



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

KLİNİK ARAŞTIRMALARDA GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİNE İLİŞKİN KILAVUZ

KAD-KLVZ-07

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	28.01.2009
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	20.04.2009
2. Revizyon Yürürlük Tarihi	22.10.2009
3. Revizyon Yürürlük Tarihi	16.03.2010
4. Revizyon Yürürlük Tarihi	24.12.2010
5. Revizyon Yürürlük Tarihi	05.09.2011
6. Revizyon Yürürlük Tarihi	19.04.2013
7. Revizyon Yürürlük Tarihi	10.05.2013
8. Revizyon Yürürlük Tarihi	06.08.2014
9. Revizyon Yürürlük Tarihi	13.11.2015
10. Revizyon Yürürlük Tarihi	01.02.2024

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: halkla.iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi:

<https://www.titck.gov.tr>

Keş Adresi: titck@hs01.kep.tr



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

1. AMAÇ

Bu kılavuz, ülkemizde yürütülen beşeri tıbbi ürünler ve yardımcı beşeri tıbbi ürünlerin klinik araştırmalarında meydana gelen advers olay veya reaksiyon raporlarının toplanması, doğrulanması, sunulması ve kod kırılma yöntemleri hakkında rehberlik sunmak amacıyla hazırlanmıştır.

2. KAPSAM

27 Mayıs 2023 tarihli ve 32203 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliği doğrultusunda, klinik araştırmalarda güvenilirlik bildirimlerine ilişkin hususları kapsamaktadır.

3. TANIMLAR

Araştırma ürünü: Bir klinik araştırmada plasebo da dâhil olmak üzere test edilen veya referans olarak kullanılan bir beşeri tıbbi ürünü,

Yardımcı beşeri tıbbi ürün: Klinik araştırma ürünü olmamakla birlikte klinik araştırma protokolü kapsamındaki gerekliliklere veya ihtiyaçlara uygun olarak kullanılan Türkiye’de ruhsatlı beşeri tıbbi ürünü,

Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu,

Yönetmelik: 27.05.2023 tarih ve 32203 sayılı Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğini, ifade eder.

Bu tanımlara ek olarak Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzunda belirtilen tanımlar geçerlidir.

4. SORUMLULUKLAR

4.1. Güvenlilik bildirimleri ile ilgili sorumlu araştırmacı veya onun görevlendireceği araştırmacı veya destekleyicinin sorumlulukları İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzunda ve ilgili mevzuatta açıklanmaktadır.

4.2. Destekleyici, araştırma ürününe ilişkin güvenilirlik değerlendirmesinden sorumludur.

4.3. Gönüllü sağlığını ve araştırmanın yürütülmesini olumsuz yönde etkileyebilecek veya Kurumun araştırmanın devamına ilişkin iznini değiştirebilecek durumlarda destekleyici araştırmayla ilgili bütün araştırmacıları, koordinatörü, idari sorumluyu, ilgili etik kurulu ve Kurumu derhal bilgilendirmelidir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-07	28/01/2009	01.02.2024	10	2/17

4.4. Destekleyici, olguya ait dokümantasyon, veri toplama, validasyon, değerlendirme, arşivleme ve raporlamayla ilgili her aşamada gerekli kalite standartlarını sağlayacak sistemleri ve yazılı standart çalışma yöntemlerini düzenlemelidir.

4.5. İleri tedavi tıbbi ürünleriyle yapılan klinik araştırmalarla ilgili bildirimler ilgili kılavuzda yer almaktadır.

4.6. Yardımcı beşeri tıbbi ürünler ile ilgili bildirimler ilgili kılavuzda yer almaktadır.

5. ADVERS OLAYLARIN VEYA REAKSİYONLARIN KAYDEDİLMESİ, DEĞERLENDİRİLMESİ VE RAPORLANMASI

5.1. 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.

5.2. 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.

5.3. Bireysel advers olaylar sorumlu araştırmacı tarafından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme advers olayın ciddiyeti ve araştırma ürünü veya diğer eşlik eden tedaviler ile arasındaki nedensellik ilişkisinin değerlendirmesini de içermelidir.

5.4. Destekleyici, araştırmacının kendisine rapor ettiği bütün advers olayların veya reaksiyonların ayrıntılı kayıtlarını tutmalıdır ve advers olayın veya reaksiyon ciddiyetini, nedenselliğini ve beklenen veya beklenmeyen olma durumunu değerlendirmeli, talep edildiğinde bu kayıtları Kuruma sunmalıdır.

5.5. Bir olayın ciddi olup olmadığına ilişkin değerlendirme genellikle raporlamayı yapan araştırmacı tarafından yapılır. Ciddiyet kılavuzun ekinde verilen yorumlar dikkate alınmak suretiyle belirlenmelidir.

5.6. Nedensellik ilişkisinin mantıklı bir olasılığı olup olmadığının değerlendirmesi genellikle sorumlu araştırmacı tarafından yapılır. Nedensellik kılavuzun ekinde verilen yorumlar dikkate alınarak belirlenmelidir.

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

5.8. Raporlama yapan araştırmacı tarafından nedensellik konusunda bilgi verilmemesi halinde, destekleyici araştırmacıyı bu konuda görüş bildirmesi için teşvik etmelidir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-07	28/01/2009	01.02.2024	10	3/17

5.9. Araştırmacının yaptığı nedensellik değerlendirmesi, destekleyici tarafından reddedilmemelidir. Destekleyicinin yaptığı nedensellik değerlendirmesi raporda ayrıca belirtilmelidir. Eğer destekleyici, araştırmacının nedensellik değerlendirmesine katılmazsa hem araştırmacının hem de destekleyicinin görüşü raporda açıkça belirtilmelidir.

5.10. Araştırmacı klinik araştırmada yer alan gönüllülerde meydana gelen tüm ciddi advers olayları destekleyiciye raporlamakla yükümlüdür. Protokolde aksi belirtilmediği veya Kurum veya ilgili etik kurul gerekçesiyle uzatılmış takibi talep etmediği sürece, araştırma tamamlandıktan sonra araştırmacının advers olay bakımından gönüllüleri aktif olarak izlemesi gerekmez.

5.11. Araştırma tamamlandıktan sonra gönüllüde meydana gelen ciddi advers olaylardan araştırmacı haberdar olduğunda destekleyiciye raporlamalıdır.

5.12. Araştırmacı, destekleyiciye protokol veya araştırmacı broşüründe olmayan tüm advers olayları en geç 24 (yirmi dört) saat içerisinde bildirmelidir.

5.13. Protokolde güvenlilik değerlendirmeleri için kritik olarak tanımlanmış olan advers olaylar veya anormal laboratuvar bulguları raporlama gerekliliklerine uygun olacak şekilde protokolda ve ilgili mevzuatta belirlenen zaman sınırları içerisinde destekleyiciye raporlanmalıdır.

5.14. Araştırmacı, talep edilen herhangi bir bilgiyi (zellikle gönüllünün ölümü halinde) ilgili etik kurula, Kuruma ve destekleyiciye sunmak zorundadır.

5.15. Destekleyici, araştırma sırasında ortaya çıkan ölümle neticelenmiş veya hayatı tehdit edici şüpheli beklenmeyen ciddi advers reaksiyon (SUSAR)'ları, söz konusu bilgilerin kendisine ulaşmasından itibaren 7 (yedi) günü geçmeyecek şekilde; ölümcül veya yaşamı tehdit eder nitelikte olmayan SUSAR'ların ilk bilginin edinilmesini takiben en geç 15 (on beş) gün içerisinde ilgili etik kurula ve Kuruma bildirilmesini sağlamalı ve bu konuda sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmelidir.

5.16. İlk bildirim sırasında ölümcül veya yaşamı tehdit eder nitelikte olmadığı değerlendirilen fakat takip döneminde ölümcül veya yaşamı tehdit eder nitelikte olduğu ortaya çıkan SUSAR'lar da en geç 7 (yedi) gün içinde ilgili etik kurula ve Kuruma bildirilir.

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

5.18. Beklenen veya beklenmeyen olma durumu, ülkemizde ruhsatlı/izinli olmayan araştırma ürünü için araştırmacı broşürü, ülkemizde ruhsatlı/izinli ürünler için kısa ürün bilgisi (KÜB)

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-07	28/01/2009	01.02.2024	10	4/17

veya kullanım talimatı (KT) olan referans belgeye göre değerlendirilmelidir. Referans belge araştırma protokolünde belirtilmiş olmalı ve başvuru dosyasında bulunmalıdır.

5.19. Advers reaksiyonun beklenirliği destekleyicinin referans güvenlilik bilgisi tarafından belirlenir. Bu, tıbbi bir ürünün farmakolojik özelliklerinden beklenebilecekler temelinde değil, daha önceden gözlenmiş olaylar üzerine yapılmalıdır.

5.20. Referans güvenlilik bilgisi KÜB/KT veya araştırmacı broşürü içerisinde yer alır. Kurum ve ilgili etik kurula yapılan başvuru ile birlikte sunulan ön yazı referans güvenlilik bilgisini referans etmelidir.

5.21. Referans güvenlilik bilgisi araştırmacı broşürü içerisinde yer alıyorsa, araştırmacı broşürü bu etkilerin net biçimde açıklanmış bir bölümünü içermelidir. Bu bölüm advers reaksiyonların sıklığı ve doğasına ilişkin bilgi içermelidir.

5.22. Referans güvenlilik bilgisi araştırmanın yürütülmesi sırasında değişebilir. Bu tipik bir önemli değişikliktir. SUSAR raporlaması için, SUSAR'ın oluşturulduğu zamandaki referans güvenlilik bilgisi versiyonu geçerlidir. Bu nedenle referans güvenlilik bilgisindeki bir değişiklik, SUSAR olarak raporlanacak olan advers olayların sayısını etkilemektedir.

5.23. Bildirim ve kayıt edilme işlemi sırasında gizlilik standartları her zaman korunmalı ve veri korumasıyla ilgili mevzuata uyulmalıdır.

5.24. Destekleyici araştırmanın açık adı, araştırma kodu, protokol kodu, gönüllü kodu ve meydana geldiği merkezi belirterek aşağıdaki durumlara göre SUSAR'ları rapor etmelidir:

5.24.1. İlgili araştırmada ortaya çıkan, araştırma ürünü ile ilgili tüm SUSAR'ları tekli olarak,

5.24.2. Araştırma ürünü ile ilgili olarak Türkiye'de yürütülen araştırmalara ait yurt dışından gelen tüm SUSAR'ları tekli olarak.

5.25. Araştırma ürününün mevcut fayda-risk değerlendirmesini değiştirebilecek veya araştırma ürününün uygulanmasında veya baştan sona araştırmanın yürütülmesinde değişiklik yapmayı gerektirebilecek güvenlilik konuları da raporlanmalıdır. Örneğin:

- Klinik açıdan önemli olarak değerlendirilmiş, beklenen ciddi advers reaksiyonun görülme sıklığında artış veya niteliksel değişikliği,
- Gönüllünün klinik araştırmayı tamamlamasından sonra ortaya çıkan ve araştırmacının destekleyiciye rapor ettiği araştırma sonrası SUSAR'lar,
- Araştırmanın yürütülmesine veya araştırma ürününün geliştirilmesine bağlı gelişen ve gönüllü güvenliğini etkileme olasılığı olan yeni olaylar,
- Araştırma yöntemleri ile ilgili olabilecek ve araştırmanın yürütülmesini değiştirebilecek ciddi bir advers olay,
- Gönüllü popülasyonu için ciddi riske neden olması örneğin yaşamı tehdit eden bir hastalığın tedavisinde kullanılan araştırma ürünüde etkisizlik,

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-07	28/01/2009	01.02.2024	10	5/17

- Yeni tamamlanmış hayvan çalışmalarına ait majör güvenlilik bulgusunun olması,
- Aynı destekleyicinin başka bir ülkede de aynı araştırma ürünü ile yürüttüğü araştırmalarda, araştırmanın durdurulması ya da geçici olarak durdurulmasına neden olan tüm güvenlilik bulguları,

- Varsa, gönüllülerin güvenliği için geçerli olan bağımsız veri izleme komitesi önerileri.

5.26. Ciddi olmayan advers reaksiyonlar için hızlandırılmış rapor genellikle gerekli değildir.

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

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

5.29. Destekleyici yardımcı beşeri tıbbi ürünler ile ilişkili olarak ilgili klinik araştırmada meydana gelen SUSAR'ları, bu ürünün ülkemizde ruhsatlı olması durumunda, iyi farmakovijilans uygulamaları ilkelerine uygun olarak bildirmelidir. Bu ürünün ülkemizde ruhsatlı olmaması durumunda, ilgili mevzuata uygun olarak bildirmelidir.

5.30. SUSAR'lar plasebo ile ilgili olduklarında (örneğin bir eksipiyana bağlı reaksiyon), bu tür olguların rapor edilmesi destekleyicinin sorumluluğundadır.

5.31. Destekleyici, minimum raporlama kriterlerine ilişkin ilk bilgiyi edindikten sonra ilgili mevzuatta belirtilen süreler içinde Kurumu bilgilendirmelidir.

5.32. Destekleyici, ilk bildirimde gönüllüye ait tüm verilere (zorunlu bilgiler dışında) ulaşamamışsa, destekleyiciye tüm bilgiler ulaştığı andan itibaren 8 (sekiz) gün içinde ek bilgileri içeren izleme raporunu Kuruma iletmelidir.

5.33. Her olguda takip bilgisi izlenmeli ve rapor mümkün olduğunca hızlı olarak tamamlanmalıdır. Takip bilgisi destekleyici tarafından kendisine ulaşmasından sonra en kısa süre içerisinde ilgili etik kurula ve Kuruma iletilmelidir.

5.34. Destekleyici, güvenlilik konuları ile ilgili tüm bildirimleri ve raporları ilgili mevzuatta belirtilen süreler içinde ilgili etik kurula ve Kuruma bildirmelidir. İlave takip bilgisi de en kısa zamanda verilmelidir. Destekleyici tüm araştırmacıları konu hakkında bilgilendirmelidir.

5.35. Bir advers reaksiyon raporunun son değerlendirilmesi ile ilgili bilgi, raporlamının yapılması gereken süre içerisinde tamamlanamamış olabilir. İlgili mevzuat nedeniyle ilk raporlar aşağıda belirtilen minimum kriterler karşılanır karşılanmaz, belirtilen süreler içerisinde bildirilmelidir:

5.35.1. Şüpheli araştırma ürünü,

5.35.2. Tanımlanabilir bir gönüllü (örneğin gönüllü kod numarası),

5.35.3. Makul, şüpheli bir nedensel ilişkinin görüldüğü, ciddi ve beklenmeyen şekilde değerlendirilen advers reaksiyon,

5.35.4. Tanımlanabilir bir rapor kaynağı,

5.35.5. Varsa araştırma protokol numarası.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-07	28/01/2009	01.02.2024	10	6/17

5.36. 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 izleme raporu şeklinde rapor etmelidir. Daha sonra gönüllüye ait takipler, takip raporu olarak Kuruma sunulmalıdır.

5.37. Kuruma bildirimler elektronik başvuru sistemi üzerinden yapılır. Bu raporların bildirim ile ilgili üst yazı örneği Kurumun internet sitesinde yer almaktadır.

5.38. CIOMS-I (Council for International Organizations of Medical Sciences) formu, bildirimler için standart bir formdur.

5.39. Gönüllü riskini artıran her türlü değişiklik ve gönüllünün güvenliğini veya araştırmanın yürütülüşünü olumsuz yönde etkileyebilecek her türlü yeni durum, 15 (on beş) günü geçmeyecek şekilde mümkün olduğunca hızlı bir şekilde ilgili etik kurula ve Kuruma sunulmalıdır.

5.40. Her SUSAR raporunda (ilk rapor, izleme raporu ve takip raporu), raporun aynı (tekrarlayan) olup olmadığının anlaşılmasını sağlayacak bilgi bulunmalıdır. SUSAR'ın meydana geldiği gönüllünün kodu, gönüllüye ait Mfr kontrol numarası, SUSAR'ların sayısı ve meydana geldiği zaman ne olursa olsun aynı araştırma için tek olması esastır. Ancak değişiklik gerektiren durumlarda destekleyici üst yazıda değişikliğin gerekçesi ile birlikte ilgili etik kurula ve Kuruma bildirmelidir. Eğer çift (duplike) raporlar destekleyici tarafından fark edilirse, ilgili etik kurula ve Kuruma uygun şekilde iletilmelidir.

5.41. Destekleyici, ilgili bütün araştırmacıları gönüllülerin güvenliğini olumsuz yönde etkileyebilecek bulgularla ilgili bilgilendirmelidir.

5.42. Kör/maskelenmiş araştırmalar söz konusu olduğunda, sıralama listesi uygulanan araştırma ürünü ne olursa olsun bütün SUSAR'larla ilgili veriyi içermelidir. Böylece mümkün ve uygun olduğunda körlük korunur ve araştırmacıları araştırma ürününün kimliği konusunda bilgilendirme riski önlenmiş olur.

5.43. Bireysel olgu raporunun veya toplu verilerin incelenmesinde anlamlı bir güvenlilik konusu saptanırsa, destekleyici mümkün olduğunca hızlı bir şekilde bütün araştırmacıları bilgilendirmelidir. Araştırmanın geçici olarak durdurulması veya araştırma protokolünde güvenlilikle ilgili düzeltmeler dâhil klinik araştırmanın seyri veya geliştirme projesi üzerinde etkisi olan güvenlilik konuları da araştırmacılarına rapor edilmelidir.

6. KÖR/MASKELENMİŞ ARAŞTIRMALARDA ADVERS OLAYLARIN VEYA REAKSİYONLARIN BİLDİRİMLERİNİN DÜZENLENMESİ

6.1. Araştırmanın sonuç analizinden önce araştırmaya katılan tüm gönüllüler için körlüğün korunması genellikle istenilen bir durumdur. Ancak beklenmeyen ciddi advers reaksiyon olduğunda sadece o gönüllü için, körlük araştırmacı tarafından kaldırılmamış olsa dahi destekleyici tarafından kaldırılabilir.

6.2. Eğer mümkünse araştırma tamamlandığında veri analizi yapacak ve sonuçları değerlendirecek olan personelin körlüğü korunmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-07	28/01/2009	01.02.2024	10	7/17

6.3. Araştırmacı tarafından tek bir gönüllünün körlüğünün kırılması gönüllü güvenliği ile ilgili ise yapılabilir.

6.4. Kör/maskelenmiş bir araştırmada, advers olayın ciddiyeti, beklenen veya beklenmeyen olma durumu ve nedensellik ilişkisi araştırılan ürünün söz konusu reaksiyona neden olduğu varsayılarak değerlendirilmelidir. Eğer olay SUSAR kriterlerine uyuyorsa körleme kaldırılmalı ve aşağıdaki üç olasılıktan biri uygulanmalıdır:

6.4.1. Eğer gönüllüye uygulanan ürün, o araştırmada kullanılan araştırma ürünü ise, ilgili etik kurula ve Kuruma SUSAR olarak rapor edilmelidir.

6.4.2. Eğer gönüllüye uygulanan ürün, ülkemizde ruhsatlı araştırma ürünü ise, advers reaksiyon kısa ürün bilgisine veya kullanma talimatına göre beklenen veya beklenmeyen şekilde tekrar değerlendirilmelidir.

6.4.3. Eğer beklenmeyen advers reaksiyon ise, SUSAR olarak rapor edilmelidir.

6.5. Körleme kırılması sonrasında plaseboyla ilişkili olan SUSAR'ların raporlanması destekleyicinin sorumluluğu altındadır.

7. MORBİDİTESİ VEYA MORTALİTESİ YÜKSEK OLAN HASTALIK İLE İLGİLİ KLİNİK ARAŞTIRMALARDA ADVERS OLAYLARIN VEYA REAKSİYONLARIN BİLDİRİMLERİNİN DÜZENLENMESİ

7.1. Morbiditesi veya mortalitesi yüksek olan hastalıkla ilgili klinik araştırmalarda, etkililik sonlanım noktası veya ölüm hali advers reaksiyon olarak raporlanabilir ve körlüğün bozulması araştırmanın bütünlüğünü tehlikeye sokabilir. Bu gibi durumlarda Kuruma ve ilgili etik kurula önceden bilgi verilmesi ve Kurum ve ilgili etik kurul tarafından onaylanması koşuluyla, advers reaksiyonlar hastalıkla ilişkili sayılarak körlüğün kırılmaması kabul edilebilir. Bu tür advers reaksiyonları rapor etme yöntemleri protokolda açıkça tanımlanmalıdır.

7.2. Morbiditesi veya mortalitesi yüksek olan hastalıkla ilgili klinik araştırmalarda destekleyicilere, düzenli olarak inceleme yapmak ve sürmekte olan araştırmanın güvenilirlik verilerini incelemek, araştırmayı devam ettirip ettirmemek veya değiştirip değiştirmemek konularında tavsiyede bulunmak amacıyla bağımsız veri izleme komitesi oluşturmaları önerilmektedir.

7.3. Bağımsız veri izleme komitesinin yapısı ve işleyişi araştırma protokolünde tanımlanmış olmalıdır. Bağımsız veri izleme komitesinin görüşü ve tavsiyeleri, rapor halinde destekleyici tarafından ilgili etik kurula ve Kuruma bildirilmelidir. Ancak aynı araştırmadaki etkililik sonlanım noktası olmayan SUSAR'lar olması gerektiği şekilde rapor edilmelidir.

8. GELİŞTİRME GÜVENLİLİK GÜNCELLEME RAPORLARI

8.1. Destekleyici, advers olay veya reaksiyon raporlarına ilaveten araştırma boyunca yılda bir kere veya talep üzerine, rapor dönemi boyunca ortaya çıkacak bütün mevcut yeni güvenilirlik bilgilerini ilgili etik kurula ve Kuruma, Kurum internet sitesinde yayımlanan üst yazı örneği ile raporlamalıdır.

8.2. Destekleyicinin aynı araştırma ürünüyle birkaç araştırma yürütmesi durumunda, yıllık güvenilirlik raporu destekleyicinin gerçekleştirdiği bütün araştırmalardan ve mevcut bütün

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-07	28/01/2009	01.02.2024	10	8/17

verilerden elde edilen deneyime dayanarak araştırma ürününün güvenlilik profilinin kısa bir genel analizini içermelidir.

8.3. Bildirim döneminin başlangıcında yürürlükte olan referans güvenlilik bilgisi rapor ekinde sunulmalıdır.

8.4. Bildirim döneminin başlangıcında yürürlükte olan referans güvenlilik bilgisi, bildirim dönemi boyunca referans güvenlilik bilgisi olarak dikkate alınır.

8.5. Bildirim dönemi süresince referans güvenlilik bilgisinde anlamlı değişiklikler yapılması durumunda bunlar yıllık güvenlilik raporunda liste halinde sunulmalıdır.

8.6. Yıllık güvenlilik raporu üç bölümden oluşmalıdır:

8.6.1. Bölüm 1: İlgili araştırmada gönüllülerin güvenliği ile ilgili bir rapor,

8.6.1.1. Destekleyici, kendi görüşü ile birlikte ilgili klinik araştırmaya ilişkin kısa bir güvenlilik analizi ve fayda-risk değerlendirmesi sunmalı, araştırma ürünüyle yapılan tedavilerin güvenliliği ile ilgili ve destekleyici tarafından bilinen bütün yeni (önceden araştırmacı broşüründe veya KÜB/KT'de yer almayan) bulguları bildirmeli ve gönüllüler açısından bunların etkisini değerlendiren bir analiz sunmalıdır. Mevcutsa, bağımsız veri izleme komitesinin görüş ve önerilerini de raporuna eklemelidir.

8.6.1.2. Klinik araştırma popülasyonu için olası etkilerin analizi tamamlanmalı ve aynı zamanda mevcut bütün güvenlilik verilerini dikkate alarak araştırma ürününün güvenlilik profili ve gönüllüler üzerindeki olası etkileri de analiz edilmelidir. Analiz sırasında aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

- Tedavinin dozu ve süresi ile ilişkisi,
- Etkinin geri dönüşlü olması,
- Gönüllülerde önceden tanımlanmamış toksisite görülmesi,
- Toksisite 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 güvenlik konusu,
- Gebelik veya emzirme sırasında olumlu ve olumsuz deneyimler,
- Suistimal,
- Klinik araştırmada kullanılan tanı ve araştırma yöntemleri ile ilişkili olabilecek riskler,
- Araştırma ürününün kalitesinin yetersiz olması ile ilişkilendirilebilecek riskler.

8.6.1.3. Araştırma ürünleriyle ilgili klinik olmayan araştırmalardan elde edilen sonuçlar ve gönüllülerin güvenliğini etkileme olasılığı olan diğer deneyimler de raporda değerlendirilmelidir.

8.6.1.4. Bulunan riskleri minimuma indirmek için geçmişte alınan veya mevcut öne sürülen önlemler de detaylandırılmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-07	28/01/2009	01.02.2024	10	9/17

8.6.1.5. Protokolü, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu ve araştırmacı broşürünü değiştirmenin veya güncellemenin gerekli olup olmadığına dair ayrıntılı bir gerekçe verilmelidir. Ancak bu rapor, protokol değişikliği talebi yerine geçmez.

8.6.1.6. Klinik araştırmanın fayda-risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

8.6.2. Bölüm 2: İlgili araştırmada ortaya çıkan bütün SUSAR'lar ile ilgili bir sıralama listesi;

8.6.2.1. Yıllık rapor, araştırma sırasında rapor edilmiş bütün SUSAR raporlarına ilişkin sıralama listesini içermelidir.

8.6.2.2. Sıralama listesi anahtar bilgileri içerir. Olgulara ilişkin detayları tek tek içermesi şart değildir.

8.6.2.3. 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.

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

8.6.2.5. Her araştırma için bir liste olmalıdır ancak yardımcı beşeri tıbbi ürün veya plasebo için veya uygun ve ilgili başka nedenlerden dolayı (örneğin farklı formüller, endikasyonlar veya uygulama yollarının aynı araştırmada incelendiği durumlar) ayrı listeler sunulmalıdır.

8.6.3. Bölüm 3: İlgili araştırmada ortaya çıkan şüphelenilen ciddi advers reaksiyonların toplu özet tablosu;

8.6.3.1. 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.

8.6.3.2. 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).

8.6.3.3. Beklenmeyen advers reaksiyon terimleri tabloda açık olarak tanımlanmalıdır. Kılavuzun ekinde yer alan tablo kullanılabilir.

8.7. Yıllık raporlara ilişkin raporlama zamanı Kurumun klinik araştırmaya verdiği ilk izin tarihiyle başlar. Veri kilit noktası, ilgili araştırma ürünü ile ülkemizde yapılan klinik araştırmanın izin tarihi temel alınarak hazırlanmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-07	28/01/2009	01.02.2024	10	10/17

8.8. Bu tarihten itibaren birinci yılın sonuna kadar olan veriler geliştirme güvenilirlik güncelleme raporunda yer almalıdır. Destekleyici veri kilitleme noktasından sonra 60 (altmış) gün içinde bu raporları sunmalıdır.

8.9. 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.

8.10. İnsanlara yapılan ilk uygulama, biyoeşdeğerlik ve biyoyararlanım çalışmaları ve kısa süreli metabolizma veya farmakokinetik araştırmalarındaki güvenilirlik raporu araştırmanın tamamlanmasından sonra 90 (doksan) gün içinde bildirilir. Bu rapor asgari sıralama listesi, eğer uygunsa toplu özet tablolarını ve gönüllü güvenliliği ile ilgili bir açıklamayı içermelidir.

9. YÜRÜRLÜK

Bu Kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.

10. YÜRÜTME

Bu kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

EK-1: TANIMLAR VE KISALTMALARLA İLGİLİ AÇIKLAMALAR

İlgili Araştırmacılar: Klinik araştırmanın yürütülmesine aktif şekilde katılan araştırmacılarıdır.

Şiddetli-ciddi: Şiddetli terimi genellikle belli bir olayın yoğunluğunu (şiddetini) tanımlamak için kullanılır.

EK-2: SUSAR RAPORU VERİLERİ

1. Klinik araştırma:
 - 1.1. Klinik araştırmanın protokol numarası,
 - 1.2. Klinik araştırmanın yürütüldüğü ülke (Yurt içi/Yurt dışı)
2. Gönüllü ile ilgili ayrıntılar:
 - 2.1. Destekleyicinin gönüllü için verdiği gönüllü kodu,
 - 2.2. Gönüllü ad ve soyadının baş harfleri,
 - 2.3. Mfr kontrol numarası
 - 2.4. Cinsiyet,
 - 2.5. Yaş ve doğum tarihi,
 - 2.6. Kilo,
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.),
 - 3.7. Uygulama yolu,
 - 3.8. Başlangıç tarihi ve saati,
 - 3.9. Bitiş tarihi, saati ve tedavi süresi,
 - 3.10. Körlüğün bozulması: evet/hayır/geçerli değil şeklinde belirtilmelidir. Cevap evet ise bunun sonuçları belirtilmelidir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-07	28/01/2009	01.02.2024	10	11/17

4. Diğer tedaviler:
 - 4.1. Birlikte uygulanan tıbbi ürünler (reçete ile satılmayan ürünler dâhil), tıbbi olmayan ürünler için üçüncü maddede belirtilen bilgilere yer verilmelidir.
5. Nedensellik değerlendirmesi:
 - 5.1. Araştırmacının nedensellik değerlendirmesi,
 - 5.2. Destekleyicinin nedensellik değerlendirmesi,
 - 5.3. Takip bildirimlerinde nedenselliğin değişip değişmediğinin bilgisi,
 - 5.4. Açıklamalar yer almalıdır.
6. Şüpheli advers reaksiyonların ayrıntıları:
 - 6.1. Vücut bölgesi ve ciddiyeti dâhil reaksiyonun tam tanımı ve aynı zamanda reaksiyonu ciddi ve beklenmedik olarak değerlendirilmesi 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 süresi,
 - 6.4. Reaksiyonun bitiş tarihi ve süresi,
 - 6.5. İlacın kesilme ve uygunsa yeniden verilme bilgisi,
 - 6.6. Advers reaksiyonun görüldüğü ortam (hastane, poliklinik, ev gibi),
 - 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 ise ölüm nedeni ve bu sonuçların 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 sunulmalıdır. Örneğin, alerji, ilaç veya alkol bağımlılığı dâhil tıbbi öykü, aile öyküsü gibi bilgilerin yer aldığı gönüllü özgeçmişi, özel araştırmalardan elde edilen bulgular vb. Ancak, gereksiz bilgi yükünden kaçınılmalıdır.
7. Advers olay veya şüpheli advers reaksiyonu rapor eden kişi ile ilgili bilgiler:
 - 7.1. Adı soyadı,
 - 7.2. Adresi,
 - 7.3. Telefon numarası,
 - 7.4. Mesleği (uzmanlık alanı) yer almalıdır.
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 kopyası eklenmelidir),
 - 8.3. Destekleyici tarafından ilk alınan raporun tarihi,
 - 8.4. Reaksiyonun meydana geldiği ülke,
 - 8.5. Yetkililere verilen raporun türü: İlk bildirim, izleme raporu, takip raporu,
 - 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. Mfr kontrol numarası (olgu için destekleyicinin/imalatçının verdiği kimlik numarası. Bu numara aynı olgu ile ilgili başlangıç ve takip raporlarında aynı olmak zorundadır) yer almalıdır.

EK-3: SIRALAMA LİSTESİ İÇERİĞİ

Sıralama listesi her olgu için aşağıdaki bilgileri içermelidir:

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-07	28/01/2009	01.02.2024	10	12/17

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 meydana geldiği 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 (iyileşme, sekel, ölüm vb.),
11. Açıklamalar,
12. Körleme/maskelemenin olmadığı SUSAR'lar söz konusu olduğunda körleme/maskeleme olmamasına dair sonuçların raporun kapsadığı dönemin başında geçerli olan referans belgeye göre değerlendirilmesi.

EK-4: TOPLU ÖZET TABLO ÖRNEĞİ

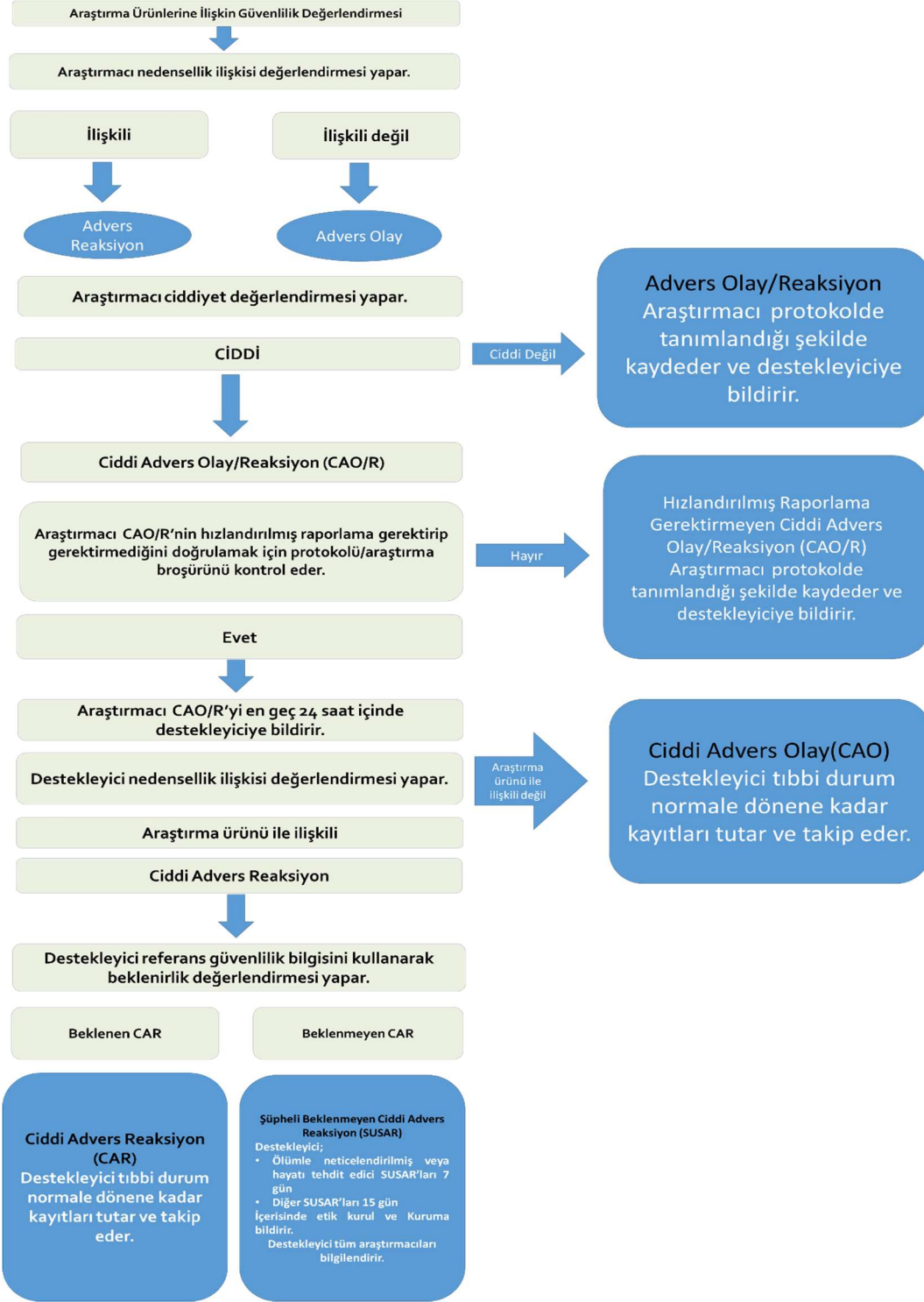
Vücut sistemi/ADR terimi	Verum	Plasebo	Körleştirilmiş
Santral Sinir Sistemi			
Halüsinasyonlar*	2**	2	0
Konfüzyon*	1	1	0
Alt toplam	3	3	0
Kardiyovasküler Sistem			
Alt toplam			

* Bir SUSAR örneğini gösterir.

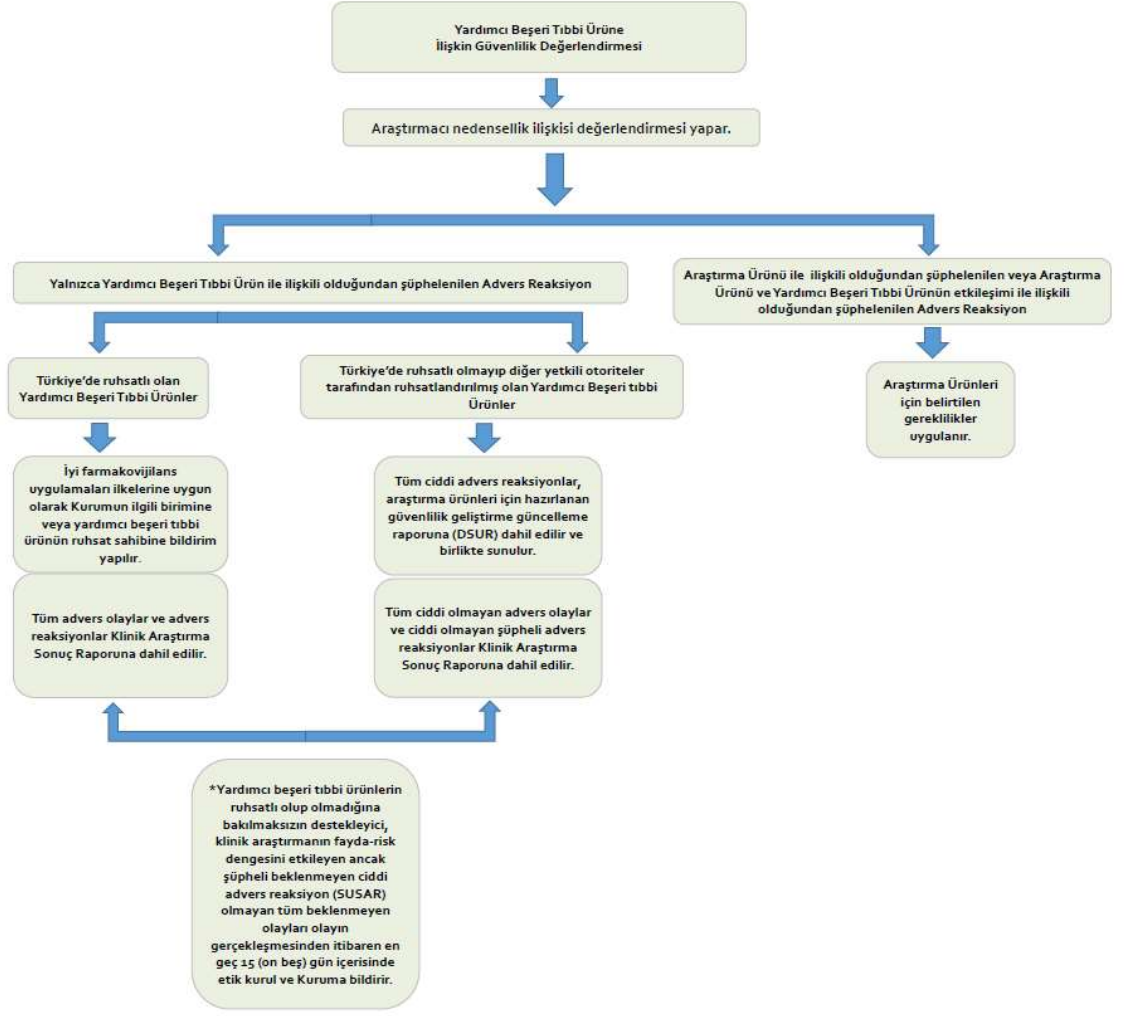
**Terimlere (bulgular, semptomlar ve tanılar) göre raporların sayısını göstermektedir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-07	28/01/2009	01.02.2024	10	13/17

EK-5: GÜVENLİLİK BİLDİRİM AKIŞ ŞEMASI



Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-07	28/01/2009	01.02.2024	10	14/17



Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-07	28/01/2009	01.02.2024	10	15/17

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
00	28.01.2009	Kalite yönetim sistemi kurulmadan önce güncelleme yapılmıştır.
01	20.04.2009	Kalite yönetim sistemi kurulmadan önce güncelleme yapılmıştır.
02	22.10.2009	Kalite yönetim sistemi kurulmadan önce güncelleme yapılmıştır.
03	16.03.2010	Kalite yönetim sistemi kurulmadan önce güncelleme yapılmıştır.
04	24.12.2010	Kalite yönetim sistemi kurulmadan önce güncelleme yapılmıştır.
05	05.09.2011	Kalite yönetim sistemi kurulmadan önce güncelleme yapılmıştır.
06	19.04.2013	Kalite yönetim sistemi kurulmadan önce güncelleme yapılmıştır.
07	10.05.2013	Kalite yönetim sistemi kurulmadan önce güncelleme yapılmıştır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-07	28/01/2009	01.02.2024	10	16/17

08	06.08.2014	Kalite yönetim sistemi kurulmadan önce güncelleme yapılmıştır.
09	13.11.2015	Kalite yönetim sistemi kurulmadan önce güncelleme yapılmıştır.
10	01.02.2024	Yönetmelik değişikliği nedeniyle güncelleme yapılmıştır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-07	28/01/2009	01.02.2024	10	17/17