

## **1. AMAÇ**

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

## **2. TANIMLAR**

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

**2.1. Belirlenmiş 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 açısından karşılaştırma ürününe (plasebo veya etkin madde) 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.

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

**2.3. Kurum:** Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu ifade etmektedir.

**2.4. Önemli belirlenmiş risk veya önemli potansiyel risk:** Araştırma ürününün risk-fayda dengesini etkileyebilecek veya toplum sağlığı için çeşitli sonuçlar doğurabilecek belirlenmiş veya potansiyel riskdir.

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

**2.6. Özel ilgi gerektiren advers olay:** Özel ilgi gerektiren ciddi veya ciddi olmayan advers olay, sürekli takip edilmesi gereken ve araştırmacı tarafından destekleyiciye hızlı bildirim 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.

**2.7. 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 güvenlik kaygıları,
- Söz konusu parametre açısından karşılaştırma grubuna (plasebo veya 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.

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

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

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

**2.11. 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.

### **3. SORUMLULUKLAR**

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

**3.2.** 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.

**3.3.** 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 bir tek DSUR hazırlanmalıdır. Bu mümkün değilse DSUR'un giriş bölümünde bir açıklama yapılmalıdır.

**3.4.** DSUR'a ilişkin raporlama zamanı Kurumun klinik araştırmaya verdiği ilk iznin tarihiyle başlar ve araştırmanın sona erdirilmesi ile tamamlanır. Araştırmada yer alan en son gönüllünün son ziyaret tarihi, araştırmanın sona erdirilmesi olarak tanımlanabilir.

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

**3.6.** 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 sunulamadığında, birden fazla destekleyici, aynı araştırma ürünü için ayrı DSUR'lar hazırlamaya karar verebilir. Bu durum, farklı endikasyonlar, uygulama yolu veya formülasyonlar farklı taraflar tarafından araştırıldığında meydana gelebilir. Bu durumda, ayrı DSUR'ların gerekçesi her bir raporda temin edilmelidir.

**3.7.** Sabit kombinasyonlu ürünü (bir tek dozaj şeklinde bir sabit dozdaki en az iki etkin maddesinden 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'ların sunulması gerekir.

**3.8.** 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.

**3.9.** Destekleyici, DSUR'un hazırlanmasını bir üçüncü tarafa yazılı sözleşme ile devredebilir.

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

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

**3.12.** Destekleyici aynı araştırma ürünüyle birkaç klinik araştırma yürütüyor olsa bile, bütün bu araştırmalarla ilgili gerekli bilgiyi kapsayan güvenlik raporlarını her araştırma için ayrı ayrı hazırlamalı ve sunmalıdır.

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

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

**3.15.** Gözlemsel çalışmalar için yapılacak yıllık güvenlik bildirimini Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzunda belirtildiği gibi ve gerekirse sıralama listeleri halinde sunulabilir.

#### **4. YÜRÜRLÜK**

Bu Kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.

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

### **İçerik**

#### **Başlık Sayfası**

DSUR başlık sayfası, aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- DSUR numarası (raporlar sırayla numaralanmalıdır)
- Araştırma ürünleri,
- Raporlama dönemi,
- Rapor tarihi,
- Destekleyici adları ve adresleri,
- DSUR'da yer alan bilgilerin gizliliği ifadesi,
- Geçerli ise, DSUR'ın 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 güvenlik değerlendirmesinin özeti,
- Önemli risklerin özeti,
- Araştırma broşüründeki önemli değişiklikleri içeren güvenlik 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,
- Raporla yer verilen klinik araştırmaların kapsamının kısa bir özeti,
- DSUR'da yer almayan bilgilere ait kısa bir tanım ve açıklama,
- Eğer geçerliyse, araştırma ürünü için birden çok DSUR'un 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 çalışmaların yürütülmesi üzerinde veya genel klinik geliştirme programı üzerinde etkisi olan destekleyici, sağlık otoriteleri, veri izleme komiteleri veya etik kurullar tarafından raporlama dönemi sırasında güvenlilikle ilgili yapılan önemli girişimlerin bir tanımını içermelidir. Her bir önlemin nedenleri, eğer biliniyorsa, belirtilmelidir. Önceki

önlemlere yönelik ilgili güncellemeler de bu bölümde özetlenmelidir.

Araştırma 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 güvenlik nedenleriyle klinik araştırmaya onay veya izin vermeyi reddetme,
- Güvenlilik bulguları sebebiyle veya etkililik olmaması nedeniyle, klinik araştırmanın kısmen 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 güvenlikle ilgili özel raporlama koşullarının eklenmesi,
- Araştırmacılar veya diğer sağlık çalışanlarıyla iletişim kurulması,
- Güvenlilik konularını ele alacak yeni çalışmalar 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,
- Kullanım veya tedavi edilen popülasyonla ilgili kısıtlamalar dâhil olmak üzere, geliştirme programını etkileyebilecek etiketleme dokümanlarında yapılan güvenlikle ilgili anlamlı değişiklikler,
- Sağlık çalışanlarıyla kurulan iletişimler,
- Ruhsatlandırma kurumları tarafından şart koşulan yeni pazarlama sonrası çalışma 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 başlatmadan önce uzun süreli hayvan çalışmaları yürütme, değerlendirilecek maksimum dozun spesifikasyonu, pediatrik popülasyonda çalışmalar başlatmadan önce spesifik güvenlik 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 güvenlik bilgilerinde yapılan değişiklikler**

Bu bölümde, raporlama dönemi içerisinde araştırma broşürü veya diğer referans güvenlik

bilgilerinde yapılan güvenlilikle ilgili anlamlı değişiklikler listelenmelidir. Bu tür değişiklikler arasında, araştırmaya dahil edilmeme kriterleri, kontraendikasyonlar, uyarılar, önlemler, ciddi advers ilaç reaksiyonları, özel öneme sahip advers olaylar, etkileşimler ve klinik dışı çalışmalardan elde edilen önemli bulgulara ilişkin bilgiler yer alabilir. Bu değişikliklerle ilgili spesifik bilgiler DSUR'un uygun bölümünde verilmelidir.

### **5. Raporlama dönemi sırasında devam eden veya tamamlanan klinik çalışmaların envanteri**

Bu bölüm, raporlama döneminde destekleyici tarafından devam eden ve tamamlanan klinik çalışmaların, detaylı bilgilerin ek halinde bir tabloda sunulduğu kısa bir genel özetini vermelidir. Endikasyon, formül ve eğer uygunsa 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, çalışma popülasyonu (yaş, cinsiyet, endikasyon(lar), spesifik hasta grupları, örneğin böbrek fonksiyonu bozukluğu olan çalışma gönüllüleri veya tedaviye direnç gösteren çalışma gönüllüleri),
- Klinik araştırmanın başlama tarihi,
- Araştırmaya dahil 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 çalışmalar için gerçek katılımcı sayıları veya kör çalışmalar için randomizasyon planına göre elde edilen tahmini sayılar verilmelidir.)

### **6. Tahmini kümülatif maruziyet**

DSUR'da kümülatif maruziyet ile ilgili bilgi verilmelidir. Kümülatif gönüllü maruziyetine ait tahmini bir rakam, ciddi advers olayların kümülatif özet tablolarının hazırlanmasında ve genel güvenlilik değerlendirmesinde faydalı olabilir. Gönüllü kaydının hızlı yapılması, körlüğün kaldırılmadığı devam eden çalışmaların sayısı gibi bazı faktörler nedeniyle klinik çalışma 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 açısından araştırmalar arasında önemli farklılıklar olduğunda, bu farklar tablolar halinde belirtilebilir veya ayrı tablolar hazırlanabilir.
- Ciddi advers olayların özet tabloları endikasyonlara göre sunuluyorsa, maruziyet verileri

de, mevcut olduğunda, endikasyona göre sunulmalıdır.

- Araştırma ürününe veya karşılaştırma ürününe randomize edilen gönüllüler arasında maruziyet süreleri açısından önemli farklar, ya da klinik araştırmalar arasında maruziyet 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 güvenlik 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 çalışma maruziyet verileri elde etmek uygun veya faydalı olmayabilir, Bu koşullarda destekleyici bir açıklama sunulmalıdır.

### 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'da yer almalıdır.

### 7. Sıralı listeler ve özet tablolarındaki veriler

DSUR'da önemli klinik güvenlik bilgileri sunulmalıdır:

- DSUR'da 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 ilaç 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'daki özet

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'u hazırlamaya yönelik spesifik amaç için verilerin körlüğünü kaldırmamalıdır. Anlaşılmasını hızlandırmak için faydalı olacaksa, destekleyicinin takdirine bağlı olarak, spesifik verileri göstermek için grafik görüntüler kullanılabilir.

Advers olay veya reaksiyon terimlerini kodlamak için 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 veritabanına 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 çalışmalarında hastalığın ilerlemesi gibi).

#### **7.1. Referans bilgisi**

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

#### **7.2. Raporlama dönemi sırasındaki ciddi advers reaksiyonların sıralı listeleri**

DSUR'un 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 çalışmalarda rapor edilen bütün ciddi advers reaksiyonlar (körleştirilmiş ve körlüğü kaldırılmış) ile ilgili anahtar bilgileri vermelidir. Veriler çalışmaya 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 dahil edilebilir.

Sıralama listesine aşağıdaki bilgiler dahil edilmelidir:

- Araştırma kimlik numarası
- Gönüllü kodu
- Destekleyicinin advers reaksiyon vaka referans numarası
- Vakanın 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 (iyileşti, ölümcül, düzelme, sekel, bilinmiyor gibi) Bu alan, reaksiyonların hasta açısından sonuçlarını göstermelidir (birden fazla reaksiyonun farklı sonuçlarının en kötüsü kullanılarak)
- Uygun olduğunda yorumlar (destekleyici bildirim yapanla farklı düşüncede ise nedensellik, reaksiyonda direkt olarak 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 çalışmalarında uluslararası geliştirme doğum tarihinden güncel DSUR'un 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 çalışmalardan elde edilen önemli bulgular**

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

#### **8.1. Tamamlanan klinik çalışmalar**

DSUR'un bu bölümü, raporlama dönemi sırasında tamamlanan klinik çalışmalardan 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 çalışmalar**

Destekleyici devam eden çalışmalarda ortaya çıkan klinik olarak önemli bilgilerden haberdar ise (ara güvenlilik analizleri vasıtası ile veya advers olay yaşayan gönüllülerin körlüğünün kaldırılması ile öğrenilen) bu bölüm 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 çalışmalarında yer alan gönüllülerin uzun süreli takibinden elde edilen bilgileri sunmalıdır. Geliştirme programı tamamlandığında ve uzun süreli takip DSUR için veri oluşturan devam eden tek aktivite olduğunda, bu bölüm yeni bilgilerin sunulduğu tek bölüm olabilir.

#### **8.4. Araştırma ürününün diğer terapötik kullanımları**

DSUR'un bu bölümü ilgili mevzuata göre istenen bildirimlerle birlikte spesifik bir protokolü takip eden ve destekleyici tarafından yürütülen diğer programlardan elde edilen klinik olarak

önemli güvenlik bilgilerini içermelidir (genişletilmiş erişim programları, insani amaçlı ilaca erken erişim programları, özel hasta kullanımı gibi).

#### **8.5. Kombinasyon tedavileri ile ilişkili yeni güvenlik verileri**

DSUR, sabit bir kombinasyon ürününün veya çoklu ilaç rejiminin bir ögesi olarak da geliştirilen bir araştırma ürünü içinse, bu bölüm kombinasyon tedavisi DSUR'unun önemli güvenlik bulgularını özetlemelidir.

Bunun tersine, DSUR çoklu ilaç tedavisi için veya sabit kombinasyon ürünü içinse, bu bölüm tek tek ögelerin çalışmalarında ortaya çıkan önemli güvenlik verilerini özetlemelidir.

Alternatif olarak, kombinasyona özgü bilgiler, kombinasyonun bir ögesi veya bütün ögeleri için DSUR'un ayrı bir bölümüne veya bölümlerine dahil edilebilir.

#### **9. Doğrudan müdahale olmayan klinik çalışmalardan elde edilen güvenlik bulguları**

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

#### **10. Diğer klinik çalışmaların güvenlik bilgileri**

Bu bölüm, raporlama dönemi sırasında destekleyicinin eline geçen diğer klinik çalışma kaynaklarının güvenlikle ilgili bilgilerini özetlemelidir (randomize klinik çalışmaların toplu analizlerinin veya meta-analizlerinin sonuçları, araştırmacının başlattığı çalışmaların sağladığı güvenlik bilgileri gibi).

#### **11. Pazarlama deneyiminden elde edilen güvenlik bulguları**

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

#### **13. Literatür**

Bu bölüm, araştırma ürünü ile ilgili olarak raporlama dönemi sırasında destekleyicinin eline geçen bilimsel literatürde yayınlanmış olan veya yayınlanmamış tasarlarda mevcut olan yeni ve önemli güvenlik bulgularını özetlemelidir. Bu bölüm, klinik dışı ve klinik çalışmaların ve ilişkili ve uygulanabilir ise, aynı sınıftan olan ilaçların bilgilerini içermelidir. Bilimsel bir toplantıda sunulan ve özet olarak yayınlanmış olan önemli yeni güvenlik bilgilerini de özetlemelidir ve destekleyici mümkünse özetin bir kopyasını sunmalıdır.

#### **14. Diğer DSUR'lar**

Destekleyici tek bir araştırma ürünü için tek bir DSUR hazırlamalıdır. Ancak destekleyici tek bir araştırma ürünü için birden fazla DSUR hazırlarsa (örneğin farklı endikasyonları, gelişim

programlarını veya formülasyonları kapsayan), bu bölüm, bu rapor içinde başka bir yerde sunulmamışsa diğer DSUR'ların önemli bulgularını özetlemelidir.

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

### **15. Etkisizlik**

Ciddi veya yaşamı tehdit eden hastalıkları tedavi etmeyi hedefleyen araştırma ürünleri için etkisizlik gösteren veriler veya belirlenmiş tedavilere göre etkisizlik (örneğin akut koroner sendromlar için yeni bir anti-trombosit ilacın çalışmasında aşırı kardiyovasküler advers olaylar) gönüllüler için önemli bir riski yansıtabilir ve bu bölümde özetlenmelidir.

### **16. Yerel mevzuata özgü bilgi**

Bu bölümdeki bilgiler yerel mevzuata uymak üzere kullanılabilir ve DSUR eklerinde sunulabilir. Destekleyiciler aşağıdaki bölümlerden hangisinin dahil edilmesi gerektiğini ve bu bölümlerin kapsamı gereken klinik çalışma 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 çalışmalara katılım 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 güvenlik konusu, DSUR da uygun bir şekilde ele alınmalıdır.
- Raporlama dönemi sırasında advers bir olayla bağlantılı olarak klinik çalışmalardan ayrılan gönüllülerin listesi: Bu liste, araştırma ürünü ile ilişkili olduğu düşünülün veya düşünülmesin raporlama dönemi sırasında advers bir olayla ilişkili olarak klinik çalışmalardan ayrılan bütün gönüllüleri içermelidir. Bu ayrılışların gözden geçirilmesi ile belirlenen herhangi bir güvenlik konusu DSUR da 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 özetini içermelidir ve bu değişikliklerden kaynaklanan potansiyel güvenlik konularını uygun olduğunda DSUR da tartışmalıdır.
- Gelecek yıl için genel araştırma planının belirtilmesi: Bu bölüm, önceki yıl sunulanın yerini almak üzere bir araştırma planını ana hatlarıyla belirtmelidir.

### **17. Güncel bilgiler**

Bu bölüm, veri kilit noktasından sonra, ama DSUR hazırlanırken ortaya çıkan potansiyel olarak önemli güvenlik bulguları ile ilgili bilgileri özetler. Örnek olarak klinik olarak önemli yeni vaka bildirimleri, önemli takip verileri, klinik olarak önemli toksikolojik bulgular ve destekleyici, veri izleme komitesi veya ruhsatlandırma yetkilisinin güvenlik nedeni ile uyguladığı herhangi bir eylem verilebilir. Genel güvenlik 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'un kapsadığı dönem içinde toplanan yeni bilgileri ve satış izni olan araştırma ürünleri için klinik olarak önemli pazarlama sonrası verileri göz önüne almalıdır. DSUR'un daha önceki bölümlerinde sunulan bilgileri özetlememelidir veya tekrarlamamalıdır, ancak bu bilgilerin bir yorumunu ve klinik çalışma popülasyonu ve gelişim programı ile ilgili sonuçlarını 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 dahil olmak üzere advers olaylar nedeniyle çalışma 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
- Hasta uyuncu olmadığına dair kanıt
- Doz aşımı ve doz aşımı tedavisi
- İlacın yanlış ve kötüye kullanımı
- Protokolde öngörülen prosedürlerden veya belirli bir çalışmanın yapılma şekli veya tasarımıyla ilişkili prosedürlerden kaynaklanan güvenlilik sorunları
- Aynı sınıfa ait başka bir ilaç 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'dan bu

zamana kadar bu dengede herhangi bir değişiklik olup olmadığı belirtilmelidir. Bu bölüm araştırma ürürününe 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 ilaç sınıfıyla 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 güvenlik spesifikasyonu için gerekçe oluşturabilir.

Tam olarak değerlendirilmiş veya giderilmiş riskler özette kalmalı ve kısaca açıklanmalıdır. Örneğin toksikoloji çalışmalarından veya erken klinik çalışmalardan elde edilen sonraki klinik verilerle kanıtlanmamış bulgular.

### **20. Sonuçlar**

Sonuçta en son DSUR'dan bu zamana kadar elde edilen bilgiler nedeniyle geçmiş etkililik ve güvenlik verilerinde yapılan değişiklikler kısaca açıklanmalıdır. Sonuçta klinik geliştirme programında ortaya çıkan güvenlik sorunlarını ele almak üzere gerçekleştirilen veya gerçekleştirilecek olan faaliyetler ana hatlarıyla açıklanmalıdır.

### **21. DSUR Ekleri**

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

- Araştırma broşürü
- Önemli ruhsatlandırma taleplerini içeren kümülatif tablo
- Devam eden ve tamamlanan klinik çalışmaların durumu
- Demografik verileri gösteren kümülatif özet tablolar
- Ciddi advers reaksiyonların sıralama listeleri
- Ciddi advers olayları gösteren kümülatif özet tablo
- Bildirim döneminde ölen gönüllülerin listesi
- Bildirim döneminde çalışmayı 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 ÇALIŞMA LİSTELEMELERİ İÇİN TABLO VE TABLO BAŞLIĞI ÖRNEKLERİ

**TABLO 1: Devam Eden ve Tamamlanan Klinik Çalışmaların Durumu**

Devam Eden Çalışmaların Özeti [Çalışma İlacı]

Çalışma Kodu	Fazı	Ülke	Çalışmanın başlığı	Çalışmanın tasarımı	Doz rejimi	Çalışma popülasyonu	FVFP (ilk hasta ilk visit)	Kaydedilmesi Planlanan Olgu	Gönüllü maruziyeti*

\*[tarih] itibarıyla çalışmaya alınan ve randomizasyon uygulanan toplam hasta sayısını temel alır

DSUR Döneminde Tamamlanan Klinik Araştırmaların Durumu [Çalışma İlacı]

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

**TABLO 2: Tahmini Kümülatif Gönüllü Maruziyeti**

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

Tedavi	Gönüllü sayısı
İlaç	
Karşılaştırma ilacı	
Plasebo	

**TABLO 3: Tamamlanan Klinik Çalışmalardan Gelen, Yaş ve Cinsiyete Göre Araştırma Ürünü Kullanan Kümülatif Gönüllü Maruziyeti \***

Yaş aralığı	Gönüllü sayısı		
	Erkek	Kadın	Toplam

\* [tarih] itibarıyla tamamlanmış çalışmalardan elde edilen veriler

**TABLO 4: Tamamlanan Klinik Çalışmalardan Gelen, Irk Grubuna Göre Araştırma Ürününe Yönelik Kümülatif Gönüllü Maruziyeti \***

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

\* [tarih] itibarıyla tamamlanmış çalışmalardan elde edilen veriler

**TABLO 5: Ciddi Advers Reaksiyonların Dönemsel Sıralama Listelemeleri İçin Kullanılacak Başlık Örnekleri**

Ciddi Advers Etkilerin Dönemsel Sıralama Listelemeleri

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

\*Çalışma/merkez/hasta

\*\*Yalnızca primer ciddi advers ilaç reaksiyonu

**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	[Çalışma 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
Sinir sistemi bozukluğu	2	2	4	7
Senkop	2	2	4	7