



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

KLİNİK ARAŞTIRMALARDA GELİŞTİRME GÜVENLİLİK GÜNCELLEME RAPORUNA İLİŞKİN KILAVUZ

KAD-KLVZ-08

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	03.11.2015
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	01.02.2024

1. AMAÇ

Bu kılavuz, ülkemizde yürütülen klinik araştırmalara ait araştırma ürünü ile ilgili raporlama süresi esnasında toplanan ilgili güvenilirlik bilgilerinin kapsamlı inceleme ve değerlendirmesinin sunulması hakkındadır.

2. KAPSAM

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

3. TANIMLAR

Aşağıdaki tanımlara ek olarak İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzundaki ve ilgili mevzuattaki tanımlar geçerlidir.

3.1. Tanımlanmış risk: Söz konusu araştırma ürünü ile ilişkisine yönelik yeterli kanıtın bulunduğu istenmeyen bir olaydır. Belirlenmiş riskler aşağıdakilerle sınırlı olmamakla birlikte,

- Klinik dışı araştırmalarda kanıtlanmış ve klinik verilerle doğrulanmış bir advers reaksiyonu,
- Söz konusu parametre açasından karşılaştırma ürününe veya plaseboya kıyasla var olan farkın büyüklüğünün bir nedensellik ilişkisi düşündürdüğü, iyi tasarlanmış klinik araştırmalar veya epidemiyolojik çalışmalarda gözlemlenen bir advers reaksiyon,
- Nedenselliğin geçici bir ilişki veya biyolojik olabilirlikle güçlü bir şekilde desteklendiği iyi belgelenmiş bir dizi spontan raporda ortaya koyulan bir advers reaksiyon (örneğin anafilaktik reaksiyonlar veya uygulama yeri reaksiyonları) durumlarını içerebilir.

3.2. Klinik geliştirme programı: Endikasyon veya formülasyondan bağımsız olarak aynı araştırma ürünü ile gerçekleştirilen tüm klinik araştırmaları kapsamaktadır.

3.3. Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu ifade etmektedir.

3.4. Önemli tanımlanmış risk veya önemli potansiyel risk: Araştırma ürününün fayda-risk dengesini etkileyebilecek veya toplum sağlığı için çeşitli sonuçlar doğurabilecek belirlenmiş veya potansiyel risktir.

3.5. Öngörülen etkililik veya fayda: Araştırma ürünü için henüz kanıtlanmamış olan, ancak bulunduğu sınıfa ilişkin bilgilere veya geçmiş klinik araştırmalar veya klinik dışı çalışmalardan elde edilen verilere dayalı olarak öngörülen etkililik veya faydadır.

3.6. Özel ilgi gerektiren advers olay: Özel ilgi gerektiren ciddi veya ciddi olmayan advers olay, sürekli takip edilmesi gereken ve araştırmacı tarafından destekleyiciye hızlı bildirim için uygun olabileceği, destekleyicinin ürünü veya programına özgü bilimsel ve tıbbi kaygılardan biridir. Böyle bir olay karakterize edilip anlaşılabilmesi için daha fazla inceleme yapılmasını gerektirebilir. Olayın niteliğine bağlı olarak, destekleyici tarafından Kuruma ve ilgili etik kurula hızlandırılmış bildirimde bulunulması gerekebilir.

3.7. Potansiyel risk: Araştırma ürünü ile nedensellik ilişkisi şüphesi olan ancak bu ilişkinin doğrulanmadığı istenmeyen bir olaydır. Potansiyel riskler aşağıdakilerle sınırlı olmamakla birlikte,

- Klinik araştırmalarda gözlenmemiş veya giderilmemiş klinik dışı güvenilirlik kaygıları,

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-08	03.11.2015	01.02.2024	01	2/18

- Söz konusu parametre açısından karşılaştırma grubuna (plasebo, etkin madde ya da maruziyet uygulanmamış grup) kıyasla var olan farkın büyüklüğünün bir şüphe yarattığı ancak bir nedensellik ilişkisi düşündürecek kadar büyük olmadığı advers olaylar,
- Spontan advers reaksiyon bildirim sisteminden kaynaklanan bir sinyal,
- Aynı sınıfa ait diğer ürünlerle ilişkili olduğu bilinen veya araştırma ürününün özelliklerine dayalı olarak meydana gelmesi beklenen bir olay durumlarını içerebilir.

3.8. Sinyal: Tedaviyle nedensellik ilişkisi bilinmeyen ancak daha detaylı incelenmeye ve gözetimin sürdürülmesine değer olduğu kabul edilen bir olay hakkındaki raporlardır.

3.9. Uluslararası geliştirme doğum tarihi: Herhangi bir ülkede klinik araştırma gerçekleştirmek için alınan ilk onayın veya iznin tarihidir.

3.10. Uluslararası ruhsat tarihi: Herhangi bir ülkede bir tıbbi ürünle ilgili ilk ruhsatın, ruhsat sahibine verildiği tarihi ifade eder.

3.11. Veri kilitleme noktası: Geliştirme Güvenlilik Güncelleme Raporu (DSUR)'na dâhil edilecek olan veriler için veri kesme tarihi olarak belirlenmiş tarih (ay ve gün) uluslararası geliştirme doğum tarihine dayalıdır.

4. SORUMLULUKLAR

4.1. Destekleyici, advers olay veya reaksiyon raporlarına ilaveten klinik araştırma boyunca yılda bir kere veya talep üzerine, rapor dönemi boyunca ortaya çıkan bütün güvenlilik bilgilerini ilgili etik kurula ve Kuruma, DSUR halinde vermelidir. Bu raporların bildirim Kurumun resmi internet sitesinde yer alan formata göre yapılmalıdır.

4.2. DSUR açık, anlaşılır ve uygun formatta olmalı ve destekleyicilerin araştırma ürününün gelişmekte olan güvenlilik profilini yeterince izlediği ve değerlendirdiği yönünde güvence verecek bilgi içermelidir. Raporlama süresi sırasında ortaya çıkan tüm güvenlilik sorunları DSUR metni içinde ele alınmalıdır.

4.3. Araştırma ürününün güvenlik profilinin sunumunu ve kapsamlı bir analizini destekleyebilmek için, destekleyicinin tüm dozları, tüm endikasyonları ve uygun olduğunda, araştırma ürününün kullanıldığı tüm hasta popülasyonlarıyla ilgili verilerle birlikte tek DSUR hazırlanmalıdır. Bu mümkün değilse DSUR'nin giriş bölümünde bir açıklama yapılmalıdır.

4.4. DSUR'ye ilişkin raporlama zamanı Kurumun klinik araştırmaya verdiği ilk iznin tarihiyle başlar ve araştırmanın tüm ülkelerde tamamlanması ile sona erdirilir. Araştırmanın tüm ülkelerde tamamlanması araştırmada yer alan tüm merkezlerin kapatılması olarak tanımlanabilir.

4.5. Destekleyici veri kilitleme noktasından sonra 60 (altmış) gün içinde geliştirme güvenlilik güncelleme raporlarını sunmalıdır.

4.6. Klinik araştırma veya ilaç geliştirme programına birden fazla destekleyici dâhil olduğunda, bir tek DSUR sunulabilir. Bunlara, destekleyicinin bir veya daha fazla ortak ile resmi bir ortak geliştirme veya lisans ilişkisi içerisinde olduğu veya klinik araştırma, ilaç geliştirme programının kamu veya özel kurumlarla, iş ortaklarıyla veya diğer taraflarla işbirliğini içerdiği durumlar dâhildir. Bir tek DSUR sunulmadığında, birden fazla destekleyici, aynı araştırma ürünü için ayrı DSUR'ler hazırlamaya karar verebilir. Bu durum, farklı endikasyonlar,

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-08	03.11.2015	01.02.2024	01	3/18

uygulama yolu veya formülasyonlar, farklı taraflar tarafından araştırıldığında meydana gelebilir. Bu durumda, ayrı DSUR'lerin gerekçesi her bir raporda temin edilmelidir.

4.7. Sabit kombinasyonlu ürünü (tek dozaj şeklinde sabit dozdaki en az iki etkin maddeden oluşan bir ürün) içeren klinik araştırmalar için bir tek DSUR hazırlanabilir. Destekleyici ayrıca, sabit kombinasyonlu ürünün ayrı ayrı bileşenleriyle klinik araştırmalar da yürütüyorsa, her bir bileşen için ayrı DSUR'lerin sunulması gerekir.

4.8. Çoklu ilaç tedavisini, yani sabit olmayan ilaçların kombinasyonlarını içeren araştırmalar için, destekleyici aşağıdakilerden birini hazırlayabilir:

- Araştırma ürünü (A) + ruhsatlı ilaçlar (X, Y, Z) için (A+X+Y+Z)'ye odaklı bir tek DSUR veya çoklu ilaç tedavisi verilerini de içeren (A)'ya odaklı bir tek DSUR,
- İki araştırma ürünü (A) + (B) için (A+B)'ye odaklı bir tek DSUR ya da çoklu ilaç tedavisi verilerini de içeren (A) ve (B)'ye odaklı iki ayrı DSUR,
- Araştırma ürünü kombinasyonu (X, Y, Z) olarak iki veya daha fazla ruhsatlı ilaç için çoklu ilaç tedavisine (X+Y+Z) odaklanan tek bir DSUR.

4.9. Destekleyici, DSUR'nin hazırlanmasını bir üçüncü tarafa yazılı sözleşme ile devredebilir.

4.10. Destekleyicinin, spesifik bölümlere dahil edilecek üretim konuları, klinik dışı veriler ve pazarlama durumu gibi bilgilere erişime sahip olmadığı durumlarda bu DSUR'de belirtilmelidir.

4.11. Raporlama döneminin başlangıcında yürürlükte olan araştırmacı broşürü, raporlama dönemi boyunca alınan bilgilerin, araştırma ürününün güvenlik profiline dair önceki bilgilerle tutarlı kalıp kalmadığını belirlemek üzere, referans güvenilirlik bilgileri işlevi görmelidir.

4.12. Destekleyici aynı araştırma ürünüyle birkaç klinik araştırma yürütüyor olsa bile, bütün bu araştırmalarla ilgili gerekli bilgiyi kapsayan güvenilirlik raporlarını her araştırma için sunmalıdır.

4.13. DSUR kılavuzun ekinde yer alan formata uygun şekilde hazırlanmalı ve sunulmalıdır.

4.14. Kılavuz ekinde tanımlanan format dâhilindeki tüm bölümlerin tamamlanması, bilgi bulunmadığında, bu durumun belirtilmesi gerekir.

EK-1: GELİŞTİRME GÜVENLİLİK GÜNCELLEME RAPORU (DSUR) FORMATI

İçerik

Başlık Sayfası

DSUR başlık sayfası, aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- DSUR numarası (raporlar sırayla numaralandırılmalıdır)
- Araştırma ürünleri,
- Raporlama dönemi,
- Rapor tarihi,
- Destekleyici adları ve adresleri,
- DSUR'de yer alan bilgilerin gizliliği ifadesi,

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-08	03.11.2015	01.02.2024	01	4/18

- Geçerli ise, DSUR'nin açık bilgiler içerdiğine dair bir uyarı ifadesi.

İdari Özet

Bu bölümde, raporda yer alan önemli bilgilerin kısa bir özeti temin edilmelidir. Aşağıdaki bilgiler idari özetde yer almalıdır:

- Giriş: rapor numarası ve raporlama dönemi,
- Araştırma ürünleri: eylem modları, terapötik sınıflar, endikasyonlar, dozlar, uygulama yolları, formülasyonlar,
- Klinik araştırma gönüllülerinin tahmini kümülatif maruziyeti,
- Ruhsat onayları (evet/hayır) (evet ise, ülke sayısı),
- Genel güvenilirlik değerlendirmesinin özeti,
- Önemli risklerin özeti,
- Araştırmacı broşüründeki önemli değişiklikleri içeren güvenilirlik nedeniyle alınan önlemler,
- Sonuçlar

İçindekiler tablosu

1. Giriş

Bu bölümde aşağıdakiler yer almalıdır:

- Uluslararası geliştirme doğum tarihi veya uluslararası ruhsat tarihi,
- Raporlama dönemi ve raporun sıra numarası,
- Araştırma ürününe ait bilgiler (etki mekanizması, terapötik sınıf, uygulama yolu gibi),
- Endikasyonun ve çalışılan popülasyonun kısa bir tanımı,
- Raporda yer verilen klinik araştırmaların kapsamının kısa bir özeti,
- DSUR'de yer almayan bilgilere ait kısa bir tanım ve açıklama,
- Eğer geçerliyse, araştırma ürünü için birden çok DSUR'nin sunulmasına yönelik gerekçe.

2. Dünyadaki pazarlama onayı durumu

Bu bölümde ilk onay tarihi, endikasyon, onaylanan doz ve eğer geçerliyse nerede onaylandığını içeren kısa bir genel açıklama verilmelidir.

3. Güvenlilik nedeniyle raporlama süresinde alınan önlemler

Bu bölüm, spesifik klinik araştırmaların yürütülmesi üzerinde veya genel klinik geliştirme programı üzerinde etkisi olan destekleyici, sağlık otoriteleri, veri izleme komiteleri veya etik kurullar tarafından raporlama dönemi sırasında güvenilirlikle ilgili alınan aksiyonları içermelidir. Her bir önlemin nedenleri belirtilmelidir. Önceki önlemlere yönelik ilgili güncellemeler de bu bölümde özetlenmelidir.

Araştırmacı broşüründe yapılan değişiklikler “Referans Güvenlilik Bilgisinde Yapılan Değişiklikler” bölümünde ayrı olarak tartışılmalıdır.

Güvenlilik nedeniyle alınan önemli önlemlerin örnekleri aşağıdakileri içermektedir:

Araştırma ürünleriyle ilgili önlemler:

- Etik nedenlerle veya güvenilirlik nedenleriyle klinik araştırmaya onay veya izin verilmesinin reddedilmesi,

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-08	03.11.2015	01.02.2024	01	5/18

- Güvenlilik bulguları sebebiyle veya etkililik olmaması nedeniyle, klinik araştırmanın geçici veya tamamen durdurulması veya devam eden bir klinik araştırmanın erken sonlandırılması,
- Araştırma ürününün veya karşılaştırma ürününün geri çekilmesi,
- Satış izni başvurusunun gönüllü olarak geri çekilmesi de dâhil olmak üzere, test edilmiş bir endikasyon için satış izni elde edememe,
- Güvenlilik veya etkililikle ilgili hususlar nedeniyle yapılan protokol değişiklikleri,
- Araştırma popülasyonu veya endikasyonlarda kısıtlamalar,
- Güvenlilik konularıyla ilişkili olarak bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda yapılan değişiklikler,
- Formül değişiklikleri,
- Ruhsatlandırma kurumları tarafından güvenlilikle ilgili özel raporlama koşullarının eklenmesi,
- Araştırmacılar veya diğer sağlık çalışanlarıyla iletişim kurulması,
- Güvenlilik konularını ele alacak yeni araştırmalar için yapılan planlar.

Pazarlanan ilaçlarla ilgili önlemler:

- Satış izni için yenileme alamama,
- Satış izninin geri çekilmesi veya geçici olarak durdurulması,
- Dağıtımla ilgili önemli kısıtlamalar veya diğer risk azaltma önlemlerinin gündeme getirilmesi,
- Araştırma ürününün kullanımı veya tedavi edilen popülasyonla ilgili kısıtlamalar dâhil olmak üzere, geliştirme programını etkileyebilecek etiketleme dokümanlarında yapılan güvenlilikle ilgili anlamlı değişiklikler,
- Sağlık çalışanlarıyla kurulan iletişimler,
- Ruhsatlandırma kurumları tarafından şart koşulan yeni pazarlama sonrası araştırma gereklilikleri.

Bu bölümde ayrıca mevcut veya gelecekte yapılacak geliştirme ile ilgili spesifik bir sınırlama getiren sağlık otoritesinin talepleri de özetlenmelidir (örneğin, uzun süreli bir klinik araştırma başlatılmadan önce uzun süreli hayvan çalışmaları yürütme, değerlendirilecek maksimum dozun spesifikasyonu, çocuklarda araştırmalar başlatılmadan önce spesifik güvenlilik verileri sunma talepleri). Eğer geçerliyse güncellemeler dâhil olmak üzere, sağlık otoritesinden gelen bu tür taleplerin toplu bir listesi de sunulmalıdır. Bu liste tablo halinde, ek olarak veya bu bölüm içerisinde sunulabilir.

4. Referans güvenlilik bilgilerinde yapılan değişiklikler

Bu bölümde, raporlama dönemi içerisinde araştırmacı broşürü veya diğer referans güvenlilik bilgilerinde yapılan güvenlilikle ilgili anlamlı değişiklikler listelenmelidir. Bu tür değişiklikler arasında, araştırmaya dahil edilmeme kriterleri, kontrendikasyonlar, uyarılar, önlemler, ciddi advers reaksiyonlar, özel öneme sahip advers olaylar, etkileşimler ve klinik dışı çalışmalardan elde edilen önemli bulgulara ilişkin bilgiler yer alabilir. Bu değişikliklerle ilgili spesifik bilgiler DSUR'nin uygun bölümünde verilmelidir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-08	03.11.2015	01.02.2024	01	6/18

5. Raporlama dönemi sırasında devam eden veya tamamlanan klinik araştırmaların envanteri

Bu bölüm, raporlama döneminde destekleyici tarafından devam eden ve tamamlanan klinik araştırmaların, detaylı bilgilerin ek halinde bir tabloda sunulduğu kısa bir genel özetini vermelidir. Endikasyon, formül ve eğer uygunsuz araştırma popülasyonu için ayrı tablolar verilebilir. Buna ek olarak, raporlama döneminde araştırma ürününün diğer terapötik kullanımı için benzer bilgiler verilir. Tablolarda her bir klinik araştırma için aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Araştırma kimlik bilgisi (protokol numarası veya diğer bir tanımlayıcı bilgi gibi),
- Araştırmanın fazı,
- Araştırmanın durumu (devam ediyor, tamamlandı gibi),
- Araştırmanın yürütüldüğü merkezler,
- Varsa, kısaltılmış araştırma başlığı,
- Araştırmanın tasarımı (kontrollü, randomize, açık etiketli gibi),
- Araştırma ürünü ve karşılaştırma ürününün dozu ve rejimi,
- Uygun görüldüğü şekilde, araştırma popülasyonu (yaş, cinsiyet, endikasyon(lar), spesifik hasta grupları, örneğin böbrek fonksiyonu bozukluğu olan araştırma gönüllüleri veya tedaviye direnç gösteren araştırma gönüllüleri),
- Klinik araştırmanın başlama tarihi,
- Araştırmaya dâhil edilmesi planlanan tüm merkezlerdeki toplam gönüllü sayısı,
- Her bir tedavi kolu için, mümkün olan durumlarda, araştırma ürününe maruz kalan gönüllülerin tahmini kümülatif sayıları (devam eden veya tamamlanmış araştırmalar için gerçek katılımcı sayıları veya kör araştırmalar için randomizasyon planına göre elde edilen tahmini sayılar verilmelidir).

6. Tahmini kümülatif maruziyet

DSUR'de kümülatif maruziyet ile ilgili bilgi verilmelidir. Kümülatif gönüllü maruziyetine ait tahmini bir rakam, ciddi advers olayların kümülatif özet tablolarının hazırlanmasında ve genel güvenilirlik değerlendirmesinde faydalı olabilir. Gönüllü kaydının hızlı yapılması, körlüğün kaldırılmadığı devam eden araştırmaların sayısı gibi bazı faktörler nedeniyle klinik araştırma maruziyetinin tahmininin doğruluğu sınırlı olabilir.

En uygun veri sunumu yönteminde bazı faktörler esas alınmalıdır. DSUR için tahmini maruziyetin hazırlanmasında aşağıdaki genel hususlar dikkate alınmalıdır:

- Veriler tablo formatında sunulmalıdır.
- Doz, uygulama şekli veya hasta popülasyonu gibi faktörler açısından araştırmalar arasında önemli farklılıklar olduğuunda, bu farklar tablolar halinde belirtilebilir veya ayrı tablolar hazırlanabilir.
- Ciddi advers olayların özet tabloları endikasyonlara göre sunuluyorsa, maruziyet verileri de, mevcut olduğuunda, endikasyona göre sunulmalıdır.
- Araştırma ürününe veya karşılaştırma ürününe randomize edilen gönüllüler arasında maruziyet süreleri açısından önemli farklar, ya da klinik araştırmalar arasında maruziyet

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-08	03.11.2015	01.02.2024	01	7/18

süresi açısından farklılıklar olduğunda, maruziyet verilerini gönüllü-zaman olarak (gönüllü-gün, -ay veya -yıl) ifade etmek faydalı olabilir.

- Sağlıklı gönüllülerde araştırma ürününe maruziyet, özellikle gönüllüler sadece tek bir doza maruz kaldıklarında, genel güvenlilik profiliyle daha az ilgili olabilir. Bu tür veriler, uygun olan yerlerde, açıklamayla birlikte ayrı olarak sunulabilir.
- Klinik araştırma altında olan pazarlanan ürünler için (ilacın birkaç yıldır pazarlanmakta olduğu veya pek çok endikasyona sahip olduğu durumlar gibi), kesin kümülatif klinik araştırma maruziyet verileri elde etmek uygun veya faydalı olmayabilir. Bu koşullarda destekleyici bir açıklama sunmalıdır.

6.1. Geliştirme programındaki kümülatif gönüllü maruziyeti

Bu bölümde tablo formatında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır.

- Devam eden ve tamamlanan klinik araştırmalardan alınan kümülatif gönüllü sayısı, [uluslararası geliştirme doğum tarihinden itibaren araştırma ürününe, plaseboya veya aktif karşılaştırma ürününe maruz kalan gönüllü sayısı (tedavi ataması körleştirildiğinde, gönüllü sayısı randomizasyon planı esas alınarak tahmin edilebilir)],
- Devam eden ve tamamlanan klinik araştırmalarda araştırma ürününe maruz kalan gönüllülerin, veriler elverişli olduğunda, geliştirme programı için yaş aralığı, cinsiyet ve ırk grubuna göre gruplandırılmış kümülatif sayısı,
- Araştırma özel bir öneme sahipse (örneğin, pivot Faz III araştırmasıysa), tek bir araştırma için demografik özellikler,
- Spesifik yaş kategorizasyonu, gönüllü popülasyonuna veya endikasyona bağlı olabilir.

Bu bölüm aynı zamanda, destekleyicinin gönüllü maruziyetini tahmin etmek için kullanılan yöntemi seçme gerekçesini ve yukarıdaki noktalar esas alınarak söz konusu yöntemin sınırlamalarını da içermelidir.

6.2. Pazarlama deneyiminden elde edilen hasta maruziyeti

Eğer araştırma ürünü destekleyici tarafından pazarlanıyorsa, pazarlanan bölgede kümülatif hasta maruziyetinin tahmini rakamı ve bu tahmini rakamı belirlemede kullanılan yöntemlerin bir açıklaması DSUR'de yer almalıdır.

7. Sıralı listeler ve özet tablolarındaki veriler

DSUR'de önemli klinik güvenlilik bilgileri sunulmalıdır:

- DSUR'de ele alınan süre boyunca destekleyiciye rapor edilen ciddi advers reaksiyonların aralıklı sıralı listeleri,
- Uluslararası geliştirme doğum tarihinden itibaren destekleyiciye rapor edilmiş olan ciddi advers olayların kümülatif özet tabloları.

Bireysel nadir advers reaksiyonlarının değerlendirilmesi ve hızlandırılmış bildirimle ilişkin kararların alınması için nedensellik değerlendirmesi genelde faydalı olsa da, oranlara ait grup karşılaştırmaları mümkün olduğunda, birleştirilmiş verilerin analizinde bireysel vaka nedensellik değerlendirmesinden daha az değere sahiptir. Bu nedenle, DSUR'deki özet

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-08	03.11.2015	01.02.2024	01	8/18

tablolarında araştırma ürünü ve karşılaştırma ürünleri için sadece ciddi advers reaksiyonlar değil bütün ciddi advers olaylar yer almalıdır.

Sıralı listeler ve tablolar, körleştirilmiş ve körlüğü kaldırılmış klinik araştırma verilerini içermelidir. Körlüğü kaldırılmış veriler, tamamlanmış araştırmalardan ve eğer geçerliyse, güvenilirlik nedenleriyle (örneğin, hızlandırılmış raporlama) körlüğü kaldırılmış bireysel vakalardan elde edilebilir. Destekleyiciler, DSUR'yi hazırlamaya yönelik spesifik amaç için verilerin körlüğünü kaldırmamalıdır. Anlaşılmasını hızlandırmak için faydalı olacaksa, destekleyicinin takdirine bağlı olarak, spesifik verileri göstermek için grafik ve görüntüler kullanılabilir.

Advers olay veya reaksiyon terimlerini kodlamak için Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kullanılıyorsa, tercih edilen terim seviyesi sıralı listelerde ve özet tablolarında sunulmalıdır. Genelde, ciddi advers olay tabloları sadece vakayı ciddi olarak tanımlamakta kullanılan terimleri içermeli, ciddi olmayan olayları içermemelidir.

Belli bazı advers olaylar sıralı listelere ve özet tablolarına dâhil edilmeyebilir, ancak dâhil edilmeyen bu olaylar raporda açıklanmalıdır. Örneğin, protokolde özel toplamadan ve güvenilirlik veri tabanına girişten muaf olarak tanımlanan advers olaylar ve etkililik sonlanım noktalarının bir parçası olan advers olaylar dâhil edilmeyebilir (konjestif kalp yetmezliği için yürütülen ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin birincil sonlanım noktası olduğu bir araştırmada bildirilen ölümler, kanser araştırmalarında hastalığın ilerlemesi gibi).

7.1. Referans bilgisi

DSUR'nin bu bölümünde, kodlamada kullanılan sözlüğün versiyonu belirtilmelidir. Eğer geçerliyse, yerel mevzuatın gerektirdiği yerlerde, tablolarda beklenirliğin belirlenmesi için referans güvenilirlik bilgisi olarak kullanılan doküman ve versiyon da belirtilmelidir.

7.2. Raporlama dönemi sırasındaki ciddi advers reaksiyonların sıralı listeleri

DSUR'nin bu bölümünde, sıralı listelere dâhil edilen vaka raporlarının nasıl seçildiği özetlenmelidir. Bu bölüm, ciddi advers reaksiyonların esas alındığı analizlerin veya sonuçların sunulmasına hizmet etmemelidir. Sıralı listeler bir ekte verilmelidir.

Sıralı listeler, raporlama döneminde destekleyicinin klinik araştırmalarda rapor edilen bütün ciddi advers reaksiyonlar (körleştirilmiş ve körlüğü kaldırılmış) ile ilgili anahtar bilgileri vermelidir.

Veriler araştırmaya göre, sonrasında sistem organ sınıfına göre düzenlenmelidir.

Mümkün olduğunda sıra listeleri, vaka için kaç adet ciddi advers reaksiyon bildirildiğine bakılmaksızın her gönüllüyü bir defa içermelidir. Birden fazla reaksiyon varsa, hepsinden söz edilmelidir ancak vaka destekleyicinin değerlendirdiği en ciddi advers reaksiyon (belirti, bulgu veya tanı) başlığı altında sıralanmalıdır. Aynı gönüllünün farklı zamanlarda farklı ciddi advers reaksiyonlar yaşaması olasıdır. Böyle durumlarda, ciddi advers reaksiyonlar ayrı ayrı sıralanabilir ve tek bir gönüllü bir sıralama listesine birden fazla kez dâhil edilebilir.

Sıralama listesine aşağıdaki bilgiler dâhil edilmelidir:

- Araştırma kodu,
- Gönüllü kodu,
- Destekleyicinin advers reaksiyon vaka referans numarası (Mfr Kontrol No),

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-08	03.11.2015	01.02.2024	01	9/18

- Vakamın gerçekleştiği ülke,
- Gönüllünün yaşı ve cinsiyeti,
- Tedavi grubu (körlük kaldırılmamışsa “kör” olarak tanımlanır),
- Araştırma ürününün dozu ve doz aralığı (ve gerekli ise dozaj formu ve uygulama yolu),
- En ciddi advers reaksiyonun tarihi veya en ciddi advers reaksiyona kadar geçen süre,
- Tedavi tarihleri veya tahmin edilen en iyi tedavi süresi,
- Ciddi advers reaksiyonlar (MedDRA kullanıldığında, tercih edilen terim sunulmalıdır),
- Sonuç [(reaksiyonların gönüllü açısından sonuçlarını (iyileşme, düzelme, sekel, ölümcül, bilinmiyor gibi) göstermelidir (birden fazla reaksiyonun farklı sonuçlarının en kötüsü kullanılarak)],
- Destekleyici yorumları (destekleyici bildirim yapanla farklı düşüncede ise nedensellik, reaksiyonda doğrudan veya etkileşimle rol oynamasından şüphe edilen eş zamanlı kullanılan ilaçlar, şüpheli ilaçlarla tedavi edilen endikasyon gibi).

7.3. Ciddi advers olayların kümülatif özet tabloları

Bu bölüm, destekleyicinin klinik araştırmalarında uluslararası geliştirme doğum tarihinden güncel DSUR'nin veri kilit noktasına kadar bildirilen ciddi advers etkilerin kümülatif özet tablosunu gösteren bir eke atıfta bulunmalıdır. Destekleyici herhangi bir veri eksikliğini açıklamalıdır. Tablolar, hem araştırma ürünü hem de programda kullanılan karşılaştırma grupları için sistem/organ grubuna göre hazırlanmalıdır. Veriler, programla bütünleştirilebilir. Alternatif olarak, uygun ve uygulanabilir olduğunda, ciddi advers etkilerin tabloları protokol, endikasyon, uygulama yolu ve diğer değişkenlere göre sunulabilir. Bu bölüm ciddi advers etkilere dayalı analiz ve sonuçları içermemelidir.

8. Raporlama dönemi sırasında klinik araştırmalardan elde edilen önemli bulgular

Bu bölümdeki bilgiler uygun olduğunda endikasyona göre sunulabilir ve uygun olduğunda aşağıdaki konuları ele almalıdır.

8.1. Tamamlanan klinik araştırmalar

DSUR'nin bu bölümü, raporlama dönemi sırasında tamamlanan klinik araştırmalardan elde edilen, yeni ortaya çıkan klinik olarak önemli etkililik ve güvenlilik bulgularının kısa bir özetini içermelidir. Bu bilgiler özet olarak da sunulabilir. Daha önce tanımlanmış olan güvenlilik konularını destekleyen veya aksini içeren bilgileri ve yeni güvenlilik sinyallerinin bulgularını içerebilir.

8.2. Devam eden klinik araştırmalar

Bu bölüm, destekleyici devam eden araştırmalarda ortaya çıkan klinik olarak önemli bilgilerden haberdar ise (ara güvenlilik analizleri vasıtası ile veya advers olay yaşayan gönüllülerin körlüğünün kaldırılması ile öğrenilen) konuları kısaca özetlemelidir. Daha önce tanımlanmış olan güvenlilik konularını destekleyen veya aksini içeren bilgileri ve yeni güvenlilik sinyallerinin bulgularını içerebilir.

8.3. Uzun süreli takip

Uygun olduğunda bu bölüm, özellikle ileri tıbbi tedavi ürünleri olmak üzere araştırma ürünlerinin klinik araştırmalarında yer alan gönüllülerin uzun süreli takibinden elde edilen bilgileri sunmalıdır. Geliştirme programı tamamlandığında ve uzun süreli takip DSUR için veri

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-08	03.11.2015	01.02.2024	01	10/18

oluşturan ve devam eden tek aktivite olduğunda, bu bölüm yeni bilgilerin sunulduğu tek bölüm olabilir.

8.4. Araştırma ürününün diğer terapötik kullanımları

DSUR'nin bu bölümü ilgili mevzuata göre istenen bildirimlerle birlikte spesifik bir protokolü takip eden ve destekleyici tarafından yürütülen diğer programlardan elde edilen klinik olarak önemli güvenlilik bilgilerini içermelidir (genişletilmiş erişim programları, insani amaçlı ilaca erken erişim programları, özel hasta kullanımı gibi).

8.5. Kombinasyon tedavileri ile ilişkili yeni güvenlilik verileri

DSUR, sabit bir kombinasyon ürününün veya çoklu ilaç rejiminin bir ögesi olarak da geliştirilen bir araştırma ürünü içinse, bu bölüm kombinasyon tedavisine ait DSUR'nin önemli güvenlilik bulgularını özetlemelidir.

Bunun tersine, DSUR çoklu ilaç tedavisi için veya sabit kombinasyon ürünü içinse, bu bölüm tek tek öğelerin araştırmalarında ortaya çıkan önemli güvenlilik verilerini özetlemelidir. Alternatif olarak, kombinasyona özgü bilgiler, kombinasyonun bir ögesi veya bütün öğeleri için DSUR'nin ayrı bir bölümüne veya bölümlerine dâhil edilebilir.

9. Doğrudan müdahale olmayan klinik araştırmalardan elde edilen güvenlilik bulguları

Bu bölüm, raporlama dönemi sırasında destekleyicinin eline geçen doğrudan müdahale olmayan araştırmaların güvenlilikle ilgili bilgilerini özetlemelidir.

10. Diğer klinik araştırmaların güvenlilik bilgileri

Bu bölüm, raporlama dönemi sırasında destekleyicinin eline geçen diğer klinik araştırma kaynaklarının güvenlilikle ilgili bilgilerini özetlemelidir (randomize klinik araştırmaların toplu analizlerinin veya meta-analizlerinin sonuçları, araştırmacının başlattığı araştırmaların sağladığı güvenlilik bilgileri gibi).

11. Pazarlama deneyiminden elde edilen güvenlilik bulguları

Araştırma ürünü herhangi bir ülkede piyasaya sürülmek üzere onaylanmışsa (özellikle eğer bulgular ürün bilgilerinde, araştırmacı broşüründe, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda veya ürün risk yönetim planı değişikliklerinde değişikliklerle sonuçlanmışsa), bu bölüm pazarlama deneyiminde ortaya çıkan ve raporlama dönemi sırasında destekleyicinin eline geçen temel güvenlilik bulgularının kısa bir özetini içermelidir. Bu bölüm, sadece onaylanmış kullanımla ilişkili güvenlilik bulgularını değil, aynı zamanda endikasyon dışı kullanım, özel popülasyonlarda uygulama, tedavi hataları, doz aşımı ve istismar ile ilgili güvenlilik bulgularını da içerir.

12. Klinik dışı veriler

Bu bölüm, raporlama dönemi sırasında devam eden veya tamamlanan klinik dışı *in vivo* ve *in vitro* çalışmaların majör güvenlilik bulgularını özetlemelidir. Bu bulguların olası sonuçları genel güvenlilik değerlendirmesi bölümünde tartışılmalıdır.

13. Literatür

Bu bölüm, araştırma ürünü ile ilgili olarak raporlama dönemi sırasında destekleyicinin eline geçen bilimsel literatürde yayınlanmış olan veya yayınlanmamış taslaklarda mevcut olan yeni ve önemli güvenlilik bulgularını özetlemelidir. Bu bölüm, klinik dışı çalışmaların ve klinik araştırmaların ve ilişkili ve uygulanabilir ise, aynı sınıftan olan beşeri tıbbi ürünlerin bilgilerini

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-08	03.11.2015	01.02.2024	01	11/18

içermelidir. Bilimsel bir toplantıda sunulan ve özet olarak yayınlanmış olan önemli yeni güvenilirlik bilgilerini de özetlemelidir. Destekleyici mümkünse özeti bir kopyasını sunmalıdır.

14. Diğer DSUR'ler

Bu bölümde destekleyici tek bir araştırma ürünü için tek bir DSUR hazırlanmalıdır. Ancak destekleyici tek bir araştırma ürünü için birden fazla DSUR hazırlarsa (örneğin farklı endikasyonları, gelişim programlarını veya formülasyonları kapsayan) ve bu rapor içinde başka bir yerde sunulmamışsa diğer DSUR'lerin önemli bulgularını özetlemelidir.

Mevcut olduğunda, destekleyici raporlama dönemi sırasında aynı araştırma ürünü ile yapılan klinik araştırmaları yürüten diğer destekleyicilerin sağladığı DSUR'lerin önemli bulgularını özetlemelidir.

15. Etkisizlik

Araştırma ürünleri için etkisizlik gösteren veriler veya belirlenmiş tedavilere göre etkisizlik (örneğin, akut koroner sendrom için yeni bir antitrombotik ilacın araştırılmasında ciddi kardiyovasküler advers olaylar) gönüllüler için önemli bir riski yansıtabilir. Bu durum, bu bölümde özetlenmelidir.

16. Yerel mevzuata özgü bilgi

Bu bölümdeki bilgiler yerel mevzuata uymak üzere kullanılabilir ve DSUR eklerinde sunulabilir. Destekleyiciler aşağıdaki bölümlerden hangisinin dâhil edilmesi gerektiğini ve bu bölümlerin kapsamı gereken klinik araştırma konularını belirlemek üzere yerel mevzuata bakmalıdır. Örnekler aşağıdaki gibidir:

- Ciddi advers reaksiyonların kümülatif özet tabloları: Bütün ciddi advers reaksiyonların bu kümülatif özet tabloları, uygun olduğunda sistem organ sınıfına, advers reaksiyon terimine ve tedavi grubuna göre ciddi advers reaksiyon sayısını belirlemelidir. Beklenmeyen advers reaksiyon terimleri tanımlanmalıdır.
- Raporlama dönemi sırasında ölen gönüllülerin listesi: Klinik araştırmalar sırasında ölen gönüllülerin listesi en azından vaka numarası, atanan tedavi (halen körlenmiş olabilir) ve her gönüllünün ölüm nedenini içermelidir. Bu ölümlerin gözden geçirilmesi ile belirlenen herhangi bir güvenilirlik konusu, DSUR'de uygun bir şekilde ele alınmalıdır.
- Raporlama dönemi sırasında advers bir olayla bağlantılı olarak klinik araştırmalardan ayrılan gönüllülerin listesi: Bu liste, araştırma ürünü ile ilişkili olduğu düşünülün veya düşünülmesin raporlama dönemi sırasında advers bir olayla ilişkili olarak klinik araştırmalardan ayrılan bütün gönüllüleri içermelidir. Bu ayrılışların gözden geçirilmesi ile belirlenen herhangi bir güvenilirlik konusu DSUR'de uygun bir şekilde ele alınmalıdır.
- Önemli Faz I protokol değişiklikleri: Bu bölüm, bir protokol değişikliği olarak daha önce sunulmamışsa, raporlama dönemi sırasında yapılan önemli Faz I protokol değişikliklerini içermelidir.
- Önemli üretim değişiklikleri: Bu bölüm, raporlama dönemi sırasında gerçekleşen önemli üretim değişikliklerinin veya mikrobiyolojik değişikliklerin bir özeti içermelidir ve bu değişikliklerden kaynaklanan potansiyel güvenilirlik konuları uygun olduğunda DSUR'de tartışılmalıdır.
- Gelecek yıl için genel araştırma planının belirtilmesi: Bu bölüm, önceki yıl sunulanın yerini almak üzere bir araştırma planını ana hatlarıyla belirtmelidir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-08	03.11.2015	01.02.2024	01	12/18

17. Güncel bilgiler

Bu bölüm, veri kilit noktasından sonra, DSUR hazırlanırken ortaya çıkan potansiyel olarak önemli güvenlilik bulguları ile ilgili bilgileri özetler. Örneğin, klinik olarak önemli yeni vaka bildirimleri, önemli takip verileri, klinik olarak önemli toksikolojik bulgular ve destekleyici, veri izleme komitesi veya ruhsatlandırma yetkilisinin güvenlilik nedeni ile uyguladığı herhangi bir eylem verilebilir. Genel güvenlilik değerlendirmesi, bu yeni verileri de göz önüne almalıdır.

18. Genel güvenlilik değerlendirmesi

Genel güvenlilik değerlendirmesi, araştırma ürünü ile ilgili daha önceki bilgilere göre yeni olan ve raporlama dönemi sırasında elde edilen bütün önemli klinik, klinik dışı ve epidemiyolojik bilgilerin kısa ve bütünleştirilmiş bir değerlendirmesi olmalıdır. Bu değerlendirme, kümülatif deneyimleri, DSUR'nin kapsadığı dönem içinde toplanan yeni bilgileri ve satış izni olan araştırma ürünleri için klinik olarak önemli pazarlama sonrası verileri göz önüne almalıdır. DSUR'nin daha önceki bölümlerinde sunulan bilgileri özetlememelidir veya tekrarlamamalıdır. Ancak bu bilgilerin bir yorumunu ve klinik araştırma popülasyonu ve gelişim programı ile ilgili sonuçları sunmalıdır. Uygunsa, terapötik alan, uygulama yolu, formülasyon veya endikasyona göre ayrı değerlendirmeler sağlanabilir.

18.1. Risklerin değerlendirilmesi

Riskleri değerlendirirken yeni tanımlanan güvenlilik kaygıları ile ilgili verilerin yorumlanması üzerinde veya daha önce tanımlanmış güvenlilik endişelerine göre önemli yeni bilgiler sağlamak üzerinde özel olarak odaklanılmalıdır. Göz önüne alınması gereken önemli noktalar uygulanabilir olduğunda aşağıdaki gibidir:

- Yeni tanımlanmış güvenlilik konuları (advers olayların veya reaksiyonların detaylı tarifi, ilgili laboratuvar değerleri, risk faktörleri, tedavinin dozu, süresi ve zaman seyri ile ilişki, reaksiyonların öngörülmesi veya önlenmesinde yararlı olabilecek faktörler),
- Daha önce tanımlanmış advers reaksiyonlarda anlamlı değişiklikler (artmış sıklık veya ciddiyet derecesi, sonuç gibi),
- Yeni ve daha önce tanımlanmış klinik olarak önemli toksisitelerle ilgili semptomlar, bulgular ve laboratuvar verileri (hepatotoksisite, kemik iliği toksisitesi, akciğer toksisitesi, immünojenisite ve aşırı duyarlılık gibi),
- Advers bir olayın sonucu olan ölümler,
- Anormal laboratuvar değerleri ve tetkikler dâhil olmak üzere advers olaylar nedeniyle araştırma ilacının bırakılması,
- İlaç-ilaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler,
- Önemli klinik dışı güvenlilik bulguları,
- Riski etkileyebilecek üretim sorunları,
- Gönüllüleri riske atabilecek etkisizlik durumları,
- Yaşlılar, çocuklar, karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalar veya diğer risk altındaki gruplar gibi özel popülasyonlarla ilişkili spesifik güvenlilik sorunları,
- Gebelik ve laktasyon sırasında maruziyet ve sonuçları,
- Uzun süreli tedavi deneyiminden elde edilen güvenlilik bulguları,
- Klinik olarak anlamlı ilaç uygulama hatası kanıtı,

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-08	03.11.2015	01.02.2024	01	13/18

- Hasta uyuncu olmadığına dair kanıt,
- Doz aşımı ve doz aşımı tedavisi,
- İlacın yanlış ve/veya kötüye kullanımı,
- Protokolde öngörülen prosedürlerden veya belirli bir çalışmanın yapılma şekli veya tasarımıyla ilişkili prosedürlerden kaynaklanan güvenlilik sorunları,
- Aynı sınıfa ait başka bir beşeri tıbbi ürün kullanımı esnasında tespit edilen anlamlı yeni güvenlilik sorunlarının potansiyel etkisi.

18.2. Fayda-risk değerlendirmeleri

Bu bölümde kümülatif güvenlilik verilerinde tespit edilmiş olan risklerle öngörülen etkililik veya faydalar arasındaki dengeye ilişkin kısa bir açıklama sunulmalı ve önceki DSUR'den bu zamana kadar bu dengede herhangi bir değişiklik olup olmadığı belirtilmelidir. Bu bölüm araştırma ürününe yönelik kapsamlı bir fayda-risk değerlendirmesi niteliğinde değildir.

19. Önemli risklerin özeti

Bu bölümde önemli belirlenmiş ve potansiyel risklerin (etikette uyarı, önlem veya kontrendikasyon belirtilmesine neden olabilecek riskler gibi) kısa, kümülatif ve sorunlara göre listesi sunulmalıdır. Bu riskler arasında belirli bir moleküler yapı veya bulunduğu sınıfla ilişkilendirildiği bilinen toksisiteler veya klinik dışı ya da klinik verilerin toplanmasına ilişkin kaygılar yer almaktadır. Her bir risk, mevcut bilgilere dayalı olarak yılda bir defa tekrar değerlendirilmeli ve uygun olan durumlarda tekrar özetlenmelidir. Yeni bilgiler vurgulanmalıdır. Uygun detay düzeyi muhtemelen ilaç geliştirme aşamasına bağlıdır. Örneğin, erken geliştirme aşamasındaki ilaçları kapsayan özetler bireysel vakalara ilişkin bilgileri içerirken, geliştirmenin sonraki aşamalarında, daha fazla bilgi ve perspektif elde edildikçe, her bir riske ait bilgilerin detay düzeyi azalmaktadır.

Bu bölümdeki bilgiler, bir risk yönetim planına ait güvenlilik spesifikasyonu için gerekçe oluşturabilir.

Tam olarak değerlendirilmiş veya giderilmiş riskler özette kalmalı ve kısaca açıklanmalıdır (örneğin, toksikoloji çalışmalarından veya erken klinik araştırmalardan elde edilen sonraki klinik verilerle kanıtlanmamış bulgular).

20. Sonuçlar

Sonuç bölümünde en son DSUR'den bu zamana kadar elde edilen bilgiler ile geçmiş etkililik ve güvenlilik verilerinde yapılan değişiklikler kısaca açıklanmalıdır. Bu bölümde klinik geliştirme programında ortaya çıkan güvenlilik sorunlarını ele almak üzere gerçekleştirilen veya gerçekleştirilecek olan faaliyetler ana hatlarıyla açıklanmalıdır.

21. DSUR ekleri

DSUR'ye uygun olan durumlarda aşağıdaki şekilde numaralandırılmış olan ekler eklenmelidir:

- Araştırmacı broşürü,
- Önemli ruhsatlandırma taleplerini içeren kümülatif tablo,
- Devam eden ve tamamlanan klinik araştırmaların durumu,
- Demografik verileri gösteren kümülatif özet tablolar,
- Ciddi advers reaksiyonların sıralama listeleri,
- Ciddi advers olayları gösteren kümülatif özet tablo,

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-08	03.11.2015	01.02.2024	01	14/18

- Bildirim döneminde ölen gönüllülerin listesi,
- Bildirim döneminde araştırmayı bırakan gönüllülerin listesi,
- Anlamlı Faz I protokol değişiklikleri,
- Önemli üretim değişiklikleri,
- Gelecek yıla ait genel araştırma planının açıklaması,
- Gerçekleştirilmesi gereken faaliyetlerin kaydı,
- Bilimsel özetler.

EK 2- KLİNİK ARAŞTIRMA LİSTELEMELERİ İÇİN TABLO VE TABLO BAŞLIĞI ÖRNEKLERİ

TABLO 1: Devam Eden ve Tamamlanan Klinik Araştırmaların Durumu

Devam Eden Araştırmaların Özeti [Araştırma Ürünü]

Araştırma Kodu	Fazı	Ülke	Araştırmanın başlığı	Araştırmanın tasarımı	Doz rejimi	Araştırma popülasyonu	FVFP (ilk gönüllü ilk ziyaret)	Kaydedilmesi Planlanan Olgu	Gönüllü maruziyeti*

*[tarih] itibarıyla araştırmaya alınan ve randomizasyon uygulanan toplam gönüllü sayısını temel alır

DSUR Döneminde Tamamlanan Klinik Araştırmaların Durumu [Araştırma İlacı]

Araştırma Kodu	Fazı	Ülke	Araştırma başlığı	Araştırma tasarımı	Doz rejimi	Araştırma popülasyonu	Her tedavi kolundaki gönüllü/hasta maruziyeti (K/E)

TABLO 2: Tahmini Kümülatif Gönüllü Maruziyeti

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-08	03.11.2015	01.02.2024	01	15/18

Tamamlanan klinik araştırmalardan gelen güncel maruziyet verilerine ve devam eden araştırmalardan gelen kayıt veya randomizasyon şemalarına dayalı olarak, kümülatif gönüllü maruziyeti tahminleri

Tedavi	Gönüllü sayısı
İlaç	
Karşılaştırma ilacı	
Plasebo	

TABLO 3: Tamamlanan Klinik Araştırmalardan Gelen, Yaş ve Cinsiyete Göre Araştırma rn Kullanan Kümülatif Gönüllü Maruziyeti *

Yaş aralığı	Gönüllü sayısı		
	Erkek	Kadın	Toplam

* [tarih] itibarıyla tamamlanmış araştırmalardan elde edilen veriler

TABLO 4: Tamamlanan Klinik Araştırmalardan Gelen, Irk Grubuna Göre Araştırma rnne Yönelik Kümülatif Gönüllü Maruziyeti *

İrk grubu	Gönüllü sayısı
Asya	
Siyah	
Beyaz (Kafkas)	
Diğer	
Bilinmiyor	
Toplam	

* [tarih] itibarıyla tamamlanmış araştırmalardan elde edilen veriler

TABLO 5: Ciddi Advers Reaksiyonların Dönemsel Sıralama Listelemeleri İçin Kullanılacak Başlık rnekleri

Ciddi Advers Etkilerin Dönemsel Sıralama Listelemeleri

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-08	03.11.2015	01.02.2024	01	16/18

Araştırma Kodu	Gönüllü Baş Harfleri Gönüllü No.*	Ülke Cinsiyet Yaş	Ciddi Advers İlaç Reaksiyonları	Sonlanım	Başlama Tarihi Başlangıca Kadar Geçen Süre**	Şüpheli İlaç	Günlük Doz/Doz Rejimi Uygulama Yolu Formülasyon	Tedavi Tarihleri/ Tedavi Süresi	Görüşler

*Araştırma/merkez/gönüllü

**Yalnızca primer ciddi advers reaksiyon

TABLO 6: Ciddi Advers Olaylar için Kümülatif Çizelge Örnekleri

Ciddi Advers Olaylar için Kümülatif Özet Çizelgesine Örnek

Sistem organ sınıfı	21/10/2015 tarihine kadar toplam			
Tercih edilen terim	Araştırma ilacı	Körlenmiş	Aktif Karşılaştırma İlacı	Plasebo
İncelemeler	18	4	7	2
Alanin aminotransferaz artışı	9	2	4	1
Aspartat aminotransferaz artışı	9	2	3	1
Senkop	2	2	4	7

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
-------------	-----------------	------------------------

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-08	03.11.2015	01.02.2024	01	17/18

00	03.11.2015	Kalite yönetim sistemi kurulmadan önce güncelleme yapılmıştır.
01	01.02.2024	Yönetmelik değişikliği nedeniyle güncelleme yapılmıştır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-08	03.11.2015	01.02.2024	01	18/18