



ADVERS OLAY RAPORLAMA

Dr. Mukaddes Gümüştekin

DEÜ Hastanesi

Farmakovijilans İrtibat Noktası

All drugs are **dangerous**,
some may also be useful

N. Moore
BMJ, 2005, 330;539-40

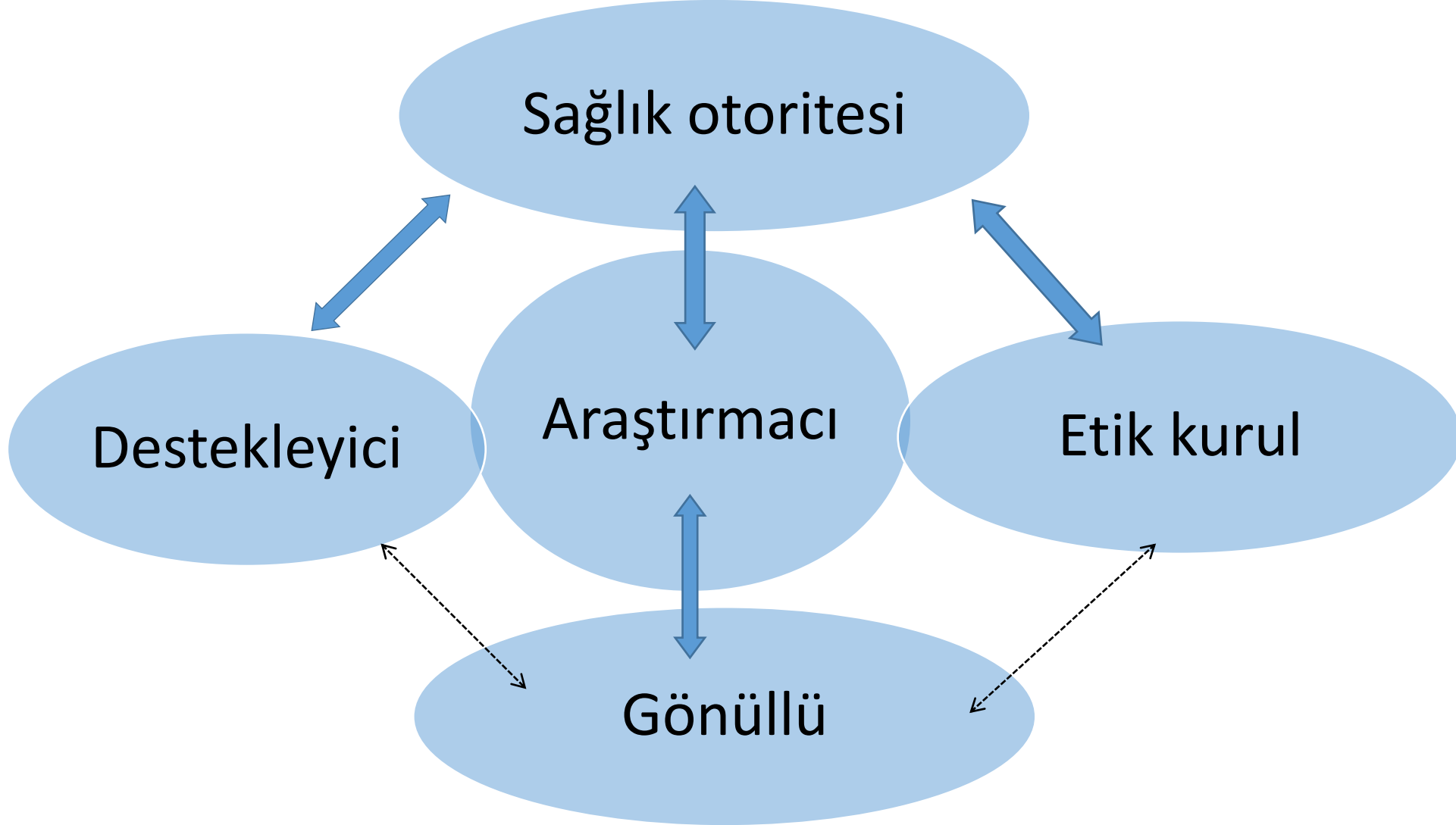


İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU

13 KASIM 2015

- **Madde 3.3.**
- GÖNÜLLÜLERİN SAĞLIĞI, HAKLARI VE GÜVENLİĞİ DİKKATE ALINMASI GEREKEN EN ÖNEMLİ HUSUSLARDIR.
- BU HUSUSLAR, BİLİMİN VE TOPLUMUN ÇIKARLARINDAN DAHA ÖNDE GELİR.

Klinik Araştırmalarda Güvenlik açısından tarafların işbirliği ve sorumluluğu üstlenmeleri çok önemlidir.



TANIMLAR

Advers reaksiyon

- Araştırılan tıbbi ürün veya tıbbi cihazın kullanılması sırasında gönüllüde ortaya çıkan istenmeyen ve amaçlanmamış tüm cevaplar
- Nedensellik ilişkisi var
- Herhangi bir doz

Advers olay

- Uygulanan tedavi ile nedensellik ilişkisi olsun veya olmasın gönüllüde ortaya çıkan istenmeyen tüm tıbbi olaylardır.
- Ör: Anormal bir laboratuvar bulgusu, herhangi bir hastalık veya semptom

Ciddi advers olay/ reaksiyon

Gönüllüde

- Ölüme,
 - Hayati tehlikeye,
 - Hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına,
 - Kalıcı veya belirgin sakatlığa/iş görmezliğe,
 - Konjenital anomaliye veya doğumsal kusura
- neden olan advers reaksiyonlardır.**
- Herhangi bir dozda ortaya çıkabilir.

Beklenen Advers Olaylar

- Daha önceki klinik öncesi ya da klinik araştırmalarda bildirilenler
- Araştırıcı broőürü/ onaylı KÜB ile uyumlu olanlar

Beklenmeyen Advers Olaylar

- Daha önce gözlenmemiő olanlar
- Araştırıcı broőürü/ onaylı KÜB ile uyumlu olmayanlar
- Advers reaksiyon dođası, ciddiyeti, şiddeti veya reaksiyonun sonucu referans bilgi ile uyumlu deđilse "beklenmeyen" olarak değerlendirilmelidir.

Şüpheli Beklenmeyen Ciddi Advers Reaksiyonlar

(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction-SUSAR)

- İlgili araştırmada ortaya çıkan, **araştırma ürünü ve karşılaştırma ürünleriyle** ilgili tüm şüpheli **beklenmeyen ciddi** advers reaksiyonlardır.
- **4.18.2.** 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.

- Destekleyici karşılaştırma ürünü ile ilişkili olarak ilgili klinik araştırmada meydana gelen **SUSAR'ları**,
- bu ürünün ülkemizde **ruhsatlı/izinli olması durumunda da**, ilgili etik kurula ve **Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna** rapor etmelidir.

KLİNİK ARAŞTIRMALARDA GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİNE İLİŞKİN KILAVUZ

13 KASIM 2015

4. ADVERS OLAYLARIN VEYA REAKSİYONLARIN KAYDEDİLMESİ, DEĞERLENDİRİLMESİ VE RAPORLANMASI

ADVERS OLAY YÖNETİMİ

ARAŞTIRMACININ SORUMLULUĞU

- 4.3.
- 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.

ADVERS OLAY YÖNETİMİ

ARAŞTIRMACININ SORUMLULUĞU

- **4.6.** Nedensellik ilişkisinin mantıklı bir olasılığı olup olmadığı değerlendirmesi **genellikle sorumlu araştırmacı** tarafından yapılır. Nedensellik kılavuzun ekinde verilen yorumlar dikkate alınmak suretiyle belirlenmelidir.
- **4.7.** Araştırmacı veya destekleyici tarafından "**araştırma ürünüyle makul nedensel bir ilişki şüphesi taşıyor**" şeklinde değerlendirilen bütün advers olaylar advers reaksiyon olarak tanımlanmaktadır.

ADVERS OLAY YÖNETİMİ

ARAŞTIRMACININ SORUMLULUĞU

- **4.8.** Araştırmacının yaptığı nedensellik değerlendirmesi, destekleyici tarafından reddedilmemelidir.
- Eğer destekleyici, araştırmacının nedensellik değerlendirmesine katılmazsa
- hem araştırmacının hem de destekleyicinin görüşü raporda belirtilmelidir.

ADVERS OLAY YÖNETİMİ

ARAŞTIRMACININ SORUMLULUĞU

- **4.9.** Araştırmacı klinik araştırmada yer alan gönüllülerde meydana gelen tüm ciddi advers olayları destekleyiciye raporlamakla yükümlüdür.
- **Protokolde aksi belirtilmediği veya**
- ilgili etik kurul veya Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu gerekçesiyle **uzatılmış takibi talep etmediği sürece,**
- araştırma sonlandırıldıktan sonra araştırmacının advers olay bakımından gönüllüleri aktif olarak izlemesi gerekmez.

ADVERS OLAY YÖNETİMİ

ARAŞTIRMACININ SORUMLULUĞU

- **4.10. Araştırma sonlandırıldıktan sonra**
- gönüllüde meydana gelen **ciddi advers** olaylardan
- araştırmacı **haberdar olduğunda**
- destekleyiciye raporlamalıdır.

ADVERS OLAY YÖNETİMİ

ARAŞTIRMACININ SORUMLULUĞU

- **4.11.** Araştırmacı, destekleyiciye protokol veya araştırma broşüründe olmayan tüm advers olayları DERHAL bildirmelidir.
- **4.12.** Protokolde güvenlik değerlendirilmeleri için kritik olarak tanımlanmış olan advers olaylar veya laboratuvar anomalileri raporlama gerekliliklerine uygun olacak şekilde protokolde ve ilgili mevzuatta belirlenen zaman çerçevesi içerisinde destekleyiciye raporlanmalıdır.

ADVERS OLAY YÖNETİMİ

ARAŞTIRMACININ SORUMLULUĞU

- **4.13.** Araştırmacı,
 - talep edilen herhangi bir bilgiyi (özellikle gönüllünün ölümü halinde)
 - **ilgili etik kurula,**
 - **Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna ve**
 - **destekleyiciye**
 - sunmak zorundadır.
- **4.22.** Araştırmacı, gönüllü güvenliğini etkileyebilecek SUSAR'lar ile ilgili bilgiyi destekleyiciye bildirmelidir.

ADVERS OLAY YÖNETİMİ DESTEKLEYİCİNİN SORUMLULUĞU

- **4.14. Destekleyici,**
- **şüphelenilen beklenmeyen ciddi advers reaksiyonlar hakkındaki**
- **tüm bilgilerin kaydedilmesini ve**
- **ilgili etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna**
- **belirtilen süreler içerisinde**
- **bildirilmesini sağlamalı ve**
- **bu konuda sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmelidir.**

- **4.17.** Bildirim ve kayıt edilme işlemi sırasında gizlilik standartları her zaman korunmalı ve veri korumasıyla ilgili mevzuata uyulmalıdır.
- **4.18.** Destekleyici araştırma koordinatör merkezini ve araştırmanın açık adını belirterek şüpheli beklenmeyen ciddi advers reaksiyonları (SUSAR) rapor etmelidir.

ADVERS OLAY YÖNETİMİ DESTEKLEYİCİNİN SORUMLULUĞU

- 4.4. 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 sunmalıdır.

ADVERS OLAY YÖNETİMİ DESTEKLEYİCİNİN SORUMLULUĞU

- **4.25.** Destekleyici, minimum raporlama kriterlerine ilişkin ilk bilgiyi edindikten sonra ilgili mevzuatta belirtilen süreler içinde **Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu** bilgilendirmelidir.
- **4.26.** Her olguda takip bilgisi izlenmeli ve rapor mümkün olduğunca hızlı olarak tamamlanmalıdır.
- Takip bilgisi destekleyici tarafından
- kendisine ulaşmasından **sonra 8 (sekiz) gün içerisinde**
- **ilgili etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna** iletilmelidir.

ADVERS OLAY YÖNETİMİ DESTEKLEYİCİNİN SORUMLULUĞU

- **4.27.** Destekleyici,
- **güvenlilik konuları ile ilgili tüm bildirimleri ve raporları**
- ilgili mevzuatta belirtilen süreler içinde
- **ilgili etik kurula ve**
- **Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna bildirmelidir.**
- İlave takip bilgisi de **en kısa zamanda** verilmelidir.
- Destekleyici **tüm araştırmacıları da konu hakkında bilgilendirmelidir.**
- Ancak, yurtdışı kaynaklı SUSAR'lar sıralama listesi şeklinde **en**
- **az 6 (altı) ayda** bir raporlanmalıdır.

RAPORLAMA

- İlgili mevzuat nedeniyle **ilk raporlar** aşağıda belirtilen minimum kriterler karşılanır karşılanmaz, belirtilen süreler içerisinde bildirilmelidir:
- **Şüpheli araştırma ürünü,**
- **Tanımlanabilir bir gönüllü (örneğin gönüllü kod numarası),**
- **Makul, şüpheli bir nedensel ilişkinin görüldüğü, ciddi ve beklenmeyen şekilde değerlendirilen advers olay,**
- **Tanımlanabilir bir rapor kaynağı,**
- **Varsa araştırma protokol numarası.**

• RAPORLAMA

- 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, **takip raporları** şeklinde rapor etmelidir.

Raporlama yöntemi

- İlgili etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna yapılacak bildirimler için tercih edilen yöntem **faks** ile veya **yazılı raporlama** şeklinde olmalıdır.
- Faks ile yapılan bildirimlerin, sonrasında yazılı raporlama olarak da sunulması gerekmektedir.
- Bu raporların bildirimi ile ilgili üst yazı örneği Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun internet sitesinde yer almaktadır.

ADVERS OLAY YÖNETİMİ ETİK KURUL VE SAĞLIK OTORİTESİNİN SORUMLULUĞU

- İlgili araştırma ürününün güvenliği ile ilgili bilgilerden
 - HABERDAR OLMAK
 - TAKİP ETMEK
 - DEĞERLENDİRMEK
 - KARAR VERMEK
 - zorundadır.

ADVERS OLAY YÖNETİMİ

Protokolde değişiklik yapılabilir

Araştırma durdurulabilir

Risk analizi tekrar yapılabilir

Doz veya endikasyon deęiştirilebilir

Ürünün geliştirilmesi tekrar deęerlendirilebilir

CİDDİ ADVERS OLAYLARIN RAPORLANMASI

- Bildirimler için standart bir form,
- CIOMS-I formudur (Council for International Organizations of Medical Sciences)
- Bununla birlikte araştırma başvurusunda belirtilmek suretiyle diğer formlar da kullanılabilir, ancak kılavuzun ekinde belirtilen temel bilgi veya veriler raporda yer almalıdır.

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT												

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE Years	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
		Day	Month	Year			Day	Month	Year	
7 = 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)										<input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
17. INDICATION(S) FOR USE		
18. THERAPY DATES (from/to)	19. THERAPY DURATION	

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergies, pregnancy with last month of period, etc.)

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER	
	24b. MFR CONTROL NO.
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP

Formda Belirtilmesi Gereken Hususlar

- Advers olayın şiddeti
- Ciddiyeti
- Nedensellik ilişkisi
- Beklenebilirliđi

ARAŞTIRMACI

DERHAL
BİLDİRİLMELİ

ÖLÜM
HAYATI TEHDİT EDEN SUSAR
KRİTİK OLARAK TANIMLANMIŞ ADVERS
OLAYLAR VE/VEYA
LABORATUVAR BULGULARI

DESTEKLEYİCİ

DESTEKLEYİCİ

kendisine ulaşmasından
sonra 8 (sekiz) gün
içerisinde

ÖLÜM
HAYATI TEHDİT EDEN SUSAR
KRİTİK OLARAK TANIMLANMIŞ ADVERS
OLAYLAR VE/VEYA
LABORATUVAR BULGULARI

*ETİK KURUL
ve
*T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
İlaç ve Eczacılık Başkan Yardımcılığı
Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı

T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
İlaç ve Eczacılık Başkan Yardımcılığı
Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı
İzleme ve Değerlendirme Birimi
ANKARA

Tarih

Konu: Ciddi Advers Olay (CAO) Bildirimi

Aşağıda detayları verilen klinik araştırmadan, tarafımıza ulaşan CAO formu ve bu araştırma ile ilgili ülkemizde meydana gelen daha önceki CAO bildirimlerinin bir özeti ekte bilgilerinize sunulmaktadır.

Araştırmanın açık adı: [REDACTED]

Varsa araştırmanın protokol numarası: [REDACTED]

Araştırmaya Kurum tarafından verilen numara/kod: [REDACTED]

Koordinatörün / İdari sorumlunun (tek merkezli araştırmalarda sorumlu araştırmacının) adı soyadı ve kurumu: [REDACTED]

Koordinatör merkez: [REDACTED]

Destekleyicinin adı: [REDACTED]

Varsa destekleyicinin yasal temsilcisinin adı: [REDACTED]

Ciddi advers olayın meydana geldiği merkez adı: [REDACTED]

Ciddi advers olayın meydana geldiği gönüllü kodu: [REDACTED]

Koordinatörün / İdari sorumlunun (tek merkezli araştırmalarda sorumlu araştırmacının) adı soyadı ve kurumu: [REDACTED]

Koordinatör merkez: [REDACTED]

Destekleyicinin adı: [REDACTED]

Varsa destekleyicinin yasal temsilcisinin adı: [REDACTED]

Ciddi advers olayın meydana geldiği merkez adı: [REDACTED]

Ciddi advers olayın meydana geldiği gönüllü kodu: [REDACTED]

NOT: Bu vaka araştırmanın ilk/..... ciddi advers olayıdır.

Başvuru dosyasına eklenen dokümanların aslı ile birebir aynı olduğunu ve arama yapılabilir pdf olarak hazırlandığımı taahhüt ederim.

Geređini saygılarımla arz ederim.

** Bu üst yazı örneğinin elektronik olarak imzalanması gerekmektedir. Elektronik imza sahibi olmayan gerçek kişilerin üst yazıyı ıslak imzalı olarak göndermeleri gerekmektedir.*

İMZA
AD-SOYAD

CİDDİ ADVERS OLAY BİLDİRİMLERİNE AİT ÖZET TABLO
11.09.2015 Versiyon No:1

Bu bir örnektir.

Araştırma ile ilgili daha önceki ciddi advers olay bildirimlerine ait özet tablo:

Bildirim Tarihi	Advers Olayın Tanımı	Advers Olayın Sonucu	Nedensellik İlişkisi	Nedensellik İlişkisinin Kim Tarafından Yapıldığı