

Klinik Çalışmalarda Güvenlilik Bildirimi (Klinik İlaç Araştırmalarında Gönüllü Güvenliği / İlaç Güvenliliğinin Önemi)

PROF. DR. SEMRA ŞARDAŞ
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı
Farmakogenetik ve İlaç Güvenliliği Birimi

İçerik

- Ülkemizde yürütülen klinik ilaç araştırmalarında meydana gelen advers olayların /reaksiyonların raporlanması ile ilgili Etik kurulun beklentisi /Sorumluluğu
- Raporların toplanması, doğrulanması, sunulması nasıl olmalıdır?

- TERMİNOLOJİ HATIRLATMA

İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzunda ve ilgili mevzuatta belirtilen tanımlar

Advers İlaç Reaksiyonu:

Uygulanan her türlü dozla ilişkili olarak araştırma ürününe verilen bütün **beklenmeyen** ve **istenmeyen** yanıtlar

Advers Olay:

Klinik araştırmaya katılan gönüllüde görülen ve uygulanan tedavi ile sebepsel ilişkisi olan veya olmayan tüm istenmeyen tıbbi olaylar

Meydana gelen istenmeyen durumun zamansal açıdan araştırma ürününün uygulanmasını takip eden süreyle uygunluk göstermesi önemlidir.

Terminoloji

Ciddi Advers Olay

Herhangi bir dozla aşağıdakilere neden olan uygunsuz her türlü tıbbi oluşum veya etki

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

Beklenmeyen Advers Olay

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

Beklenen advers reaksiyonlar

- Beklenen advers reaksiyonlar Araştırma protokolünde belirtilmiş olmalı ve başvuru dosyasında bulunmalıdır.
- Advers reaksiyonun beklenirliği destekleyicinin referans güvenilirlik bilgisi tarafından belirlenir. Bu, tıbbi bir ürünün farmakolojik özelliklerinden beklenebilecekler temelinde değil, daha önceden gözlenmiş olaylar üzerine yapılmalıdır.
- Referans güvenilirlik bilgisi kısa ürün bilgisi (KÜB)/kullanım talimatı (KT) veya araştırma broşürü içerisinde yer alır.

Terminoloji

• Şüpheli Beklenmeyen Ciddi Advers Reaksiyonlar

(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction- SUSAR)

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

SUSAR sıralama listesi ;6 aylık raporlar

- Araştırma ürünüyle ilgili olarak aynı destekleyicinin yürüttüğü gerek ülkemizdeki, gerekse diğer ülkelerdeki başka araştırmalarda ortaya çıkan SUSAR'lar, ülkemiz dışındaki spontan bildirimler, bilimsel bir yayında tanımlanmış olan SUSAR'lar veya destekleyiciye bir başka düzenleyici makam tarafından aktarılmış olan SUSAR'lar; ancak, yurtdışı kaynaklı SUSAR'lar sıralama listesi şeklinde en az 6 (altı) ayda bir raporlanmalıdır.

PAYDAŞLAR

- **Klinik ilaç araştırmalarında Advers Olaylarla ilgili sorunların yönetilmesi, sorumluluğu paylaşan tüm tarafları yakından ilgilendirmektedir.**



- Araştırmacı
- Destekleyici
- Sağlık Otoritesi
- **Etik Kurul**
- BVİK
- Diğer(SAK)

AO larla ilgili Destekleyici Sorumluluğu

- Destekleyici, araştırmacının kendisine rapor ettiği bütün advers olayların ayrıntılı kayıtlarını tutmalıdır ve advers olayın ciddiyetini, nedenselliğini ve beklenen/beklenmeyen olma durumunu değerlendirmelidir.
- Destekleyici, tüm advers olayların ayrıntılı kayıtlarını tutmalı ve talep edildiğinde bu kayıtları sunmalıdır.
- Destekleyici, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu veya ilgili etik kurul talep ettiği takdirde ilgili araştırmacı tarafından kendisine rapor edilen bütün advers olayların ayrıntılı kayıtlarını sunmalıdır.
- Bir olayın ciddi olup olmadığına ilişkin değerlendirme genellikle raporlamayı yapan araştırmacı tarafından yapılır.

AO ilgili Destekleyici Sorumluluğu

- Araştırmanın yürütülmesine veya araştırma ürününün geliştirilmesine bağlı gelişen ve gönüllü güvenliğini etkileme olasılığı olan yeni olaylar. Örneğin:
- 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 ürününe etkisizlik,
- Yeni tamamlanmış hayvan çalışmalarına ait majör güvenilirlik bulgusunun olması (örneğin karsinogenesite),
- Aynı destekleyicinin başka bir ülkede de aynı araştırma ürünü ile yürüttüğü araştırmalarda, araştırmanın durdurulması ya da geçici olarak durdurulmasına neden olan tüm güvenilirlik bulguları

AO ilgili Destekleyici Sorumluluğu

- Destekleyici, advers olay/reaksiyon raporlarına ilaveten klinik araştırma boyunca yılda bir kere veya talep üzerine, rapor dönemi boyunca ortaya çıkacak bütün mevcut yeni güvenlilik bilgilerini ilgili etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu internet sitesinde yayımlanan üst yazı örneği ile güvenlilik raporu halinde vermelidir.

Araştırmacı -AO değerlendirilmesi

- Bireysel AO sorumlu araştırmacı tarafından değerlendirilir.
- Bir nedensellik ilişkisinin mantıklı bir olasılığı olup olmadığı değerlendirilmesi genellikle sorumlu araştırmacı tarafından yapılır. Nedensellik ile ilgili yorumlar dikkate alınmak suretiyle belirlenmelidir
- AO ciddiyeti ve araştırma ürünü veya diğer eşlik eden tedaviler ile arasındaki nedensellik değerlendirmesini içermelidir.
- Araştırmacının yaptığı nedensellik değerlendirmesi, destekleyici tarafından reddedilmemelidir

FORMDA BELİRTİLMESİ GEREKEN ÖNEMLİ HUSUSLAR

Şiddeti (severity)

Ciddiyeti (seriousness)

Kullanılan ilaçla ilişkisi (causality)

Beklenebilirliği (expectedness); Beklenen/Beklenmeyen

(beklenen; daha önce bildirilmiş, araştırmacı broşürü, KÜB, (SPC) tanımlanıyor)

Nedensellik ilişkisinin derecelendirilmesi

Kesin(Certain)

Olası/olabilir (Probable/Likely)

Mümkün (Olanaklı) (Possible)

Olasılık-dışı (Unlikely)

Etik Kurul

Etik Kurul güvenlilik ile ilgili konularda

Araştırma başvurusunda

Araştırma sırasında

Araştırma sonrasında

Araştırma ürününün güvenliği ile ilgili bilgilerden;

- haberdar olmak,
 - takip etmek
 - değerlendirip karar vermek
- mecburiyetindedir.

Etik Kurul güvenlilik ile ilgili konularda

Dosyayı incelerken (izin öncesi)

- Araştırma ürününün güvenliği ile ilgili yeterli bilgi
- Gönüllü için söz konusu olabilecek riskler / rahatsızlıklar
- Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda nasıl tedavi edileceği / tazmin edileceği
 - * Aynı bilgiler bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda var mı?
- Araştırmaya katılacaklar, ilgili popülasyonlar için olası riskler, güvenlik koşulları

./.

Dosyayı incelerken (İzin öncesi)

- Araştırma ürününün emniyet profili
- Advers etki bildirim prosedürlerine uyulacağı
- Advers etki meydana geldiğinde ne yapılacağı
- Hangi ilaçların ve prosedürlerin araştırma ilacı ile etkileştiğinden ve hangilerine çalışma esnasında izin verildiğinden

Etik Kurul güvenlilik ile ilgili konularda

Araştırma Sırasında

- CAO'ların bildirimleri (zamanında)
- Araştırmacının CAO'ları değerlendirip **NEDEN / SONUÇ** ilişkisi üzerinde durup durmadığı
- Destekleyicinin ürünün güvenliliği ile ilgili bilgileri takip ettiği
- Araştırma ürünü ile ilgili ŞBCAR'ların zamanında iletilmesi (istenilen düzende)

Bağımsız Veri İzleme Komitesi (Data & Safety Monitoring Board)

www.legm.gov.tr BVİK ilişkin klavuz

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



IKU [2.8]

Bağımsız Veri İzleme Komitesi (Data & Safety Monitoring Board)

- Yüksek morbiditeli veya mortaliteli hastalıklarla ilgili klinik araştırmalarda, destekleyiciye, düzenli olarak inceleme yapmak ve sürmekte olan araştırmanın güvenlilik verilerini incelemek, araştırmayı devam ettirip ettirmemek, değiştirip değiştirmemek veya bitirip bitirmemek konularında tavsiyede bulunmak amacıyla Bağımsız Veri İzleme Komitesi (BVİK) oluşturmaları önerilmektedir

Etik Kurul güvenlilik ile ilgili konularda

- AO GBOF ve/veya protokol özetinde belirtiliyor mu?
Araştırmacı broşüründe\ kullanma talimatında listeleniyor mu?
- Risk / fayda profilinde bir değişiklik var mı?
AO ile ilgili bilgilerin kaynağı ve risk/ yarar profili değerlendirilmesi ile ilgili kararı kim veriyor?
İlaç destekleyicisi, Veri İzleme Komitesi ?
İzlenmekte olan benzeri çalışma var mı , meydana gelen olayların benzerliği?
Yaşamı tehdit edici olaylar
- BGOF /protokol değiştirilmeli mi?
BGOF formuna ekleme yapılmalı mı?
Ekleme yapılacaksa halen kayıtlı gönüllülerden yeniden olur alınmalı mı?
Çalışma daha yakından izlenmeli mi?
Çalışma protokolü revize edilmeli mi?
Çalışma durdurulmalı mı?
- Sunulan RAPORLAR , SUSAR, PGRR Takibi
- Ek klinik araştırma yürütme talebi

Etik Kurul güvenlilik ile ilgili konularda

Araştırma Sona Erince

- Destekleyici araştırma tamamlansın veya tamamlanmasın, sonuç raporu hazırlamalıdır.
- Araştırma ürününün etkililiğini, **güvenliliğini** tartışan sonuç raporunu ilgili Etik Kurula/T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbî Cihaz Kurumu, Klinik İlaç Araştırmaları Daire Başkanlığı na sunmalıdır.

./.

Araştırma Sona Erince

Durumu stabil olana kadar gönüllülerin takibi
Eğer ilaçla ilişkilendirilmişse sonradan ortaya çıkan Advers etkilerden Sağlık Otoritesi haberdar olmalıdır.

CIOMS ÖRNEĞİ

NE BİLDİRİLECEK ?

- CIOMS-I (Council for International Organizations of Medical Sciences) formu, bildirimler için standart bir formdur. Bununla birlikte araştırma başvurusunda belirtilmek suretiyle diğer formlar da kullanılabilir, ancak temel bilgi/veriler raporda yer almalıdır.

The image shows a portion of a medical report form. A red circle highlights a field in the 'Subject' section. Below the form, there is a table for 'Relevant Tests' with columns for Test, Date, Result, Units, Normal Range (Low, High), and Comments.

| Test | Date | Result | Units | Normal Range | Comments |
|------|------|--------|-------|--------------|----------|
| | | | | Low High | |
| | | | | | |

| Study Drug Generic name Trade name Formulation | Indication | Route | Next recent date before the event | Regimen | Start Date (Overall) | Stop Date (Overall) | Last Action Taken during Event(s) |
|---|------------|-------|-----------------------------------|---------|----------------------|---------------------|---|
| Populate Drug | | | | | | | <input type="checkbox"/> Withdrawn permanently <input type="checkbox"/> Withdrawn temporarily or delayed <input type="checkbox"/> Dose reduced <input type="checkbox"/> Dose increased <input type="checkbox"/> Dose not changed <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Not applicable |
| | | | | | | | <input type="checkbox"/> Withdrawn permanently <input type="checkbox"/> Withdrawn temporarily or delayed <input type="checkbox"/> Dose reduced <input type="checkbox"/> Dose increased <input type="checkbox"/> Dose not changed <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Not applicable |

Concomitant Drugs Include all concomitant drugs taken in the two weeks before event onset. Do not include drugs only taken more than two weeks before the event, and to treat the event, or taken only after event onset. *Event date, route and frequency are needed only for serious concomitants. If more space is needed, use additional copies of this page.*

| Drug Name (Trade and Generic) and formulation | Indication | Route* | Next Recent Dose* | Units* | Frequency* | Start Date | Stop Date |
|---|------------|--------|-------------------|--------|------------|------------|-----------|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

SERIOUS ADVERSE EVENT(S)
Specify diagnosis if known, rather than symptoms or signs.
If more than one SAE, use additional copies of this page and check this box

Serious Adverse Event: _____

Onset Date: DD-MM-YYYY

Seriousness Criteria (check all that apply)

| | | |
|---|--|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Fatal or life-threatening | <input type="checkbox"/> Recovered | Date of Recovery: DD-MM-YYYY |
| <input type="checkbox"/> Life-threatening | <input type="checkbox"/> Recovered with sequelae | |
| <input type="checkbox"/> Hospitalization | <input type="checkbox"/> Prolongation of hospitalization | |
| <input type="checkbox"/> Persistent/significant disability/incapacity | <input type="checkbox"/> Recovering | |
| <input type="checkbox"/> Congenital anomaly/Birth defect | <input type="checkbox"/> Not Recovered | |
| <input type="checkbox"/> Important medical event | <input type="checkbox"/> Unknown | |

Is there a reasonable possibility that the event is related to (an answer must be given for each drug below):

_____ Yes No

_____ Yes No

Is there a reasonable possibility that the event is related to a Concomitant Drug? Yes No

If Yes, specify: _____

Is there a reasonable possibility that the event is related to a Clinical Trial Procedure? Yes No

If Yes, specify: _____

Was Study Drug/Suspect Concomitant readministered after it was stopped? Yes No Unknown or not applicable

_____ Yes No Unknown or not applicable

Suspect Concomitant? Specify: _____

_____ Yes No Unknown or not applicable

If Yes, did this event recur? Yes No Unknown

Last Action Taken during Event with Suspect Concomitant, specify
Complete only if there is a suspect concomitant. Check one only

Withdrawn permanently
 Withdrawn temporarily or delayed
 Dose reduced
 Dose increased
 Dose not changed
 Unknown
 Not applicable

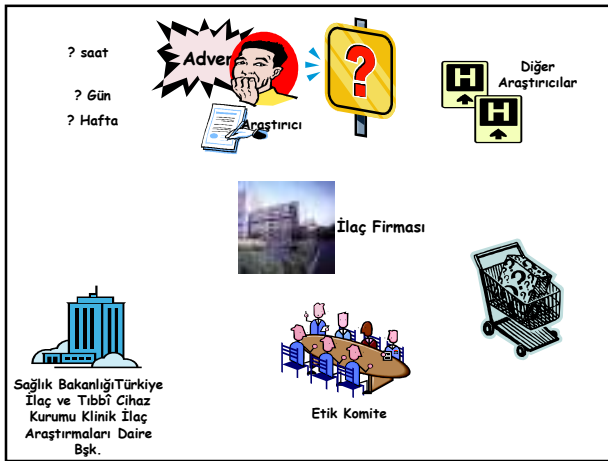
Narrative
Provide any information regarding the circumstances, sequence, diagnosis and treatment of the event(s) not otherwise identified on this form. Include details of previous documents with the study drugs. Complete once only for each report. Do not repeat for each event. If more space is needed, use additional copies of this page and check this box.
If additional space is needed, use supplemental page and check this box. (E)

Reporter Comments:

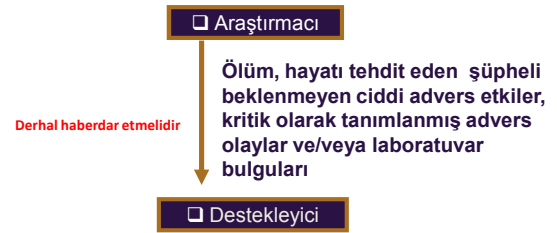
Reporter:
First Name: _____ Last Name: _____ Phone: P:____ F:____ S:____
Address: _____ Street _____ City/State _____ Zip Code _____ County _____
Telephone: _____ Fax: _____ Email: _____ Investigator (or Designee) SAE Awareness Date: _____
Investigator or Designee Signature: _____ DOB: DD/MM/YYYY

Ne zaman bildirilecek?

- Protokolde güvenilirlik değerlendirmeleri için kritik olarak tanımlanmış olan advers olaylar veya laboratuvar anomalileri raporlama gerekliliklerine uygun olarak ve protokolde ve ilgili mevzuatta belirlenen zaman çerçevesi içerisinde destekleyiciye raporlanmalıdır



Bildirim



Bildirim

Destekleyici

Ölümlü neticelenmiş veya hayatı tehdit edici, şüpheli beklenmeyen ciddi advers etkiler

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

İlk bilgiye sahip olduktan sonra 7 takvim gününü geçmemek şarttır.

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

Bildirim

Destekleyici

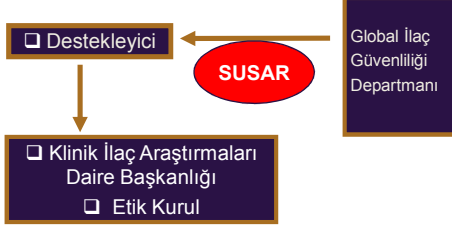
Global İlaç Güvenliliği Departmanı

▪ Ciddi Advers Reak. güvenilirlik veritabanına girilir, değerlendirilir.

▪ Beklenmeyen, şüpheli ciddi advers olaylar (SUSAR) listelenir.

SUSAR

Şüpheli Beklenmeyen
Ciddi Advers Reaksiyonların Listesi



Teşekkürler

semrasardas@gmail.com