel çalışmalardan elde edilen önemli *in vitro* veya *in vivo* verilerin ve BY/BE ile ilgili bilgilerin tablo şeklindeki listelenmiş bölümüdür (bkz. 2.7.1.4 Ekler). Anlatımlar kısa olmalıdır; örneğin, bir dergideki makalenin kısa özeti (abstract) gibi olmalıdır ve kritik tasarım özellikleri ve kritik sonuçlar açıklanmalıdır. Bireysel çalışma sonuçları ve çalışmalar arasındaki önemli farklılıklar da dikkate alınarak benzeri çalışmalar açıklanmalıdır. Bu anlatımlar, ICH E3 özetinden esinlenerek hazırlanabilir. Her çalışmaya ilişkin raporun tamamına yapılan elektronik bağlantılar veya referanslar, anlatımlar içinde yer almalıdır.

2.7.1.3 Çalışmalardaki Sonuçların Karşılaştırması ve Analizi

Bu bölümde, tüm *in vitro* dissolüsyon, BY ve etkin madde veya müstahzar ile yapılan karşılaştırmalı BY çalışmaları hakkında somut bir özet sağlanmalı ve özellikle bu çalışma sonuçlarının aralarındaki farklılıkların üzerinde durulmalıdır. Bu genel bakış, metindeki ve tablolardaki bulguları özetler (bkz. 2.7.1.4 Ekler) ve aşağıdaki konuları dikkate alır:

- Formülasyon ve üretim değişikliklerinin biyoyararlanım ve *in vitro* dissolüsyon üzerindeki etkilerine dair kanıtlar ve BE ile ilgili sonuçlar. Karmaşık yapıya sahip (örneğin; protein gibi) ürünlerde, üretimde veya formülasyonda değişiklik yapıldığında, ürünün değişimden önceki ve sonraki farmakokinetik özelliklerini karşılaştırarak, FK özelliklerinin değişmediğinden emin olunmak için yapılabilir. Bu tür çalışmalar bazen BE çalışması olarak nitelendirilse de, genellikle etkin maddenin müstahzardan serbest bırakılması üzerinde odaklanmaz. Ancak, söz konusu çalışmalar bu bölümde raporlanmalıdır. Farmakokinetik çalışmaların tek başına bu tür ilaçlar arasındaki benzerlikleri garanti etmek için yeterli olmadığı dikkate alınmalıdır. Birçok durumda, farmakodinamik çalışmalar veya klinik çalışmalar gerekebilir. Bu çalışmalara ek olarak, duruma göre, antijenisite verileri de gerekebilir. Gerektiğinde, başka türdeki bu çalışmaların sonuçları da dosyadaki uygun bölümlerde raporlanmalıdır.

- Öğün zamanı veya öğün tipinin, BY'ın üzerindeki gıda etkisinin ve BE ile ilgili sonuçlarının kanıtları (geçerli olduğunda).

- pH'ın dissolüsyon üzerindeki etkisi dahil *in vitro* dissolüsyon ve BY arasındaki korelasyonun kanıtları, ve dissolüsyon spesifikasyonuna ilişkin sonuçlar.

- Değişik dozaj formlarının yitilikleri için BE sonuçlarını içeren karşılaştırmalı biyoyararlanım.

- Klinik çalışmalarda kullanılan formüller (doğru etkililik verisi elde etmek üzere yürütülen klinik çalışmalar) ve pazarlanacak ürünlerin formülleri arasındaki karşılaştırmalı BY.

- Bir karşılaştırmalı BY çalışmasında her formülasyon için birey ve bireyler arasındaki değişikliklerin kaynağı ve büyüklüğü.

2.7.1.4 Ekler

Dokümanın okunabilirliğini artıracaksa, tablo ve şekiller, metin içindeki uygun bölümlere yerleştirilebilir. Uzun tablolar bölüm sonunda ekler bölümünde verilebilir.

Tablo 2.7.1.1'de ve 2.7.1.2'de, sırasıyla, biyoyararlanım bilgilerini ve in vitro dissolüsyon çalışma sonuçlarını raporlamak için tablo formatları örnek olarak verilmiştir. Bu örnekler hem sonuçları verir hem de çalışmanın türü ve tasarımın tanımlanması için örnek sunar. BE çalışmalarını raporlamak için hazırlanan tablolar, Cmax ve AUC ortalama oranları (test/ referans) ve onların % 90 güvenlik aralığı veya BE değerlendirmeleri için hâlihazırda tavsiye edilen metrik konuları da içermelidir.

Bu tabloların şablon olarak kullanılması amaçlanmamakla birlikte, biyofarmasötik çalışmaların sunumu için tasarlanacak tablolarda hangi tür bilgilerin dikkate alınması gerektiği ile ilgili başvuruyu yapan kişiye örnek sunulmaktadır. Başvuru sahipleri, bilgilerin ve sonuçların net bir şekilde sunulmasına yardımcı olmak için, tablo, metin veya şekiller ile gösterileceğine karar vermelidir. Örneğin, sonuçlar, metin veya şekiller ile en iyi şekilde sunulabiliyorsa, tablolar sadece çalışmaların listesini yapmak üzere kullanılabilir.

2.7.2 Klinik Farmakoloji Çalışmalarının Özeti

2.7.2.1 Temel Bilgiler ve Genel Bakış

Bu bölüm, incelemeyi yapan kişiye klinik farmakoloji çalışmaları hakkında genel bir fikir vermelidir. Bu çalışmalar, farmakokinetik (FK) süreçlere ilişkin insan farmakokinetiği (FK) ve farmakodinamiğini (PD), ve insan hücreleriyle yapılan *in vitro* çalışmaları, dokular veya ilgili materyalleri (buradan sonra insan biyomateryalleri olarak adlandırılacaktır) değerlendirmek üzere yapılan klinik çalışmaları içermektedir. Bu bölümde, incelemeyi yapan kişiye aşı ürünleri için dozun seçimi, dozaj planı ve bitmiş ürünün formülasyonunu destekleyici bağışıklığa cevap verme verisi sunulmalıdır. Mümkün olduğunda, bölüm 2.7.1, 2.7.3 ve 2.7.4'te özetlenen veriler, farmakokinetik, farmakodinamik, FK/FD ve insan biyomateryallerinin geliştirilmesine yönelik yaklaşımı ve amacı kapsamlı bir bakış açısı ile sağlamak üzere referans olarak verilebilir. Bu bölüm, bireysel çalışmalar hakkında ayrıntılı bilgi içermemelidir.

Bu bölüm, insan biyomateryalleri ile yapılan çalışmaların kısa bir özeti ve FK veya FD verilerinin değerlendirmesi yapılarak başlamalıdır. Geçirgenlik (örneğin; bağırsaktan emilim, kan beyin bariyeri geçişi), protein bağlanma, hepatik metabolizma, ve metabolik bazlı ilaç- ilaç etkileşimleri ile ilgili çalışmalar özellikle uygundur. Bunun ardından, sağlıklı kişiler ve hastalar için FK/FD ilişkisiyle ilgili çalışmalar ve iç ve dış faktörlerin FK ve FK/FD ilişkisine etkisini[2] içeren tıbbi ürünün FK ve FD'ini sınıflandırmak üzere yürütülen klinik çalışmalar kısa bir genel bakış ile ele alınmalıdır. Çalışma tasarımının ve verilerin kritik yönleri dikkate alınmalıdır, örneğin; kullanılan tek ve mükerrer dozlar, çalışma popülasyonu, çalışmada seçilen iç ve dış faktörler, FD tamamlanma noktaları ve FK veya FD değerini bulmak için toplanan ve analiz edilen veriler üzerinde geleneksel uygulama veya grup yaklaşımı.

2.7.2.2 Bireysel Çalışma Sonuçlarının Özeti

Genellikle ilgili konuların açıklamasını içeren bir özetin ve *in vitro* veya *in vivo* veriler ve FK, FD ve FK/FD ilişkisi ile bağlantılı bilgilerin olduğu her kritik bireysel çalışmadaki klinik farmakoloji çalışmalarının listelenmiş bir tablosu sağlanır (bkz. 2.7.2.5 Ekler). Anlatımlar kısa olmalıdır; örneğin; bir dergideki makalenin kısa özeti (abstract) gibi olmalı ve kritik tasarım özellikleri ve kritik sonuçlar açıklanmalıdır. Bireysel çalışma sonuçları ve çalışmalar arasındaki herhangi bir önemli farklılık dikkate alınarak, benzer çalışmalarla açıklanmalıdır. Her çalışma raporunun elektronik bağlantılarına veya referanslarına anlatımlar içinde yer verilmelidir.

---

[2] *ICH E5: "Yabancı Verilerin Kabulünde Etnik Faktörler" kılavuzunda değişik grupların ilaca cevap verme süresi ile ilgili faktörler, iç ve dış etnik faktörler olarak sınıflandırılmıştır. Bu dokümanda, bu kategoriler iç etnik faktörler ve dış etnik faktörler olarak belirtilmiştir.*

Doza veya konsantrasyona (FK/FD) yanıt verme çalışmaları farmakodinamik sonlanma noktalarının özetleri genellikle bu bölümde verilir. Bazı durumlarda, iyi kontrol edilen doza yanıt verme FD veya FK/FD çalışmaları, etkinlik ve güvenlik açısından önemli kanıtlar sağladığında, söz konusu çalışmalar bu bölümde değil, 2.7.3 veya 2.7.4 bölümlerine uygun bir şekilde yerleştirilmeli ve referans edilmeli, ancak özetlenmemelidir.

2.7.2.3 Çalışma Sonuçlarının Karşılaştırması ve Analizi

Bu bölümde, ilacın FK, FD ve FK/FD ilişkisinin belirlenmesi için yürütülen FK, FD ve FK/FD çalışmalarının ve *in vitro* insan biyomateryalleri çalışmalarının sonuçları kullanılmalıdır. Bu verilerdeki birey ve bireyler arasındaki değişkenlik ve farmakokinetik ilişkileri etkileyen iç ve dış faktörlerin sonuçları tartışılmalıdır.

Bu bölüm (genellikle metin ve tabloların kullanımı ile birlikte) aşağıdaki konulara ilişkin olarak, çalışmalardaki bütün verileri somut bir şekilde sunmalıdır:

- *İn vitro* ilaç metabolizması ve *in vitro* ilaç-ilaç etkileşimleri çalışmaları ve bunların klinik sonuçları.

- Standart parametrelerin en iyi şekilde tahminleri ve değişkenlik kaynaklarını içeren, insanlar üzerindeki FK çalışmalar. Burada, hedef hasta popülasyonu ve özel hasta grubunda doz ve bireysel doz uygulanmasını destekleyen kanıtlar üzerinde odaklanılmalıdır, örneğin; pediyatrik veya geriyatrik hastalar veya renal veya hepatik bozukluğu olan hastalar.

- Tek ve mükerrer doz FK arasında karşılaştırma.

- Popülasyonda FK analizleri; örneğin, dış veya iç faktörlerden dolayı etkin maddenin FK ve FD'inde bireysel ve bireyler arası değişkenlikleri ele alan, seyrek örnekleme çalışmalarından elde edilen sonuçlar.

- Doza ve konsantrasyona yanıt verme süresi ilişkisi. Bu tartışma, önemli klinik çalışmalardaki dozaj ve doz aralıkları seçiminin kanıtlarını belirtmelidir. Ayrıca, önerilen kullanma talimatında verilen dozaj talimatlarını destekleyici bilgiler bölüm 2.7.3.4'de tartışılmalıdır.

- İnsan biyomateryalindeki büyük tutarsızlık, PK, veya PD veritabanı.

- Yabancı klinik verilerin yeni bir bölgeye uyarlanıp uyarlanmayacağının saptamak üzere yürütülen FK çalışmaları (bkz. ICH E5). FK verilerinin bölgeler veya ırklar arasındaki benzerliklerinin analizi ve çalışmaların sonuçları bu bölümde özetlenmelidir. FD biyolojik işaretleyiciler (fakat klinik etkinliği değerlendirmeye almayın) kullanılan çalışmalar gibi çalışmalar da bu bölümde özetlenebilir. Bu tür verileri özetlemek için bağımsız bir alt bölüm oluşturulabilir.

2.7.2.4 Özel Çalışmalar

Bu bölümde, spesifik tıbbi ürün türleri ile bağlantılı özel veri türlerinden elde edilen çalışmalar gösterilmelidir. İmmünojenisite çalışmaları ve FK, FD, güvenlik ve/veya etkinlik verilerinin korelasyonunun yapıldığı diğer çalışmalarda, söz konusu korelasyonların açıklaması bu bölümde yapılmalıdır. FK, FD, güvenlik ve/veya etkinlik üzerindeki gözlemlenen veya potansiyel olan etkiler, Klinik Özet'in diğer uygun bölümlerinde de, bu bölüme çapraz referans yapılarak ele alınmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarla ilgili özel güvenlik konuları bu bölümde raporlanmamalı, bu konulara Klinik Güvenlik Özeti (bölüm 2.7.4) bölümünde yer verilmelidir.

Örnek 1 : İmmünojenisite

Protein ürünleri ve spesifik immünolojik reaksiyonların ölçüldüğü diğer ürünlerde, immünojenisiteye ilişkin veriler bu bölümde özetlenmelidir. Aşı ve spesifik bağışıklık reaksiyonların meydana gelmesi için kullanılan ürünlerle ilgili immünolojik veriler, etkinlik bölümü 2.7.3'te açıklanmalıdır. Kullanılan miktar tayinleri kısaca açıklanmalı ve bu yöntemlerin performansı (örneğin; özgüllük, güvenlik, geçerlik) ile ilgili bilgi özetlenmeli, başvuruda ayrıntılı bilginin verildiği bölüme çapraz referans yapılmalıdır.

Antikor yanıtlarının insidans, titrasyon, başlama zamanı ve süresi, her antikor miktar tayini (örneğin; ELİSA ile IgG, nötralizasyon) açısından özetlenmelidir. Temeldeki hastalık, eşlik eden ilaç tedavisi, doz, süre, rejim ve formülasyonun antikor oluşumu ile ilgisi araştırılmalı ve özetlenmelidir. Kronik, sürekli tedavi şeklinde kullanılma amaçlı ilaçlarda, antijenisite için uygulanan tedaviye ara verilmesine neden olan etkiler ile ilgili veriler analiz edilmeli ve özetlenmelidir.

Özellikle immünojenisite ile ilişkili ve klinik açıdan potansiyel önem taşıyan analizlerin özetlenmesi önemlidir; örneğin, belirli bir türde veya titrasyondaki antikorların varlığının FK alterasyonları, FD değişiklikler, etkinliğin kaybı, yan etki profilinin kaybı veya yan etki gelişimi ile ne derece bağlantılı olduğunu belirlemek. İmmünolojik kaynaklı (örneğin, serum hastalığı) ve kullanılan ilaca antikorlar tarafından çapraz reaktif endojen maddelerin bağlanmasından dolayı oluşan etkilere özellikle dikkat edilmelidir.

Örnek 2: Klinik Mikrobiyoloji

Antimikrobiyal veya antiviral tıbbi ürünler için, aktivite spektrumunu nitelendirmek üzere yürütülen *in vitro* çalışmalar, klinik etkinliğe ilişkin çalışmalar programının en önemli bölümüdür. Etkinlik tayininin bir parçası olarak klinik suşların duyarlılığının nitelendirilmesini dahil eden klinik etkinlik çalışmalara, 2.7.3, Klinik Etkinlik Özeti bölümünde yer verilmelidir. Ancak, dünyanın farklı bölgelerinden (klinik etkinlik çalışmalarının bağlamında olmayan) örnek olarak *in vitro* elde edilen bakteri suşlarının duyarlılık bulgularının değerlendirmesine burada yer verilmelidir.

2.7.2.5 Ekler

Dokümanın okunabilirliği artacaksa, tablo ve şekiller, metin içindeki uygun bölümlere yerleştirilebilir. Uzun tablolar Bölüm sonunda ek olarak verilebilir.

Tablo 2.7.2.1, farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşim çalışmaları bilgileri ve sonuçlarının sunulması için örnek olarak sunulmuştur. Benzer tablolar, FK/FD çalışmalar, doza yanıt verme çalışmaları, insan biyomateryallerinin üzerindeki etkilere ilişkin çalışmalar ve popülasyon üzerinde FK çalışmalar için de hazırlanabilir. Bu tablo bir şablon olarak verilmemiş olup dokümanı hazırlayanlara kendi tablolarının tasarımını yaparken hangi bilgilerin verilmesi gerektiğini gösteren bir örnektir. Başvuru sahipleri, bilgilerin ve sonuçların net bir şekilde sunulmasına yardımcı olmak için, tablo, metin veya şekiller ile gösterileceğine karar vermelidir. Örneğin, sonuçlar en iyi metin veya şekillerle sunulabiliyorsa, tablolar sadece çalışmaların listesini yapmak üzere kullanılmalıdır.

Aşağıda listelenenler gibi değişik türde klinik farmakoloji çalışmaları yürütüldüyse, başvuru sahibi tabloları düzenlerken aşağıda örnek olarak verilen bilgilere yer vermelidir. Aşağıdakiler yalnızca örnek olarak verilmiş olup destekleyici hangi bilgilerin sunulması gerektiğine karar vermelidir.

- İnsan biyomateryalleri kullanılarak yapılan metabolizma çalışmaları: kullanılan biyomateryaller (örneğin; mikrosomlar, hepatositler), belirteç ilaçlar, enzimatik yollar ve yüzde katkı ve ilgili kinetik parametreler (örneğin; Vmax, Km).

- İnsan biyomateryalleri kullanılarak yapılan *in vitro* ilaç-ilaç etkileşim çalışmaları: yeni ilacı inhibe eden diğer ilaçlarla yapılan çalışmalar, inhibe edilen metabolitler, etkilenen enzimatik yollar, kullanılan inhibitör konsantrasyonu aralığı, IC_{50} ve K_i değerleri ve önerilen inhibasyon metabolizması dahil edilmelidir. Yukarıda bahsedilen bilgilerle birlikte, diğer ilaçları inhibe eden yeni ilaçla ilgili çalışmalar için, inhibe edilen ilaçlar ve metabolitler dahil edilmelidir.

- Popülasyon üzerinde yapılan FK çalışmalar: ortak değişken çalışmaları, incelenen denek veya hasta sayısı ve türü, özet istatistiksel parametreler ve ortalama FK parametlerin (±standart sapma) nihai tahminleri.

2.7.3 Klinik Etkinlik Özeti

Her endikasyon için ayrı bir 2.7.3 bölümü sağlanmalı ancak birbirine çok yakın endikasyonlar birlikte sunulmalıdır. Birden fazla 2.7.3 bölümü sunulacaksa, bölümler 2.7.3 zatürree, 2.7.3 ÜSYE gibi başlıklarla sunulabilir.

2.7.3.1 Klinik Etkinliğe ilişkin Temel Bilgiler ve Genel Bakış

Bu bölümde, başvuruda, endikasyona (endikasyonlara) ilişkin etkinliği değerlendiren kontrol çalışmaları ve ilgili diğer çalışmaların programı açıklanmalıdır. Bu çalışmalarda güvenliğin değerlendirmesine ilişkin herhangi bir sonuç 2.7.4, Klinik Güvenlik Özeti bölümünde tartışılmalıdır.

Bu bölüm, etkinliği değerlendirmek üzere yürütülen kontrol çalışmalarının tasarımına kısa bir genel bakış ile başlamalıdır. Bu çalışmalara, doza yanıt, karşılaştırmalı etkinlik, uzun dönemli etkinlik ve popülasyondaki alt grupların etkinlik çalışmaları dahil olmalıdır. Çalışma tasarımının kritik özellikleri tartışılmalıdır; örneğin, randomizasyon, körleme, kontrol tedavisi seçenekleri, hasta popülasyonu seçimi, çapraz veya randomize geri çekilme tasarımları gibi

olağandışı tasarımlar, çalışma içindeki sürelerin kullanımı, diğer "zenginleştirici" yöntemler, çalışmanın tamamlanması, çalışma süresi ve çalışma sonuçlarının analizi için yeniden belirlenen planlar. Her ne kadar bu bölüm klinik araştırmalara odaklanmış olsa da, klinik dışı veriler ve klinik farmakoloji verileri de, etkinliğin insan deneyimleri bölümü ile ilgili kapsamlı bir özet sağlamak amacıyla referans olarak verilebilir. Bu bölüm bireysel çalışmalar ile ilgili ayrıntılı bilgi içermemelidir.

2.7.3.2 Bireysel Çalışma Sonuçlarının Özeti

Genellikle ürün etkinliğine ilişkin bilgiler sunan (veya sunmak üzere tasarlanan) bütün çalışmaların tablo şeklindeki listesi sunulmalıdır (bkz. bölüm 2.7.3.6 Ekler). Özet açıklamalar kısa olmalıdır; örneğin, bir dergideki makalenin kısa özeti (abstract) gibi olmalıdır ve kritik tasarım özellikleri ve kritik sonuçlar açıklanmalıdır. Benzer çalışmalar birlikte açıklanabilir, ancak bireysel çalışma sonuçları ve çalışmalar arasındaki herhangi bir farklılık dikkate alınmalıdır. Güvenlik analizine de anlamlı katkısı olan çalışmalar için yapılan özet açıklamalar, çalışma deneklerinin test edilen ilaca veya kontrol ajanına maruz kalma derecesi ve güvenlik verilerinin nasıl toplandığı ile ilgili bilgiler içermelidir. Söz konusu özet açıklamalar, klinik çalışma raporlarının özetlerinden türetilebilir (ICH E3). Her çalışmaya ilişkin raporun tamamına yapılan elektronik bağlantılar veya referanslar özetler içinde yer almalıdır.

Klinik uç nokta kullanan köprü çalışmalara, yani, bazı yabancı klinik verileri yeni bölgeye uyarlama potansiyelini değerlendiren belli çalışmalara ilişkin özet metinler (bkz. ICH E5), bu bölüme dahil edilmelidir. Gerektiğinde, yabancı çalışmaların etkinlik ve güvenlik sonuçlarının uyarlanabilirliğini gösteren diğer bilgiler (Örneğin; FK ve FD veriler) ile birlikte bu çalışmaların da analiz edilmesi gerekir. Söz konusu analizin sonuçları 2.7.3.3.2, Tüm Çalışmaların Etkinlik Sonuçlarının Karşılaştırması Bölümünün başında belirtilmeli ve analiz raporunun tamamı Modül 5'te sağlanmalıdır.

2.7.3.3 Çalışma Sonuçlarının Karşılaştırması ve Analizi

Uygun metin, şekil ve tablolar kullanılarak (bkz. bölüm 2.7.3.6 Ekler), ilacın etkinliğini nitelendiren tüm mevcut veriler 2.7.3.3'ün alt başlıklarında özetlenmelidir. Söz konusu özet, genel sonucu destekleyen verilerden bağımsız olarak tüm verilerin analizini içermeli ve dolayısıyla ilgili çalışmaların sonuçlarının birbirini güçlendirip güçlendirmediği tartışılmalıdır. Etkinlikle ilgili verilerdeki belirgin tutarsızlıklar ele alınmalı ve daha fazla araştırılması gereken alanlar tanımlanmalıdır.

Bu bölümde genellikle iki çeşit analiz kullanılır: bireysel çalışma sonuçlarının karşılaştırması ve değişik çalışmalardan toplanan verilerin analizi. Bir özet dokümanda raporlamayacak kadar kapsamlı olan analiz ayrıntıları ayrı bir rapor halinde Modül 5, Bölüm 5.3.5.3'te verilmelidir.

Bu bölüm, kullanma talimatının dozaj ve idari bölümle desteklenen veriler gibi, bölüm 2.7.2'den önemli kanıtlara çapraz referanslama yapmalıdır. Bu verilere, dozaj ve önerilen doz aralıkları, dozajın bireyselleştirilmesine uygun kanıtlar ve spesifik alt gruplara yönelik dozajda modifikasyon gereksinimi (örneğin; pediyatrik veya geriyatrik denekler veya hepatik veya renal bozukluğu olan denekler) ve doza yanıt verme ile ilgili veriler veya konsantrasyona cevap verme (FK/FD) ilişkilerini içermelidir.

2.7.3.3.1 Çalışma Popülasyonları

Tüm etkinlik çalışmalarında, hastaların demografik ve başlangıçtaki diğer özellikleri açıklanmalı ve bu çalışmalara aşağıdakiler eklenmelidir:

- Çalışma yapılan bireylerde hastalığın nitelikleri (örneğin; şiddeti, süresi) ve önceki tedaviler ve çalışmaya dahil olma/çalışmadan hariç tutulma kriterleri

- Değişik çalışmalarda veya çalışma gruplarında başlangıç niteliklerindeki farklılıklar

- Kritik etkinlik analizlerine dahil edilen gruplardaki tüm farklılıklar ve ilaç pazara verildiğinde ilacı alması beklenen tüm hasta grupları yazılmalıdır.

- Çalışmaları bırakan hasta sayısının, çalışmadan çekilme zamanının (tanımlanmış çalışma günü veya tedavi sırasındaki vizite veya takip süresi) ve devam etmemenin nedenlerinin değerlendirilmesi.

Çalışmalarda çalışma popülasyonlarını kombine eden ve karşılaştıran tablo şeklindeki sunumlar yararlı olabilir.

2.7.3.3.2 Tüm Çalışmaların Etkinlik Sonuçlarının Karşılaştırması

Klinik sonlanım noktaları kullanan herhangi köprü çalışmaların, yani, bazı yabancı klinik verileri yeni bölgeye uyarlama potansiyelini değerlendiren belli çalışmaların sonuçları (bkz. ICH E5), bu bölümde özetlenmelidir. Bölgeler arasında, deneklerdeki etkinlik benzerliğinin analizi ve etkinlik verilerinin yeni bölgeye uyarlanmasını destekleyecek diğer bilgilerin bu bölümde özetlenmesi gerekir. Bu tür veriler bağımsız bir alt başlıkta özetlenebilir.

Tutarsız veya negatif sonuçları içeren çalışmalar dahil olmak üzere, ilacın etkinliğinin değerlendirilmesi için tasarlanan tüm çalışmaların sonuçları özetlenmeli ve karşılaştırılmalıdır. Çalışma tasarımında, sonlanım noktaları, kontrol grubu, çalışma süresi, istatistiksel yöntemler, hasta popülasyonu ve dozaj gibi önemli değişiklikler belirlenmelidir.

Çalışma sonuçlarının karşılaştırılmaları önceden belirlenmiş primer sonlanım noktaları üzerinde odaklanmalıdır. Ancak, farklı etkinlik çalışmalarındaki primer sonlanım noktalarda farklı değişkenler veya zaman noktaları olduğunda, bütün çalışmalarda elde edilen önemli veri öğelerinin çapraz çalışma karşılaştırmalarını sunmak yararlı olabilir. Eğer sonuçlarda zaman uzatması önemliyse, çalışmaların sonuçları her çalışmadaki zaman uzatmasını belirten bir şekil ile gösterilebilir.

Nokta tahminlerinin yorumlanmasına yardımcı olmak amacıyla, tedavinin etkilerine ilişkin güven aralıkları sunulmalıdır. Başlangıca göre değişiklikte plasebo ve test ilaçlarında farklılıklar görülüyorsa, plasebo ve (kullanılıyorsa) aktif kontroller dahil olmak üzere, başlangıç değerlerinde ve tüm tedavi gruplarındaki etkinin büyüklüğü genellikle tablo formatında veya bir şekille birlikte sunulan metin formatında verilmelidir. Bir aktif kontrol çalışmasının amacı eşdeğerlilik veya önemli denemeleri göstermekse, tedaviler arasındaki farklılık veya oran bir güven aralığı ile verilmelidir. Sonuçlar, eşdeğerlilik önemli denemeleri için yeniden

tanımlanacak kriterler kullanılarak değerlendirilebilir ve kriterlerin temeli ve çalışmada (çalışmalarda) miktar tayini duyarlılığı olduğunu destekleyen veriler sağlanmalıdır (bkz. ICH E10).

Benzer bir tasarım ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlardaki önemli farklılıkların altı çizilmeli ve bunlar tartışılmalıdır. Elde edilen farklı sonuçların açıklanmasına yardımcı olabilecek faktörlerin çapraz çalışma karşılaştırmaları açıklanmalıdır.

Klinik çalışmaların meta analizi yapıldıysa, bu analizin yeniden belirlenmiş bir protokole göre veya çalışmaya ek olarak yapılmış bir denemeye göre yapılıp yapılmadığına açıklık getirilmelidir. Çalışma tasarımlarında veya popülasyonlardaki farklılıklar veya çalışmalar arasındaki etkinlik ölçümleri, sonuçlar ve neticelerin ne derece ilgili ve geçerli olduğunun değerlendirmesini yapacak şekilde açıklanmalıdır. (bkz. ICH E9). Metodoloji ve meta analiz sonuçlarının detaylı açıklaması genellikle ayrı bir rapor olarak sunulmalıdır (Modül 5, bölüm 5.3.5.3'te).

2.7.3.3.3 Alt Popülasyonlardaki Sonuçların Karşılaştırması

Bireysel çalışmaların sonuçları veya spesifik popülasyonlardaki etkinlik analizlerine genel bakış bu bölümde özetlenmelidir. Bu karşılaştırmaların amacı, iddia edilen tedavi etkilerinin alt popülasyonlarda, özellikle endişe duymak için özel nedenlerin olduğu gruplarda sürekli gözlemlenip gözlemlenmediğini göstermektir. Karşılaştırmalar, daha ayrıntılı araştırma ve tartışma gerektiren çalışmalarındaki bariz etkinlik varyasyonlarını vurgulayabilir. Bu tür analizlerdeki kısıtlamalar dikkate alınmalıdır (ICH E9) ve amaçlarının spesifik iddialara temel sağlamak ya da genel sonuçların hayal kırıklığı yarattığı durumlarda etkinlik kanıtını iyileştirmeye çalışmak olmadığını dikkate almak önemlidir.

Bireysel çalışmalardaki kısıtlı numune miktarları nedeniyle, başlıca demografik faktörlerin (yaş, cinsiyet ve ırk) ve etkinlik ile ilgili önceden belirlenmiş veya ilgili iç ve dış faktörleri (örn. hastalığın şiddeti, önceki tedavi, eşlik eden hastalık, eşlik eden ilaçlar, alkol, tütün ve vücut ağırlığı) değerlendirmek üzere çoklu çalışmalar analiz edilmelidir. Genel endişeler (örn. yaşlılar) veya ilacın farmakolojisi ile ilgili olan veya daha önceki ilaç gelişiminden kaynaklanabilen spesifik sorunlardan özel faktörler ortaya çıkabilir. Pediyatrik popülasyondaki etkinlik, çocuklarda görülen bir endikasyon önerisi için yapılan başvurularda rutin olarak analiz edilmelidir. Kapsamlı yapılmışsa, veri setine bağlı ayrıntılı etkinlik analizleri yapılır ve bunlar, söz konusu analizlerin sonuçları ile birlikte, Modül 5'e yerleştirilebilir.

2.7.3.4 Önerilen Doz ile İlgili Klinik Bilgilerin Analizi

Bu bölüm, (doz-kan düzeyi ilişkisi dahil) doza yanıt veya kan düzeyine yanıttaki etkinlik düzeylerinin ilişkileri ile ilgili olan ve dolayısıyla doz aralığının seleksiyonu ve seçimine katkıda bulunan bütün verilerin bütünleştirilmiş özetini ve analizini sunmalıdır. Klinik dışı çalışmalardan elde edilen ilgili veriler referans olarak verilebilir ve doza yanıt veya kan seviyesine yanıt ilişkilerini örnek vermek amacıyla farmakokinetik çalışmalar, diğer klinik farmakolojik çalışmalar ve kontrollü ve kontrolsüz klinik çalışmalara ilişkin ilgili veriler özetlenmelidir. Bölüm 2.7.2.2'de elde edilen verilerin özetlendiği farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalarda, bu özette söz konusu verilere dayanmak ve Bölüm 2.7.2.2'deki özetlere, bu özetler tekrar edilmeden, çapraz referans yapmak uygun olacaktır.

Spesifik doz önerilerini destekleyen bu verilerin nasıl yorumlanacağı Klinik Genel Bakış dokümanında sunulmalı ve bireysel çalışma sonuçları ve doz önerilerini desteklemek üzere kullanılacak olan herhangi bir çapraz çalışma analizi (önerilen başlangıç dozları ve maksimum dozlar, doz titrasyonunun yöntemi ve dozajın bireyselleştirilmesine ilişkin diğer talimatları dahil) burada özetlenmelidir. Doğrusal olmayan farmakokinetik, etkinin gecikmesi, tolerans, enzim endüksiyonu gibi göreceli olarak basit doza yanıt veya kan düzeyine yanıt verme ilişkilerinden tanımlanmış sapmalar açıklanmalıdır.

Hastalarda yaş, cinsiyet, ırk, hastalık veya diğer faktörlerden kaynaklanan doza yanıt verme ilişkilerindeki farklılıklarla ilgili tüm kanıtlar açıklanmalıdır. Farklı farmakokinetik veya farmakodinamik yanıtlar ile ilgili kanıtlar da tartışılmalıdır veya Bölüm 2.7.2'deki tartışmalara çapraz referans verilebilir. Farklılık olmasa bile, farklılıklara bakma yolları açıklanmalıdır (örneğin, alt popülasyonlar üzerindeki özel çalışmalar, alt gruplardaki etkinlik sonuçlarının analizi veya test ilacın kan düzeyi saptamaları).

2.7.3.5 Etkinliğin Devamlılığı ve/veya Tolerans Etkileri

Zaman içerisinde etkinliğin devamlılığı ile ilgili mevcut bilgiler özetlenmelidir. Uzun süreli etkinlik verilerinin olduğu hasta sayısı ve maruz kalma süresi sağlanmalıdır. Toleransla ilgili herhangi bir kanıt (zaman içerisinde terapötik etkilerin kaybolması) yazılmalıdır. Zaman içerisinde doz değişiklikleri ve uzun süreli etkinlik arasındaki olası belirgin ilişkilerin incelenmesi yararlı olabilir.

Ana odak noktası özellikle uzun süreli etkinlik verilerinin toplanması için tasarlanmış çalışmalar ve bu tür çalışmaların diğerlerinden kesin olarak ayrılması, daha az şiddetli, açık uzatma çalışmaları gibi çalışmalar olmalıdır. Bu ayırım aynı zamanda toleransın hesaplanması ve geri çekilme etkileri için tasarlanmış özel çalışmalar için de uygulanır. Geri çekilme veya ürün güvenliği ile ilgili geri çekilme etkilerini kapsayan veriler güvenlik bölümünde sunulmalıdır (Bkz. Bölüm 2.7.4).

Uzun süreli etkinlik çalışmalarında, tedavinin zamanından önce kesilmesinin etkileri veya sonuçların değerlendirilmesinin ardından diğer tedavilere geçiş dikkate alınmalıdır. Bu sorunlar kısa süreli çalışmalar için de önemli olabilir ve mümkünse, bu çalışmaların sonuçları tartışılırken bunlar ele alınmalıdır.

2.7.3.6 Ekler

Dokümanın okunabilirliği artacaksa, tablo ve şekiller, metin içindeki uygun bölümlere yerleştirilebilir. Uzun tablolar Bölüm sonunda ek olarak verilebilir.

Tablolar etkinliğin değerlendirilmesine ilişkin tüm çalışmaları belirlemelidir (tamamlanmış olan veya henüz tamamlanmamış olan çalışmalar, herhangi bir nedenden dolayı etkinlik göstermeyen çalışmalar, yalnızca yayın olarak bulunan çalışmalar, kapsamlı teknik raporlarda gösterilen çalışmalar (ICH E3) ve kısaltılmış raporlarda açıklanan çalışmalar dahil); ve söz konusu çalışmalara ait en önemli sonuçları sağlamalıdır. Ancak, devam eden çalışmalarla ilgili planlanmamış geçici analizlerin genellikle gerekli olmadığını veya önerilmediğini dikkate

alınız. Birden fazla endikasyonu içeren bir başvuru için birden fazla bölüm 2.7.3 sunulmuşsa, genellikle her bölümün tablolarını içeren kendi eki olmalıdır.

Bir antihipertansif ilaç için örnek tablolar verilmiştir, ancak bu örnekler her başvuru ile ilgili olmayabilir. Genellikle, uygulamalar, ele alınan ilaç sınıfına uygun olarak geliştirilmiş tablolar ve/veya şekiller ve yapılmış olan çalışmaları gerektirecektir.

Tablo 2.7.3.1 Klinik Etkililik ve Güvenlilik Çalışmalarının Açıklaması

Tablo 2.7.3.2 Etkililik Çalışmalarının Sonuçları

2.7.4 Klinik Güvenlik Özeti

Bu bölüm hedef hasta grubunda güvenlik ile ilgili verileri özetlemeli ve diğer ilgili raporlarla birlikte bireysel klinik çalışma raporlarını, örneğin, bazı bölgelerde rutin olarak sunulan bütünleştirilmiş güvenlik analizlerini birleştirmelidir.

Güvenlikle ilgili veriler üç düzeyde gösterilebilir (ICH E3):

- Maruz kalma derecesi (doz, süre, hasta sayısı, hasta türü), güvenliğin veri tabanına göre ne derece değerlendirilebileceğini belirlemek üzere incelenmelidir.

- Daha yaygın olan yan etkiler ve laboratuar testlerindeki değişiklikler tanımlanmalı ve sınıflandırılmalı ve bunlara ilişkin vakalar özetlenmelidir.

- Ciddi yan etkiler (ICH E2A'da tanımlanan) ve diğer anlamlı yan etkiler (ICH E3'de tanımlanan) belirlenmelidir ve bunlara ilişkin vakalar özetlenmelidir. Bu olayların zaman içerisindeki sıklığı, özellikle kronik olarak kullanılabilecek ilaçlar açısından incelenmelidir.

Tüm klinik güvenlik verilerinin analizine dayanarak açıklanmış ilaç güvenlik profili, ayrıntılı, net ve objektif bir şekilde, tablo ve şekiller kullanılarak ana hatlarıyla özetlenmelidir.

2.7.4.1 İlaca Maruz Kalma

2.7.4.1.1 Genel Güvenlik Değerlendirme Planı ve Güvenlik Çalışmalarının Özeti

Genel güvenlik değerlendirme planı, klinik dışı verilere ilişkin özel değerlendirmeler ve gözlemler, farmakolojik sınıf etkileri ve güvenlik verilerinin kaynaklarını (kontrollü çalışmalar, açık çalışmalar, vs.) kapsayan gözlemler özet olarak açıklanmalıdır. Uygun bir şekilde gruplandırılmış güvenlik verilerini sağlayan tüm klinik çalışmaların listesini içeren bir tablo sunulmalıdır (Bkz. bölüm 2.7.4.7 Ekler). Etkinlik ve güvenliği değerlendiren çalışmalara ve güvenlik bilgileri oluşturan kontrolsüz çalışmalara ek olarak, bu bölümde, özel güvenlik sorunlarını kapsayan çalışmalara yer verilmelidir. Örnekler, iki tedavi için belirli yan etki oranlarının karşılaştırması, belirli demografik alt gruplarda güvenliğin belirlenmesi, geri çekilme durumları, geri tepme durumları (rebound) veya belirli yan etkilerin değerlendirilmesine ilişkin çalışmaları içermelidir (örn., sedasyon, cinsel fonksiyon, taşıt

kullanımı üzerindeki etkiler, bir sınıfa girmeyen advers olaylar). Güvenlik analizine katkıda bulunması durumunda, mevcut uygulamada ve süregelen çalışmalarda onay aranmayan endikasyonlar üzerindeki çalışmalar da buraya dahil edilecektir.

Bu çalışmalara ilişkin özet açıklamalar burada sunulmalı, ancak hem etkinlik hem de güvenlik verilerine katkıda bulunan çalışmaların özet açıklamaları Bölüm 2.7.3.2'de verilmeli ve burada çapraz referanslandırılmalıdır. Özetler, incelemeyi yapan kişinin çalışma deneklerinin, (kullanılan yöntemler ve bireysel çalışmalara yazılan deneklerin güvenliğinin izlenmesi dahil) test edilen ilaca veya kontrol ajanına maruz kalmasını ve güvenlik verilerinin nasıl toplandığını anlamasını sağlayacak derecede ayrıntı sağlamalıdır. Bazı çalışmalar ayrı analiz edilmiyor ancak güvenlik analizi açısından gruplandırılıyorsa, bu dikkate alınmalıdır ve tek bir özet açıklama verilebilir.

2.7.4.1.2 Toplam Maruz Kalma Derecesi

Klinik çalışma geliştirme programlarının tüm aşamalarından genel ilaca maruz kalma derecesini özetlemek üzere bir tablo (bölüm 2.7.4.7 Ekler'de verilen örneğe bakınız) ve uygun bir metin türetilmelidir. Söz konusu tablo, farklı türde, çeşitli doz, yol ve süreleri içeren çalışmalara maruz kalan deneklerin sayısını belirtmelidir. Çok sayıda değişik doz ve/veya maruz kalma süresi kullanılmışsa, bunlar ilaç için uygun bir şekilde gruplanabilir. Böylece, her bir doz veya doz çeşidi için, maruz kalma süresi, 1 gün veya daha az, 2 günden 1 haftaya kadar, 1 haftadan 1 aya kadar, 1 aydan 6 aya kadar, 6 aydan 1 yıla kadar, 1 yıldan fazla gibi, spesifik bir zaman süresi boyunca maruz kalan denek sayısına göre özetlenebilir (ICH E3). Bazı uygulamalarda, tanı alt gruplarını ve/veya özellikle hedeflenen kullanımda güvenlik değerlendirmeleri açısından spesifik yardımcı tedaviler uygulanan grupların tanımlaması önemli olabilir.

Uygun olduğunda, bu sunumda her denek için kullanılan doz düzeyleri, söz konusu denek tarafından alınan en yüksek doz, en uzun maruz kalınan doz, ve /veya ortalama günlük doz olabilir. Bazı durumlarda, kümülatif doz uygun olabilir. Uygun olduğunda, dozaj, gerçek günlük doz veya mg/kg veya mg/m^2 baz alınarak verilebilir. Mevcutsa, ilaç konsantrasyon verileri (örn; advers olay bildirimi olduğu zamandaki konsantrasyon, maksimum plazma konsantrasyonu, eğri altındaki alan) advers olay bildirimleri veya laboratuar değişkenlerindeki değişiklikler ile korelasyon kurmak üzere bireysel deneklerde yardımcı olabilir.

Bu çalışmaya yazılan ve tedaviden en az bir doz alan tüm deneklerin güvenlik analizine dahil oldukları varsayılır; aksi durumda, bir açıklama yapılmalıdır.

2.7.4.1.3 Çalışma Popülasyonunun Demografik Özellikleri ve Diğer Özellikler

Geliştirilirken terapötik ajana maruz kalan popülasyonun demografik özelliklerinin (Tablo 2.7.4.2) genel bakışının sunulduğu bir özet tablo okuyucuya sağlanmalıdır. Kullanılan yaş aralıklarının seçimi, ICH E7 [Özel Popülasyonları Destekleyen Çalışmalar: Geriyatri] ve ICH E11 [Pediyatrik Popülasyonda Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırması] kılavuzlarında tartışılan konular dikkate alınarak yapılmalıdır. Kontrollü çalışmalardaki demografik grupların göreceli maruz kalması genel maruz kalmadan derecesinden farklıysa ayrı tabloların sunulması yararlı olabilir.

Ayrıca, bir veya birden fazla tablo çalışma popülasyonunun ilgili özelliklerini ve özel niteliklere sahip denek adedini gösterilmelidir. Bu niteliklere aşağıdakiler dahil olabilir:

- Hastalığın şiddeti
- Hospitalizasyon
- Renal fonksiyonlarının azalması
- Eşlik eden hastalıklar
- Belirli ilaçların eşlik eden kullanımı
- Coğrafi konum

Eğer bu nitelikler kontrollü çalışmalarda ve genel veritabanında farklı şekilde dağıtılmışsa, genellikle her iki grup için yeni tablolar sunmak yararlı olabilir.

Tablo veya tabloları açıklayan metinde, özellikle güvenlik sonuçlarında farklılıklar ortaya çıkıyorsa, ilaç, plasebo ve/veya yukarıda belirtilen demografik niteliklerin herhangi birine ilişkin karşılaştırıcı arasında bir dengesizliğe (dengesizliklere) değinilmelidir.

Belli bazı denekler (eşlik eden hastalıklar, hastalığın şiddeti, eşlik eden ilaçlar nedeniyle) çalışmanın dışında tutulmuşsa, bu durum belirtilmelidir.

Her endikasyon için farklı demografik tablolar sunulmalıdır; ancak, çalışma deneklerinin niteliklerinin risk açısından aynı olduğuna inanılıyorsa, birbiriyle yakından ilgili endikasyonlar beraber verilmelidir.

2.7.4.2 Yan Etkiler

2.7.4.2.1 Yan Etkilerin Analizi

Yan etkilerin sıklığına ilişkin veriler, metin ve tablolarda açıklanmalıdır. İlgili metin, Bölüm 2.7.4.2.1'in uygun alt başlıklarında sunulmalı ve metinlerin içinde verilmeyen tablolar 2.7.4.7 Ekler bölümüne yerleştirilmelidir.

Tedavi başladıktan sonra meydana gelen veya kötüleşen yan olaylar ("tedavide ortaya çıkan acil durum işaretleri ve semptomlar", başlangıçta görülmeyen advers olaylar ve başlangıçta mevcut olsalar bile kötüleşenler) tablolarda özetlenmeli, her olay, olayın meydana geldiği denek sayısı ve araştırma ilacı, karşılaştırıcı ilaçlar ve plasebo ile tedavi edilen deneklerdeki olayın meydana gelme sıklığı liste şeklinde özetlenmelidir. Bu tablolar, aynı zamanda, her doza ilişkin sonuçları gösterebilir ve örneğin, ciddiyet, tedavinin başlangıç zamanı veya nedensellik değerlendirmesini göstermek üzere değiştirilebilir.

Çoğu güvenlik verisi az sayıda çalışmadan elde edildiği zaman (örn; bir veya iki çalışma), veya yapılan çalışmalara çok farklı denek popülasyonları yazıldığı zaman, çalışmaya göre verilerin sunumu genellikle uygun olacaktır. İlgili maruz kalma verileri az sayıda çalışma üzerinde yoğunlaşmasa da, genellikle, çalışmalar gruplandırılmalı ve tahminlerin doğruluğunu ve farklılıklara duyarlılığı iyileştirmek üzere sonuçlar birleştirilmelidir.

Genelde yararlı olsa da, çalışmalar arasında güvenlik verileri birleştirilirken dikkatli olunmalıdır, çünkü bazı durumlarda yorum yapmak zor olabilir ve gerçek farklılıklar

gizlenebilir. Farklılıkların bariz olduğu durumlarda, verileri çalışmaya göre sunmak daha uygun olur. Aşağıdaki durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

- Benzer tasarımı olan çalışmalardan verilerin birleştirilmesi daha uygun olacaktır; örneğin; doz, süre, advers olayların saptanma yöntemleri ve popülasyon açısından benzer olanlar.

- Belirli bir advers etki insidansı, birleştirilmiş çalışmalardaki bireysel çalışmalardan belirgin oranda farklı ise, birleştirilmiş çalışmaların sonuçları daha az bilgilendirici olur.

- Olağandışı advers olay patterni olan herhangi bir çalışmanın ayrı sunulması gerekir.

- Uygun analiz kapsamı, advers olayın ciddiyetine ve bunun ilaç nedeniyle oluştuğunu gösteren kanıtın gücüne bağlıdır. İlaçla ilgili derecelerdeki farklılıklar, ciddi olaylar veya tedavinin kesilmesine veya dozajın değiştirilmesine neden olan olayların daha fazla araştırılması gerekirken, diğer advers olayların ayrıntılı analiz edilmesine gerek yoktur.

- Laboratuar değerlerinde aşırı anormalliklerin ("aşırılıkların") görüldüğü deneklerin

- İncelenmesi, belirli advers olaylar açısından özel risk taşıyan alt gruplardaki bireylerin belirlenmesinde yararlı olabilir.

Birleştirilmiş güvenlik analizlerinde kullanılabilir çalışma grupları aşağıdakileri içerir:

- Tüm kontrollü plasebo çalışmaları, pozitif kontrollü çalışmalar, belirli pozitif kontrolü olan çalışmalar veya belirli endikasyonlar üzerinde (ve değişik nüfus gruplarında) yapılan çalışmalar gibi tüm kontrollü çalışmalar veya kontrollü çalışmaların alt grupları. Bu gruplar, daha yaygın advers olaylar hakkında en iyi bilgi kaynağı olarak değerlendirilir ve ilaçla ilgili olayları spontan olaylardan ayırt edebilir. Kontrol ve tedavi gruplarının oranları karşılaştırılmalıdır.

- Sağlıklı deneklerde yapılan kısa süreli çalışmalar dışındaki tüm çalışmalar. Bu grup nadir görülen olayların değerlendirilmesi açısından yararlı olabilir.

- Belirli bir doz yolu veya rejimi kullanılan tüm çalışmalar veya eşlik eden belirli bir tedavi.
- advers olay raporlarının kontrol listesi veya doğrudan sorgulama ile temin edildiği çalışmalar veya gönüllülük bazında değerlendirildiği çalışmalar.
- Bölgelere göre birleştirilmiş çalışmalar.

Bu ilk iki grubu gerçekleştirmek neredeyse her zaman yararlı olur; seçilen diğerleri ilaçtan ilaca değişkenlik gösterecektir ve bireysel çalışma sonuçlarının denetlenmesiyle yönlendirilmelidir. Kullanılacak yöntem ne olursa olsun, tekli çalışmaların sonuçlarında herhangi bir rakamsal oranın genellikle gerçek sonucun kaba tahmini olduğu kabul edilmelidir.

Birkaç çalışmadan elde edilen verileri birleştirme kararı verildiğinde, birleştirmede kullanılacak yöntemi seçme gerekçesi açıklanmalıdır. Seçilen çalışma için pay ve paydanın birleştirilmesi yaygındır. Çalışmalardan elde edilen sonuçları birleştirmek için başka yöntemler de mevcuttur; örn; çalışmalardan elde edilen verilerin çalışma büyüklüğüne veya değişkenliklerine göre tersine tartmak.

Advers olay oranı açısından klinik çalışmalarda belirgin farklılıklar olursa, bu farklılıkların belirtilmesi ve olası nedenleri tartışılmalıdır (örn; çalışma popülasyonlarında, doz uygulamasında veya advers olay verilerinin toplanması için kullanılan yöntemlerde ilgili farklılıklar).

Advers olaylar, bireysel çalışma raporlarında (ICH E3) gösterildiği şekilde açıklanmalıdır. Birçok çalışmadan elde edilen verileri birleştirirken, olayları açıklamak için standart terimlerin kullanılması ve eşanlamlı terimlerin birleştirilip tercih edilen tek bir terim altında toplaması önemlidir. Bu, standart bir sözlük aracılığıyla yapılabilir ve MedDRA Terminolojisi (ICH M1 kılavuzu) kullanılmalıdır. MedDRA tam anlamıyla uygulanana kadar, diğer sözlükler de kullanılabilir, ancak bu durum belirtilmelidir. Tercih edilen terimler ve uygun şekilde tanımlanmış gruplar için sıklıkla sunulmalıdır. Tedavide değişikliğe yol açan advers olayların (ilaç kullanımının kesilmesi, dozda değişiklik, ilave tedavi gereksinimi) incelenmesi, advers olayların klinik öneminin belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu oranlar advers olay oranı tablolarına eklenebilir veya ayrı tablolar halinde sunulabilir. Çalışma bazında genel tedavi kesme oranları yararlı olabilir, ancak tedavinin kesilmesine neden olan advers olayların ayrı bir tablo halinde verilmesi önemlidir. Tercih edilen terimler bir bütünlük sistemi içinde gruplanmalı ve azalan sıklığa göre düzenlenmelidir.

2.7.4.2.1.1. Yaygın Advers Olaylar

Advers olay oranlarının tablo halinde sunumu, (Bkz. bölüm 2.7.4.7 Ekler) tedavideki ve kontrol gruplarındaki oranları karşılaştırmak üzere kullanılabilir. Bu analiz için, olayın ciddiyet kategorilerini ve kullanılıyorsa, nedensellik kategorilerini birleştirmeye yardımcı olabilir, böylece tedavi grupları daha yalın bir şekilde yan yana karşılaştırılabilir. Kullanılıyorsa, nedensellik kategorileri raporlanabilirken, verilerin sunumu tüm advers olayları içermelidir (tedavi ile ilişkili sayılsa da, sayılmasa da); nedensellik değerlendirilmeleri doğal olarak sübjektiftir ve aslında tedaviyle ilgili olan beklenmedik advers etkileri hariç tutabilir. Ayrıca, bireysel çalışmalarda, tedavi ve kontrol gruplarının advers olay oranlarının karşılaştırması bu bölümde özetlenmelidir. Çoğu kez seçilmiş çalışmalardaki oranları tablo şeklinde sunmak genellikle yararlı olur (2.7.4.7 Ekler Bölümündeki 2.7.4.4 tablo örneğine bakınız).

Aşağıdakiler dahil, ilgili faktörler açısından ilaca ilişkin görünen daha yaygın advers olayların (örn; doza yanıt verme ve/veya ilaç ile plasebo oranları arasında net farklılıklar gösterenler) daha yakından incelenmesi genellikle yararlı olur:

- Dozaj;
- mg/kg ya da mg/m^2 doz;
- Doz rejimi;

- Tedavinin süresi;
- Toplam doz;
- Yaş, cinsiyet, ırk gibi demografik nitelikler;
- Eşlik eden ilaç kullanımı;
- Renal durum gibi başlangıçtaki diğer özellikler;
- Etkinlik sonuçları;
- Mevcutsa, ilaç konsantrasyonu

İlaçla ilgili bu olaylar için başlama zamanı ve süresinin incelenme sonuçlarının özetlenmesi yararlı olabilir.

Yukarıdaki faktörlerinin her birinde olası spesifik advers olay ilişkisinin titiz istatistiksel değerlendirmeleri genellikle gereksizdir. Başlangıçtaki sunumdan ve verilerin denetlenmesinden anlaşılacağı gibi, demografik ve başlangıçtaki diğer özelliklerde anlamlı bir ilişki olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur. Bu durumda, bu belirli faktörlerin daha ayrıntılı analiz edilmesi gerekmez. Ayrıca, bu analizlerin tümünün bu raporda sunumu gerekmez. Güvenlik analizleri bu raporda sunulmayacak kadar ayrıntılı olduğu zaman, bunlar ayrı bir rapor şeklinde, Modül 5, Bölüm 5.3.5.3'te gösterilip burada özetlenebilir.

Belirli koşullar altında, yaşam tablosu veya benzer analizler, ham advers olay oranlarını raporlamak yerine daha bilgilendirici olabilir.

2.7.4.2.1.2. Ölümler

Bölüm 2.7.4.7 Ekler'deki bir tablo, çalışma sırasında gerçekleşen tüm ölümlerin listesini içermelidir (tedavi kesildikten kısa süre sonra gerçekleşen ölümler, örn; 30 gün içerisinde veya çalışma protokolünde belirtildiği gibi ve daha sonra gerçekleşen, ancak çalışma sırasında başlayan bir süreçten kaynaklanabilen diğer ölümler). İlerlemiş kanser durumu gibi mortalite oranı yüksek vakalar üzerindeki çalışmalar veya hastalıktan kaynaklanan ölümün primer çalışma sonlanım noktası olan çalışmalarda, yalnızca protokol tanımlarına göre kesinlikle hastalıkla ilgili olan ve araştırma ürünü ile ilgili olmayan ölümlerin bu listede yer alması beklenmelidir (ancak, bu ölümler, her halükarda, ICH E3'te bireysel hasta çalışma raporlarında gösterilmelidir). Bu ölümlerin bile, çalışma kolları arasında beklenmedik patternler açısından incelenmesi ve açıklanamayan farklılıklar gözlemlenmişse bunların daha derinlemesine incelenmesi gerekmektedir. Ölümler bireysel bazda incelenmeli ve bireysel çalışmalara ilişkin oranlara ve uygun birleştirilmiş çalışmalara dayandırılmalı, toplam mortalite ve belirli bir nedene bağlı ölümler dikkate alınmalıdır. Bölüm 2.7.4.2.1.1'de listelenen faktörlerle potansiyel ilişkiler düşünülmelidir. Her ne kadar belirli bir nedene bağlı ölümleri saptamak zor olsa da, bazı ölümlerin yorumlanması göreceli olarak daha kolaydır. Böylece, hasta popülasyonunmdaki beklenilen nedenlere bağlı ölümleri (kalp krizi ve enfarktüs geçirmiş popülasyondaki ani ölümlerin) bireysel bazda bilgilendirici olarak değerlendirilmez, ancak QT aralığının uzamasından kaynaklanan ritim bozukluğu, kemik iliği yetersizliğinden kaynaklanan kansızlık veya karaciğer bozukluğundan kaynaklanan bir ölüm bile bilgilendirici sayılabilir. Olağandışı bir ölümü, eşlik ettiği hastalığa dayandırmadan önce özellikle dikkat etmek gerekir.

2.7.4.2.1.3. Diğer Ciddi Advers Olaylar

Tüm ciddi advers olayların özetleri (ölüm haricinde, fakat ölüm ile geçici olarak ilişkilendirilen veya ölümden önce meydana gelen ciddi advers olaylar dahil) sunulmalıdır. İlaç kesildikten sonra oluşan ciddi advers olayların bu bölüme dahil olması gerekir. Bu verilerin sunumunda, ICH E2A tanımları kullanılarak ciddi advers olaylar olarak değerlendirilen ana laboratuar anormallikleri, anormal yaşam belirtileri ve anormal fiziksel gözlemler dahil olmalıdır. Analizlerin sonuçları veya çalışmalardaki ciddi advers olayların değerlendirilmesi sunulmalıdır. Özellikle kronik kullanılabilen ilaçlar açısından, ciddi olayların zaman içerisindeki sıklığı incelenmelidir. Bölüm 2.7.4.2.1.1'de listelenen faktörlerle potansiyel ilişkiler de dikkate alınmalıdır.

2.7.4.2.1.4. Diğer Anlamlı Advers Olaylar

Belirgin hematolojik anormallikler ve diğer laboratuar anormallikleri (ciddi tanımına girenler dışında) ve ciddi advers olay şeklinde raporlananlar dışında, önemli bir müdahaleyi gerektiren olaylar (çalışma ilacının zamanından önce kesilmesi, doz azaltımı veya eşlik eden önemli ek tedaviler) sunulmalıdır.

Çalışma ilacının zamanından önce kesilmesine neden olan olaylar önemli bir güvenlik endişesini yansıtır ve ilacın güvenlik analizinde iki nedenden dolayı özel dikkat gerektirir. Birincisi, beklenen olaylar açısından bile (farmakolojik aktiviteye dayanarak) tedaviyi kesme (veya değiştirme) gereksinimi, hasta ve hekim açısından olayın ciddiyetini ve algılanan önemini yansıtır. İkinci olarak, ilacın kesilmesi henüz ilaçla bağlantılı olduğu belirlenmemiş ilaçla bağlantılı bir olayı temsil edebilir. Tedavinin kesilmesine neden olan advers olaylar, başlangıçta kabul edilmese de ve hatta söz konusu olayın başka bir hastalığın seyrinde meydana gelen bir hastalığı temsil ettiği düşünülse de, bu durumun ilaçtan kaynaklandığı olasılığı dikkate alınmalıdır. Tedavinin zamanından önce kesilmesinin nedenleri tartışılmalı ve çalışmalar arasında tedaviyi kesme oranları karşılaştırılmalı ve plasebo ve/veya aktif kontrol tedavisi uygulananlar ile de karşılaştırılmalıdır. Ayrıca, çalışma verileri, Bölüm 2.7.4.2.1.1'de listelenen faktörler ile herhangi potansiyel ilişkiler açısından incelenmelidir.

2.7.4.2.1.5. Organ Sistemi veya Sendromuna Bağlı Advers Olayların Analizi

Ölümler, diğer ciddi olaylar ve diğer anlamlı olayların nedeni ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi bunların yaygın olmaması nedeniyle genellikle karmaşıklaşır. Bunun sonucunda, potansiyel olarak patofizyoloji ile ilgili daha az önemli olaylar dahil olmak üzere, ilgili olayların bir grup olarak değerlendirilmesinin güvenlik profilini anlamak açısından kritik bir değeri olabilir. Örneğin, izole edilmiş bir ani ölümün tedavi ile ilişkisi, bayılma, çarpıntı ve asemptomatik aritmi durumları söz konusu olduğunda daha da netleşir.

Genellikle advers olayların organ sistemine göre özetlenmesi, böylece laboratuar anormallikleri dahil olmak üzere potansiyel olarak ilgili olaylar bağlamında değerlendirilmeleri genellikle yararlı olur. Organ sistemine göre sunulan böyle advers olaylar 2.7.4.2.1.5 bölümünün alt başlıkları olarak 2.7.4.2.1.5.**1**, 2.7.4.2.1.5.**2** şeklinde yerleştirilmeli ve değerlendirilen organ sistemine göre adlandırılmalıdır. Ele alınacak organ sistemleri ve bazı olayları gruplandırma yaklaşımı, tıbbi ürüne ilişkin advers olayları en iyi sunacak şekilde seçilmelidir. Bazı advers olayların sendromlarda meydana gelmesi durumunda (örn.

influenzaya benzer sendrom, sitokin salım sendromu), sponsor, 2.7.4.2.1.5'de organ sistemleri yerine sendromlar için alt başlıklar oluşturmayı tercih edebilir.

Genellikle, aynı veri ve özetlerin 2.7.4.2.1'in birden fazla alt başlığında tekrarlanmaması gerekir. Bunun yerine, özet bir sunum bir alt başlığa yerleştirilebilir ve başka bir yerde çapraz referanslandırılabilir.

2.7.4.2.2. Anlatımlar

Hasta ölümleri, diğer ciddi advers olaylar ve (ICH E3 bireysel çalışma raporlarında açıklandığı gibi) klinik önem taşımaları nedeniyle özel bir anlam taşıyan diğer anlamlı advers olaylar ile ilgili vakaların bireysel anlatımların uygulandığı yerlere, incelemeyi yapan kişiye kolaylık sağlamak amacıyla, burada referans verilmelidir. Anlatımlar, böyle bir rapor varsa, bireysel çalışma raporlarının bir parçası olmalıdır. Bireysel çalışma raporlarının olmadığı durumlarda (örn; birçok açık çalışma bir güvenlik analizinin bir parçası olarak birleştirilmişse ve bireysel olarak açıklanmamışsa), anlatımlar Modül 5, Bölüm 5.3.5.3'e yerleştirilebilir. Belirli olaylara ilişkin bir özet anlatım ilacın özet değerlendirmesi açıdan kritik olarak görülmediği sürece, anlatımlar buraya dahil edilmemelidir.

2.7.4.3 Klinik Laboratuar Değerlendirmeleri

Bu bölüm ilacın kullanımında laboratuar testlerindeki pattern değişikliklerini açıklamalıdır. Belirgin laboratuar anormallikleri ve önemli bir müdahaleyi gerektiren durumlar, bölüm 2.7.4.2.1.3 veya 2.7.4.2.1.4'te rapor edilmelidir. Söz konusu veriler aynı zamanda bu bölümde de sunulmuşsa, bu tekrar raporlama incelemeyi yapan kişiye açıkça belirtilmelidir. Laboratuar değerlerine ilişkin uygun değerlendirmelerin bir bölümü görülen sonuçlara bağlı olarak saptanacaktır, ancak, genellikle, aşağıda açıklanan analizlerin sağlanması gerekir. Her analizde, çalışma büyüklüğüne uygun ve uyumlu şekilde, tedavi ve kontrol grupları karşılaştırılmalıdır. Ayrıca, her analiz için normal laboratuar aralıkları verilmelidir (ICH E3). Uygun olduğunda, laboratuar değerleri standart uluslararası birim cinsinden sağlanmalıdır.

Klinik çalışmaların laboratuar değerlerindeki majör değişikliklere ilişkin kısa bir genel bakış sunulmalıdır. Laboratuar verilerine, gerektiğinde, hematoloji, klinik kimya, idrar analizi ve diğer verileri de dahil olmalıdır. Çalışma seyrinde her zaman her parametre (örn; her ziyarette) aşağıdaki üç aşamada açıklanmalıdır:

- Merkezi eğilim, yani, gruba ilişkin ortalama ve medyan değerler
- Değer aralığı ve anormal değerlere veya belirli bir büyüklükteki anormal değerlere sahip denek sayısı (örn; normal üst limitin 2 katı, üst limitin 5 katı; seçenekler açıklanmalıdır). Veriler, normal laboratuar aralıklarında farklılık taşıyan merkezlerden birleştirilmişse, birleştirme metodolojisinin açıklanması gerekir. Bireysel deneklerdeki değişikliklerin tedavi grubuna göre analizi çeşitli yollarla gösterilebilir (örn; değişim tabloları, örnekler için ICH E3'e bakınız).
- Çalışmanın kesilmesine neden olanlar dahil, klinik açıdan önemli olan bireysel anormallikler.
- Laboratuar değişikliklerinin önemi ve tedaviyle olan olası ilişkilerin değerlendirilmesi gerekir (örn; doz ile ilişki, ilaç konsantrasyonu ile ilişki, sürekli tedavide yok olma, pozitif atağı kaldırma ve eşlik eden tedavinin doğası ile ilişkiler

gibi özelliklerin analizi). Bölüm 2.7.4.2.1.1'de listelenen diğer faktörler ile potansiyel ilişkilerin de dikkate alınması gerekir.

2.7.4.4. Yaşamsal İşaretler, Fiziksel Bulgular ve Güvenlikle İlgili Diğer Gözlemler

Çapraz çalışma gözlemlerinin ve yaşamsal işaretlere ilişkin karşılaştırmaların (örn; nabız, tansiyon, sıcaklık, solunum hızı), ağırlığın ve (örn; elektrokardiyogram, röntgen gibi) güvenlikle ilgili diğer verilerin sunum şekli, laboratuar değişkenlerine benzer olmalıdır. Bir ilacın etkisine dair kanıt varsa, doza yanıt veya ilaç konsantrasyon yanıtı ilişkisi, veya bireysel değişkenler ile ilişkilerin (örn; hastalık, demografik bilgiler, eşlik eden tedavi) saptanması ve gözlemin klinik açıdan önemi açıklanmalıdır. Etkinlik değişkenleri olarak değerlendirilmeyen ve advers olay olarak değerlendirilen değişikliklere özellikle dikkat edilmelidir. Spesifik güvenlik konularını değerlendirmek üzere tasarlanan çalışmalara özellikle dikkat edilmelidir. Örneğin, QT aralığını uzatma çalışmaları.

2.7.4.5. Özel Gruplarda ve Durumlarda Güvenlik

2.7.4.5.1 İçsel Faktörler

Bu bölüm, demografik bilgilere ve ICH E5'te "içsel etnik faktörler" diye tanımlanan diğer faktörlere dayanarak tedavi veya hasta yönetiminin bireyselleştirilmesine ilişkin güvenlik verilerini özetlemelidir. Bu faktörlere, yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, yağsız vücut ağırlığı, genetik polimorfizm, vücut kompozisyonu, diğer hastalıklar ve organ fonksiyonlarının bozukluğu dahildir. Pediyatrik popülasyondaki güvenlik, çocuklarda meydana gelen endikasyonlarda önerilen uygulamalar açısından rutin bazda analiz edilmelidir. Bu tür faktörlerin güvenlik sonuçları üzerindeki etkisinin analizi diğer bölümlerde sunulmalı, ancak burada, ilgili FK bilgiler ve örneğin renal veya hepatik hastalığı olan hastalardaki diğer bilgilerle birlikte verilmelidir. Hipertansiyon, kalp hastalığı veya diyabet gibi ko-morbid durumdaki hastaların sayısı yeterince büyükse, ko-morbid durumun incelenen ilacın güvenliğini etkileyip etkilemediği değerlendirilmek üzere analizler yapılmalıdır. Bu tür alt gruplar analiz edilirken, tablolara veya advers olayların açıklamalarına çapraz referans yapılmalıdır.

2.7.4.5.2 Dışsal Faktörler

Bu bölüm ve ICH E5'te "dışsal etnik faktörler" diye tanımlanan faktörlere dayanarak tedavi veya hasta yönetiminin bireyselleştirilmesine ilişkin güvenlik verilerini özetlemelidir. Bunlar, hastanın ortamıyla ilgili faktörlerdir. Medikal ortam, diğer ilaçların kullanımı (bkz. 2.7.4.5.3 İlaç Etkileşimleri), sigara kullanımı, alkol kullanımı ve yemek alışkanlığı örnek olarak verilebilir.

Örneğin, metabolik profil, çalışma sonuçları, pazarlama sonrası deneyim, veya benzer ilaçlara ilişkin bilgilere göre, alkol ile potansiyel bir etkileşim söz konusu ise, bu bölümde bilgi verilmelidir.

2.7.4.5.3 İlaç Etkileşimleri

Potansiyel ilaç-ilaç veya ilaç-gıda etkileşimleri, Ortak Teknik Dokümanın Klinik Farmakoloji Çalışmalarının Özeti bölümünde özetlenmelidir (Bölüm 2.7.2.). Bu tür etkileşimlerin güvenlik üzerine potansiyel etkisi, FK, FD veya klinik gözlemlere dayanarak, burada özetlenmelidir. Advers olay profilinde gözlemlenen değişiklikler, risk taşıyabileceği düşünülen kan düzeyi değişiklikleri veya ilaç etkilerinde diğer tedavilerle ilgili olduğu düşünülen değişikliklerin burada sunulmalısı gerekir.

2.7.4.5.4 Gebelikte Kullanım ve Emzirme

Gebelikte veya emzirme döneminde kullanıma ilişkin klinik gelişim boyunca veya diğer kaynaklardan elde edilen güvenlik bilgilerinin burada özetlenmesi gerekir.

2.7.4.5.5 Doz Aşımı

İşaretler/semptomlar, laboratuar bulguları ve terapötik ölçümler/tedaviler ve (mevcutsa) antidotlar dahil olmak üzere, doz aşımına ilişkin mevcut klinik bilgilerin tamamı burada özetlenmeli ve tartışılmalıdır. Mevcutsa, antidotların ve diyalizin etkinliği hakkındaki bilgiler sağlanmalıdır.

2.7.4.5.6 İlaç İstismarı

Yeni bir terapötik ajanın hayvanlarda veya insanlardaki bağımlılık potansiyelinin araştırılmasına ilişkin ilgili çalışmaların/bilgilerin, özetlenmesi ve klinik dışı özete çapraz referans yapılması gerekir. Özellikle duyarlı hasta popülasyonlarının belirlenmesi gerekir.

2.7.4.5.7 Geri Çekme ve Geri Tepme

Geri tepme etkilerine ilişkin bilgilerin veya çalışma sonuçlarının özetlenmesi gerekir. Çift kör veya aktif çalışma ilacının kesilmesinden sonra meydana gelen olaylar veya şiddet artışı, bunların çalışma ilacının geri çekilmesinin bir sonucu olup olmadığını görmek üzere incelenmelidir. Geri çekme ve/veya geri tepmeyi değerlendirmek üzere tasarlanan çalışmalara özellikle öncelik verilmelidir.

Toleransa ilişkin veriler, Klinik Etkinlik Özeti bölümünde, 2.7.3.5 alt başlığında özetlenmelidir.

2.7.4.5.8 Araç ve Makine Kullanımı Üzerindeki Etkiler veya Zihinsel Yeteneğin Azalması

Duyular, koordinasyonda herhangi bir bozukluk veya bir araç veya makineyi kullanabilme yeteneğini azaltabilecek veya zihinsel yeteneği azaltabilecek diğer faktörlere ilişkin güvenlik verilerinin özetlenmesi gerekir. Bu özete, güvenlik kontrolü (örneğin, uykulu olma durumu), araç sürme veya makine kullanma yeteneği veya zihinsel yeteneğin bozulması üzerine etkilere ilişkin spesifik çalışmalarda rapor edilen ilgili advers etkiler dahildir.

2.7.4.6. Pazarlama Sonrası Verileri

İlaç zaten pazara verilmişse, başvuru sahibinin elindeki (mevcutsa, güncelleştirilmiş periyodik güvenlik raporlarını da içeren yayınlanmış ve yayınlanmamış) tüm ilgili pazarlama sonrası verileri özetlenmelidir. Güncelleştirilmiş periyodik güvenlik raporları Modül 5'te sunulabilir. Maruz kaldığı tahmin edilen denek sayısına ilişkin ayrıntıların sunulması ve endikasyon, dozaj, kullanım yolu, tedavi süresi ve coğrafi bölgeye açısından uygun şekilde sınıflandırılmalıdır. Maruz kalan denek sayısının tahmin edilmesinde kullanılan metodoloji açıklanmalıdır. Demoğrafik ayrıntı tahminleri herhangi bir kaynaktan sağlanabiliyorsa, bunların da sunulması gerekir.

İlacın pazara verilmesinden sonra, potansiyel ciddi ilaç etkileşimleri dahil olmak üzere, ciddi olaylar tablo şeklinde sunulmalıdır.

Alt gruplardan elde edilen tüm pazarlama sonrası bulgular açıklanmalıdır.

Ekler

Güvenlik değerlendirmesine ilişkin olan ve özellikle ürün kullanma talimatını destekleyen önemli sonuçları özetleyen tablo şeklindeki sunumların verilmesi gerekir.

Dokümanın okunabilmesini kolaylaştırmak için tablo ve figürler metnin içinde uygun yerlere yerleştirilebilir. Uzun tablolar bölümün sonundaki eklerde verilebilir.

Bir kaç örnek tablo verilmiştir, ancak bir klinik özette, belirli bir ilaç, ilaç sınıfı ve klinik endikasyon(lar) için geliştirilmiş olan tablo ve şekillere rutin olarak gereksinim olacaktır.

Bölüm 2.7.4'deki tabloların içeriği ile ilgili ek tartışmalar için bu kılavuzda 2.7.4.2.1, 2.7.4.2.2.3 ve 2.7.4.3 bölümlerine bakınız.

Tablo 2.7.4.1 Ortalama Günlük Doz ve Maruz Kalma Açısından Çalışma Deneğinin İlaca Maruz Kalması

Tablo 2.7.4.2 Kontrollü Çalışmalarda Hastaların Demografik Profili

Tablo 2.7.4.3 Birleştirilmiş Plasebo ve Aktif Kontrollü Çalışmalarda Advers Olay İnsidansı

Tablo 2.7.4.4 Daha Büyük Çalışmalardaki Advers Olay İnsidansı

Tablo 2.7.4.5 Çalışmadan Çekilen Hastaların Çalışmalara Göre Dağılımı: Kontrollü Çalışmalar

Tablo 2.7.4.6 Ölüm Vakalarının Listesi

2.7.5 Literatür Referansları

Klinik Özette sunulan referansların listesi sağlanmalıdır. Tüm önemli referansların kopyası Modül 5, Bölüm 5.4'te verilmelidir. Referans listesinde Modül 5, Bölüm 5.4'te hangi referansların verildiği belirtilmelidir. Verilmemiş olan tüm referansların talep üzerine verilmesi gerekir.

2.7.6 Bireysel Çalışmaların Özeti

ICH E3 kılavuzu (Klinik Çalışma Raporlarının Yapısı ve İçeriği), her klinik çalışma raporunun çalışma özetinin verilmesini önerir ve her özet için bir format örneği sunar.

Bu bölüm, Modül 5'e ilişkin kılavuzunda açıklanan Klinik Çalışmalar Listesi başlığındaki tabloyu dahil etmeli ve akabinde, Modül 5'teki çalışma raporlarının sırasında düzenlenmiş olan tüm bireysel çalışma özetleri sunulmalıdır.

Tüm bölgelerde kullanılmak üzere her çalışma için özetin hazırlanması beklenmektedir ve aynı özet, bu bölüme ve Modül 5'teki klinik çalışma raporunun bir parçası olarak dahil edilecektir. Bir özetin uzunluğu genellikle en fazla 3 sayfadır, ancak daha karmaşık ve önemli çalışmalar için daha uzun olabilir; örneğin, 10 sayfa. Her bireysel özetin içinde netlik sağlamak üzere tablolar ve şekiller kullanılmalıdır.

2 Tablo 2.7.1.1 Biyoyararlanım Çalışmalarının Özeti

Çalışma Ref. No.	Çalışmanın Amacı	Çalışma Tasarımı	Tedaviler (Doz, Dozaj Formu, Kullanım Yolu) [Ürün Numarası]	Denekler No.(E/D) Türü Yaş: ortalama (aralık)	Ortalama Parametreler (+/- SS)						Çalışma Raporu Yeri
					Cmax (mg/L)	Tmax (saat)	AUC* (mg/L x hr)	Cmin** (mg/L)	T1/2 (saat)	Diğer	
192 (Japonya)	200 mg tablet'lik bir serinin emilimini 200 mg referans tablet'lik serinin emilimi ile karşılaştıran göreceli pilot BY çalışması	Açık, randomize, çapraz, 200 mg'lik tek doz	200 mg Tab., p.o. [17762] 200mg Tab.. p.o. [19426]	20 (10/10) Sağlıklı gönüllü Yaş: 27 (20-35)	83 ± 21 80 ± 32	1 0.5	217 ± 20 223 ± 19		3.1 2.9		
195 (Japonya)	XX ürününün karşılaştırmalı BY çalışması, Tok ve Aç karna	Açık, randomize, çapraz, tek doz	200 mg Tab, p.o. [19426]	30 (15/15) Sağlıklı gönüllü Yaş: 32 (26-50)	83 ± 21 120 ± 30	1 2	217 ± 20 350 ± 40				

AUC*: AUC_{TAU} veya AUC_{inf}
Cmin**: Çoklu doz çalışmaları için

Table 2.7.1.2 In Vitro Dissolüsyon Çalışmalarının Özeti

Çalışma Ref. No.	Ürün ID/Seri No.	Dozaj Formu	Şartlar	Dozaj Birim Sayısı	Toplama Zamanları Ortalama % Çözünen (aralık)	Çalışma Raporu Yeri
1821	979-03	25mg. Kapsül	Dissolüsyon: Aparat 2 (USP) Dönüş Hızı: 50 rpm Ortam/Sıcaklık: Su 37°	12	10 20 30 (min.) 42 (32-49) 71 (58-85) 99 (96-100) (%)	

Tablo 2.7.2.1 İlaç- İlaç Etkileşimleri FK Çalışmaların Özeti

Çalışma/ Protokol # (Ülke)	Ürün ID/ Seri No. (NME)	Çalışmanın Amacı	Çalışma Tasarımı	#Çalışmaya Giren / Çalışmayı Tamamlayan Denek Sayısı (E/D)	HV /P[1] (Yaş: Ortalama, (aralık)	Tedavi		Ortalama Farmakokinetik Parametreler (% CV) Substrat İlaç					Ortalama Oran[2] Güven Aralığı		Yer
						Substrat	Etkileşen İlaç	Cmax	Tmax	AUC	T1/2	CL/kg	Cmax	AUC	
001 (ABD)	19B Seri 0034	Warfarin'in ilaç X üzerindeki etkisi	Randomize, Çapraz	(8E/4D) / (7 E/ 4D)	SG (34, 20-41)	İlaç X 100 mg bid x 7 gün	Plasebo	45 (18) g/mL	2.0 (30) s	456 (24) g*s/ mL	4.25 (30) s	0.05 (20) mL/min /kg	1.16 1.01-1.30	1.16 1.03-1.34	
						İlaç X 100 mg bid x 7 gün	Warfarin 10 mg qd x 7 gün	52 (20) g/mL	2.1 (35) s	530 (27) g*s/ mL	4.75 (35) s	0.04 (22) mL/min /kg			
001 (ABD)	19B Seri 0034	İlaç X'in warfarin üzerindeki etkisi	Randomize, çapraz	(8E/ 4D) / (7E/ 4D)	SG (34, 20-41)	Warfarin 10 mg qd x 7 gün	Plasebo	12 (25) g/mL	1.5 (30) s	60 (37) g*s/ mL	40 (35) s	0.04 (30) mL/min /kg	1.08 0.92-1.24	1.07 0.92-1.18	
						Warfarin 10 mg qd x 7 gün	İlaç X 100 mg bid x 7 gün	13 (20) g/mL	1.45 (27) s	64 (39) g*s/ mL	42 (37) s	0.39 (34) mL/min /kg			
002 (İngiltere)	19B2 Seri 0035	Simetidin'in ilaç X üzerindeki etkisi	Çapraz, Tek sekans	(4E/ 8D) (4E/ 8D)	SG (30, 19-45)	İlaç X 50 mg bid x 5gün	Plasebo	49 (18) /mL	2.1 (30) s	470 (24) g*s/ mL	4.4 (30) s	0.05 (20) mL/min /kg	1.22 1.03-1.40	1.36 1.11-1.53	

						İlaç X 50 mg bid x 5gün	Simetidin 200 mg bid x 5 gün	60 (10) g/mL	2.2 (30) s	640 (24) g*s/ mL	5.2 (30) s	0.03 (20) mL/min /kg			

[1]SG= Sağlıklı Gönüllüler, H= Hastalar
[2] Etkileşen ilaç ile katman değeri / plasebo ile değeri
s : saat

Tablo 2.7.3.1 Klinik Etkinlik ve Güvenirlik Çalışmalarının Açıklaması

Çalışma Kimliği	Merkez Sayısı Yer (ler)	Çalışmanın Başlaması Çalışmaya Yazılma durumu, tarih Toplam Katılım/ Amaçlanan Katılım	Tasarım Kontrol türü	Çalışma ve Kontrol İlaçları Doz, Yol & Rejim	Çalışmanın Amacı	#Kola göre denek sayısı Katılan/ Tamamlayan	Süre	Cinsiyet E/ D Ortalama Yaş (Limit)	Tanı Çalışmaya Dahil Olma Kriteri	Primer Uç Nokta (lar)
PG- 2476	1 U. Antarctica	Ağustos-94 Nisan 98'de tamamlandı 50 / 50	Randomize, çift kör, paralel Plasebo	TP: 30 mg po bid Pbo	Etkinlik ve Güvenirlik	27/24 23/21	4 hafta	27/23 38 (20-64)	Hafif Hipertansiyon Diyastolik 90-100 Sistolik 150-170	4. haftada, başlangıçtaki sistolik ve diyastolik tansiyonda değişiklik
PG- 2666	4 Florida'dan Katılan Doktorlar, Smith & Jones Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu	Mayıs-98 May 2001 itibariyle devam etmekte 126/400	Randomize, açık etiket, paralel Plasebo ve Doza-yanıt verme	TP: 100 mg po bid TP: 50 mg po bid TP: 25 mg po bid Plasebo	Etkinlik ve Güvenirlik Uzun süreli etkinlik ve güvenirlik	34/30 30/28 34/32 28/26	4 hafta, akabinde 12 hafta açık etiket	66/60 55 (24-68)	Hafif Hipertansiyon Sistolik 150-170 Diyastolik 90-100	4. haftada ve 12. haftada, sistolik ve diyastolik tansiyonda değişiklik

Table 2.7.3.2 Etkinlik Çalışmalarının Sonuçları

Çalışma	Tedavi Kolu	#Katılan / Tamamlayan sayısı	Ortalama sistolik ve diyastolik tansiyon			Primer Uç nokta	İstatistiksel Test / P değeri	Sekonder Uçnoktalar	Diğer Yorumlar
			Başlangıç	20 hafta	40 hafta	40. haftada, DT'da plasebonun çıkarıldığı değişiklik,		% normalize olmuş** (ITT analizi)	
PG-2678	TP: 100 mg po bid	34/30	162/96	140/85	138/84	6		88	
	TP: 50 mg po bid	30/28	165/97	146/87	146/87	4		78	
	TP: 25 mg po bid	34/32	167/96	148/88	148/88	2		50	
	TP: 10 mg po bid	26/20	162/95	153/93	153/93	-4		20	
	Plasebo	28/26	166/97	160/92	159/91			30	

**Tanım verilmeli

Tablo 2.7.4.1 Çalışma Deneğinin Ortalama Günlük Doz ve Maruz Kalma Süresi Açılarından İlaca Maruz Kalması
İntravenöz Formülasyon N= Tamamlanma Zamanı:

Süre (Hafta)	**Ortalama Günlük Doz (mg)**							
	0 < Doz ≤ 5mg	5 < Doz ≤ 10mg	10 < Doz ≤ 20mg	20 < Doz ≤ 30mg	30 < Doz ≤ 50mg	50mg < Doz	Toplam (Tüm Dozlar)	Yüzde
0 < Süre ≤ 1								
1 < Süre ≤ 2								
2 < Süre ≤ 4								
4 < Süre ≤ 12								
12 < Süre ≤ 24								
24 < Süre ≤ 48								
48 < Süre ≤ 96								
Süre >96								
Total (Toplam Süre)								
Yüzde								

Benzer tablolar medyan, modal ve maksimum doz veya doza en uzun maruz kalma süresi açılarından hazırlanabilir. Aynı tablo tüm birleştirilmiş çalışmalar ve ilgi alanındaki tüm alt gruplar için hazırlanabilir; örneğin, yaş, cinsiyet, etnik faktörler, ko-morbid durumlar, eşlik eden ilaçlar veya bu faktörlerin kombinasyonu temel alınabilir.

Doz da, mg/kg, mg/m^2 cinsinden veya eğer veri mevcutsa plazma konsantrasyonu olarak ifade edilebilir.

Tablo 2.7.4.2 Kontrollü Çalışmaların Tamamlanma Zamanında Hastaların Demografik Profili:

	Tedavi Grupları		
	Test Ürünü N =	Plasebo N =	Aktif Kontrol N =
Yaş (yıl) Ortalama ± SS Aralık	50 ± 15 20-85		
Gruplar			
<18	N (%)	N (%)	N (%)
18 - 40	N (%)	N (%)	N (%)
40 - 64	N (%)	N (%)	N (%)
65 - 75	N (%)	N (%)	N (%)
>75	N (%)	N (%)	N (%)
Cinsiyet			
Kadın	N (%)	N (%)	N (%)
Erkek	N (%)	N (%)	N (%)
Irk			
Asyalı	N (%)	N (%)	N (%)
Siyah	N (%)	N (%)	N (%)
Beyaz	N (%)	N (%)	N (%)
Diğer	N (%)	N (%)	N (%)
Diğer Faktörler			

Tablo 2.7.4.3 Birleştirilmiş Plasebo ve Aktif Kontrol Çalışma Veritabanındaki Advers Olay İnsidansı

Vücut Sistemi / Advers Olay	Test Edilen İlaç			Plasebo	Aktif Kontrol 1	Aktif Kontrol 2	
	Tüm dozlar n = 1685	10 mg n = 968	20 mg n = 717	n = 425	20 mg n = 653	50 mg n = 334	100 mg n = 546
Tüm vücut							
Baş Dönmesi	19 (%1)	7 (%1)	12 (%2)	6 (%1)	23 (%4)	1 (%<1)	3 (%1)
vb.							
Kardiyovasküler							
Pozisyona Bağlı Hipotansiyon	15 (%1)	10 (%1)	5 (%1)	2 (%<1)	7 (%1)	6 (%2)	12 (%2)
vb.							
Gastrointestinal							
Kabızlık							

Tablo 2.7.4.4 Bireysel Çalışmalardaki Advers Olay İnsidansı

	Tedavi Gruplarına Göre Raporlanmış İnsidans							
Vücut Sistemi / Advers Olay	**Çalışma 95-0403**			**Çalışma 96-0011**		**Çalışma 97-0007**		**Çalışma 98-0102s**
	İlaç x 60 mg bid N =104	**İlaç x 30 mg bid N =102**	**Plasebo N = 100**	**İlaç x 60 mg bid N = 500**	**Plasebo N=495**	**İlaç x 60 mg bid N=200**	**İlaç y 100 mg qd N=200**	**İlaç x 60 mg bid N=800**
Tüm vücut								
Baş Dönmesi	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
vb.	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Kardiyovasküler								
Pozisyona Bağlı Hipotansiyon								
vb.								
Gastrointestinal								
Kabızlık								

bid: Günde iki kere

Tablo 2.7.4.5 Çalışmadan Ayrılan Hastalar[3]: Kontrollü Çalışmalar
Tamamlanma Tarihi:

Çalışmalar		**Toplam Ayrılma Oranı**				**Ayrılma Nedeni**			**Ayrılma sonrası etkinlik verilerini içermeyen sayı**
		Toplam	**Erkek/ Dişi**	**Yaş > 65**	**Irk (grupların tanımlanması) / / /**	**Advers Olaylar** N (%)	**Etkinliğin Olmaması** N (%)	**Diğer** N (%)	N (%)
Çalışma	İlaç X	N (%)	N (%) / N (%)	N (%)	N (%) / N (%) / N (%)				
XXX	Plasebo								
Çalışma	İlaç X								
AAA	Komparatör A								
Çalışma	İlaç X								
BBB	Komparatör B								
Çalışma	İlaç X								
CCC	Komparatör C								
Tüm çalışmalar									

Not: Daha yararlı olduğu görülürse, ayrılma verileri doz seviyesine göre alt gruplara ayrılabilir.

[4] Ayrılanlar, çalışmaya yazılan, ancak planlanan tedavi seyri tamamlanmayan tüm denekleri kapsar (tedaviyi kesen veya zamanından önce farklı bir tedaviye geçen ve/veya takip döneminde izi kaybedilen denekler de dahil).
[3] Ayrılanlar, çalışmaya yazılan, ancak planlanan tedavi seyri tamamlanmayan tüm denekleri kapsar (tedaviyi kesen veya zamanından önce farklı bir tedaviye geçen ve/veya takip döneminde izi kaybedilen denekler de dahil).

Tablo 2.7.4.6 Ölümlerin Listesi Tedavi: Test Ürünü **Tamamlanma Tarihi:**											
Çalışma/ Kaynak[1]	**Merkez**	**Hasta Kimliği**	**Yaş (yıl)**	**Cinsiyet**	**Doz (mg)**	**Maruz Kalma Süresi (gün)**	**Tanı**	**Ölüm Nedeni**	**Diğer İlaçlar**	**Diğer tıbbi durumlar**	**Özetin açıklandığı yer**

[1]PM = pazarlama sonrası deneyimde görülen ölümler

Bu listeye bir klinik çalışmadan veya bir sekonder kaynaktan dolayı ortaya çıkan ve çalışmaya dahil olma kuralına uyan ölümleri içermelidir; örneğin, pazarlama sonrası deneyim. Elektronik başvurularda, olaya ilişkin özete veya diğer dokümanlara link verilmelidir.

Bir dipnot ile tabloya dahil olan ölümlere ilişkin kural açıklanmalıdır; örneğin; bir ilaca maruz kalma süresinde veya ilacın kullanılmasının durdurulmasını takiben 30 güne kadar olan zamanda meydana gelen ölümler ve, ayrıca, sonra meydana gelen, ancak maruz kalma sırasında başladığı görülen veya 30 günlük takip süresi sırasında gözlemlenen advers olaylardan kaynaklananlar. Diğer kurallar eşit derecede uygundur.

Benzer listeler plasebo ve aktif kontrol ilaçlarına maruz kalan hastalar için de sağlanmalıdır.

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
01	18.01.2022	
02	18.11.2022	Kılavuz formatında güncelleme gerçekleştirilmiştir.