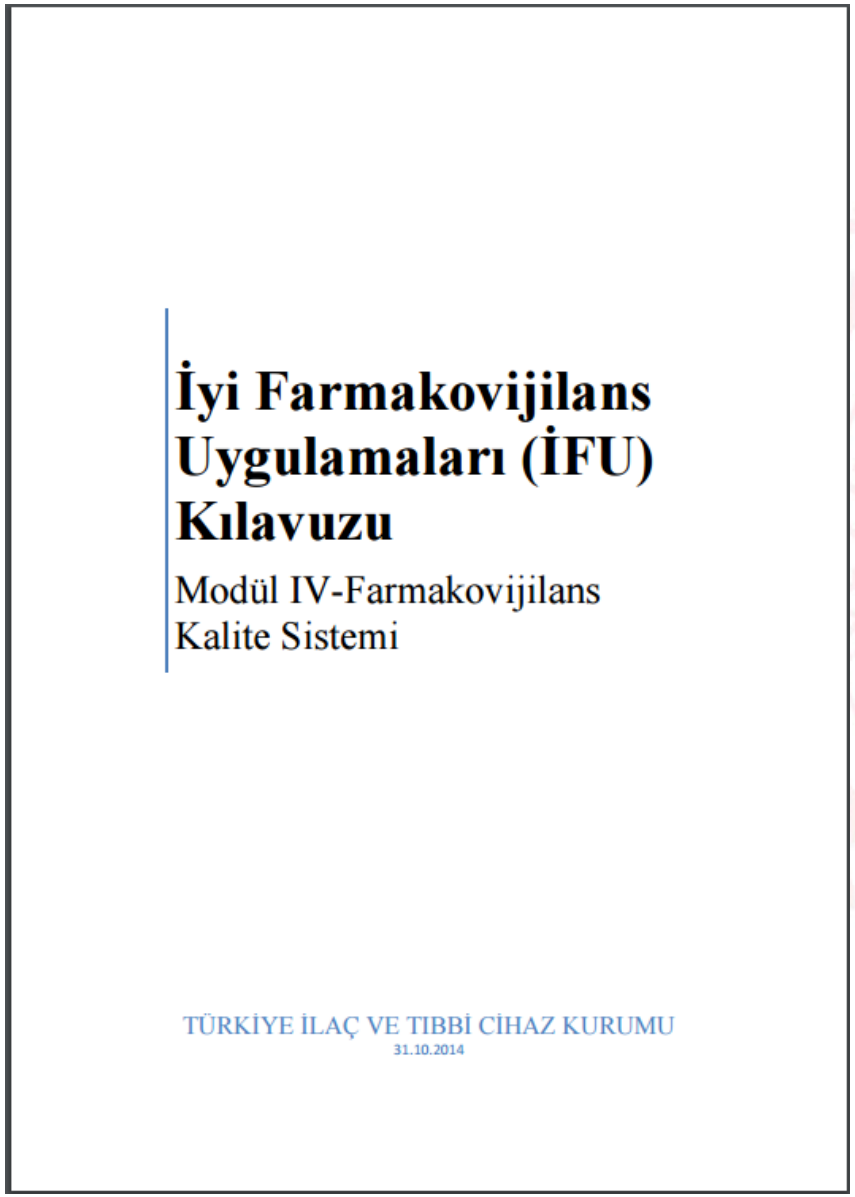
İYİ FARMAKOVİJİLANS UYGULAMALARI KILAVUZU (İFU)

MODÜL IV-FARMAKOVİJİLANS KALİTE SİSTEMİ

XXIII. Farmakovijilans Yetkilileri Eğitimi, 2-3 Aralık 2021

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

GİRİŞ


İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu

Modül IV-Farmakovijilans Kalite Sistemi

TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

31.10.2014

- Ruhsat sahipleri, farmakovijilans faaliyetlerini gerçekleştirmek üzere **uygun ve etkili kalite sistemlerini oluşturmalı ve kullanmalı**dır.

- Kalite sistemi uygulaması, tüm kalite hedefleri ile yol gösterici ilkelere uygun olarak yapılmalı ve kalite sisteminin kapsadığı her bir ilaç için kalite hedeflerinin sağlanmasının farmakovijilans ile ilgili görevlerin yerine getirilmesinde ne kadar önemli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

FARMAKOVİJİLANS SİSTEMİ

- «İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik»te belirtilen görev ve sorumlulukların yerine getirilmesi için kullanılan ve ilaçların güvenliliğini izleyerek yarar/risk dengesinde olabilecek tüm değişiklikleri tespit etmek üzere tasarlanmış olan sistem»

FARMAKOVİJİLANS SİSTEMİNİN KALİTESİ

- Farmakovijilans sisteminin kalitesi, farmakovijilansın hedeflerine uygun sonuçlar elde etmek üzere tahmin edilen olasılıklar da göz önünde bulundurularak tasarlanmış sistemin tüm özelliklerini ifade eder.

- Kalite **derecelendirmeye tâbidir ve ölçülebilir.**

- Hedeflenen kalite derecesine **ulaşılıp ulaşılmadığını ölçmek** için **kalite gereklilikleri önceden tanımlanmalıdır**.

KALİTE SİSTEMİNE İLİŞKİN GENEL ESASLAR

- Ruhsat sahipleri, kendi farmakovijilans faaliyetlerinin ifasına yönelik olarak **yeterli ve etkili bir kalite sistemi** kullanır.

KALİTE SİSTEMİ NELERİ KAPSAR?

- Kalite sistemi
  - Teşkilat yapısını
  - Sorumlulukları
  - Prosedürleri
  - Süreçleri
  - Kaynak yönetimini
  - Uyum yönetimini
  - Kayıt yönetimini kapsar.

KALİTE DÖNGÜSÜ

- Kalite sistemi, aşağıdaki faaliyetlerin tümünü temel alır:
    - Kalite planlaması
    - Kaliteye uyum
    - Kalite kontrol ve güvence
    - Kalite iyileştirmeleri

- Kalite sistemi için benimsenen tüm unsurlar **sistemli ve düzenli bir biçimde belgelenir** (Kalite el kitabı gibi yazılı politika ve usuller halinde…)

FARMAKOVİJİLANSA YÖNELİK GENEL KALİTE HEDEFLERİ

Yasal gerekliliklere uyum sağlanması

Advers reaksiyonların meydana getirebileceği zararın önlenmesi

İlaçların güvenli ve etkili kullanımının sağlanması

HASTALARIN VE HALK SAĞLIĞININ KORUNMASINA KATKIDA BULUNULMASI

TEMEL ESASLAR-I

- Hastaların ve sağlık mesleği mensuplarının, ilaçların güvenliliği ile ilgili tüm gereksinimleri karşılanmalıdır.
- Üst yönetim, kalite sisteminin uygulanması ve tüm personelin kalite hedefleriyle ilgili olarak motive edilmesinde liderlik sağlamalıdır.
- Ruhsat sahibinin tüm çalışanları, görevleri ve sorumluluklarına uygun derecede farmakovijilans sistemine dâhil olmalı ve farmakovijilans sistemini desteklemelidir.
- Organizasyonla ilgili herkes, kalitenin sürekli iyileştirilmesini sağlamalıdır.

TEMEL ESASLAR-II

- Kaynaklar ve görevler, farmakovijilansın proaktif, riskle orantılı, sürekli ve bütünleşik bir şekilde yürütülmesini destekleyecek yapılar ve süreçler olarak organize edilmelidir.

- İlaçların yarar/risk dengesine dair tüm mevcut kanıtlar sağlanmalı ve yarar/risk dengesini ve ilacın kullanımını etkileyebilecek ilgili tüm konular karar alma sürecinde göz önünde bulundurulmalıdır.

- Ruhsat sahipleri, hastalar, sağlık mesleği mensupları ve ilgili diğer kurum ve kuruluşlar arasında geçerli yasal hükümlere uygun olarak iyi bir işbirliği geliştirilmelidir

ORGANİZASYONDAKİ KALİTE SİSTEMİ SORUMLULUKLARI

Yönetici personelin sorumlulukları:

- Kalite sisteminin uygun şekilde dokümantasyonu
- Kalite sistemini açıklayan belgelerin belge kontrolüne tabî olmalarının sağlanması
- Eğitim verilmesi
- Uygun ve yeterli tesis, donanım vs. sağlanması
- Uyum yönetimi

ORGANİZASYONDAKİ KALİTE SİSTEMİ SORUMLULUKLARI

- Kayıt yönetimi
- Farmakovijilans sisteminin risk temelli yaklaşımla gözden geçirilmesi, gerekli durumlarda düzenleyici ve önleyici önlemler almak
- Zamanında ve etkili iletişim mekanizmalarının bulunması
- Düzeltici, önleyici iyileştirici faaliyetler
- Yoklamaların gerçekleştirilmesi

PERSONELİN FARMAKOVİJİLANS EĞİTİMİ-I

- Yeterli sayıda yetkin, uygun vasıflara sahip ve eğitimli personel bulunması
- Farmakovijilans faaliyetlerinin gerçekleştirilmesinde yer alan tüm personelin başlangıç eğitimi ve sürekli eğitiminin sağlanması
- Eğitim planları ve kayıtlarının saklanması
- Eğitimin başarıya ulaşıp ulaşmadığının anlaşılması için süreçlerin bulunması

PERSONELİN FARMAKOVİJİLANS EĞİTİMİ-II

- Organizasyonun tüm personeli, bir güvenlilik sorununu fark ettiğinde, ne yapılması gerektiğine dair bilgiyi edinmiş olmalıdır.

- Spesifik olarak bir farmakovijilans görevi ve sorumluluğu atanmamış ancak faaliyetleri farmakovijilans sistemi veya farmakovijilansın yürütülmesi üzerinde etkili olabilecek personel için de, organizasyon tarafından uygun eğitimler verilmelidir

FARMAKOVİJİLANSA YÖNELİK TESİSLER VE DONANIM

- Farmakovijilans süreçlerinin ve bunların sonuçlarının yürütülmesi için gerekli olan kaliteye ulaşılması, esas olarak süreçlerin desteklenmesi için kullanılan uygun tesisler ve donanımlarla (ofis alanı, bilgi teknoloji sistemleri ve (elektronik) depo alanı) bağlantılıdır.

- Bunlar, farmakovijilansın kalite hedefleriyle uyumlu olarak, amaçlanan kullanıma uygun şekilde konumlandırılmalı, tasarlanmalı, inşa edilmeli, uyarlanmalı ve korunmalıdır.

- Farmakovijilansın yürütülmesi açısından kritik olan tesisler ve donanımlar, amaçlanan kullanıma uygunluklarının kanıtlanması için, uygun kontrollere, yeterlilik testine ve/veya validasyon faaliyetlerine tabi tutulmalıdır.

RUHSAT SAHİBİNİN UYUM YÖNETİMİ-I

Ruhsat sahipleri, uyum yönetimi amacıyla, spesifik kalite sistemi prosedürleri ve süreçlerine sahip olmalıdır:

- Farmakovijilans verilerinin sürekli izlenmesi, riski en aza indirme ve önleme seçeneklerinin incelenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması
- İlaçların riskleriyle ilgili tüm bilgilerin bilimsel değerlendirmeye tâbi tutulması
- Ciddi advers reaksiyonlara ilişkin doğru ve doğrulanabilir verilerin yasal olarak gereken zaman sınırlarında TÜFAM'a sunulması
- Mükerrer sunumların önlenmesine ve sinyallerin doğrulanmasına yönelik süreçler de dâhil olmak üzere ilaçların risklerine ilişkin sunulan bilgilerin kalitesinin, bütünlüğünün ve noksansızlığının sağlanması

RUHSAT SAHİBİNİN UYUM YÖNETİMİ-II

- Ruhsat sahibinin, yeni ve değişen riskler, farmakovijilans sistemi ana dosyası, risk yönetim sistemleri, risk minimizasyon faaliyetleri, periyodik yarar/risk değerlendirme raporları, düzeltici ve önleyici faaliyetler, ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmaları dahil olmak üzere Kurum ile etkili iletişimi

- Bilimsel verilerin ışığında ürün bilgilerinin ruhsat sahibi tarafından güncellenmesi

- İlgili güvenlilik bilgilerinin sağlık mesleği mensuplarına ve hastalara uygun yollarla duyurulması

UYUM YÖNETİMİ-III

- MedDRA terminolojisinin kullanımının sistematik veya düzenli rastgele incelemeler ile izlenmesi

❖ **Farmakovijilans yükümlükleri için ruhsat sahibi tarafından SFHK'nın görevlendirilmesi durumunda da, söz konusu görevler için etkili bir kalite sisteminin uygulanmasını sağlama sorumluluğu ruhsat sahibine aittir.**

KAYIT YÖNETİMİ-I

- Organizasyon, tüm farmakovijilans bilgilerini kaydetmeli ve bu bilgilerin doğru ve eksiksiz raporlanmasına, yorumlanmasına, kontrol edilmesine ve doğrulanmasına olanak sağlayacak şekilde kullanıldığından ve saklandığından emin olmalıdır.

- Kayıt yönetim sistemi aşağıdakileri desteklemelidir:
  - Farmakovijilans verilerinin, eksiksizliği, doğruluğu ve bütünlüğünü de içeren kalite yönetimi
  - Tüm kayıtlara zamanında erişim
  - Etkili iç ve dış iletişim
  - Farmakovijilans sistemleriyle ve her bir ilaç için yürütülen farmakovijilans faaliyetleri ile ilgili belgelerin geçerli saklama sürelerine uygun olarak saklanması

KAYIT YÖNETİMİ-II

Bunlara ilaveten;

- Ruhsat sahipleri, advers reaksiyon raporlarının izlenebilirliğini ve takibini sağlayan mekanizmalar oluşturmalıdır.
- Tüm farmakovijilans faaliyetlerinde kişisel verilerin korunması temel hakkı yasal hükümlere uygun olarak eksiksiz ve etkili bir şekilde garanti altına alınmalıdır
- Veri güvenliliğini ve gizliliğini sağlamak amacıyla, farmakovijilans verilerinin saklanması ve işlenmesine dair her aşamada, gerekli önlemleri almalıdır (Belgelere ve veri tabanlarına erişimin sınırlandırılması gibi)
- Farmakovijilans verilerinin ve kayıtlarının, geçerli kayıt saklama süresi boyunca tahripten korunmasını sağlamak için uygun yapılar ve süreçler bulunmalıdır.

KAYIT YÖNETİMİ VE VERİLERİN SAKLANMASI-III

- İlaçlarla ilgili farmakovijilans verileri ve belgeleri, ilacın ruhsatı geçerliliğini koruduğu sürece ve ruhsat geçerliliği sona erdikten sonra en az 10 yıl süreyle muhafaza edilir.

- Farmakovijilans sistemi ana dosyasındaki minimum öğeler, ana dosyada tanımlanan sistem var olduğu sürece ve ruhsat sahibi tarafından resmi olarak sonlandırılmasından sonra en az 5 yıl süreyle saklanır.

KALİTE SİSTEMİNİN DOKÜMANTASYONU-I

Kalite sistemi aşağıdakilerle belgelenmelidir:

- Organizasyonel yapılar ve personelin görevlendirilmesi ile ilgili belgeler
- Eğitim planları ve kayıtları
- Uyum yönetim süreçleri ile ilgili talimatlar
- İş sürekliliği de dâhil acil durumda kullanılacak süreçlerle ilgili uygun talimatlar
- Farmakovijilans faaliyetlerinin iyi bir şekilde gerçekleştirildiğini sürekli olarak izlemek için kullanılan performans göstergeleri
- Tarihleri ve sonuçları daâhil olmak üzere kalite yoklamalarının ve takip yoklamalarının raporları

KALİTE SİSTEMİNİN DOKÜMANTASYONU-II

- Kalite sisteminin verimli çalışmasını ve özellikle kalite hedeflerini yerine getirebilme kapasitesini izlemeye yönelik yöntemler
- Kayıt yönetim politikası
- Geçerli gereklilikler, protokoller ve yöntemlerin gerektirdiği tüm adımların atıldığını gösteren işlevsellik kontrollerini, yeterlilik ve validasyon faaliyetlerini içeren, tesis ve donanım kayıtları ve raporları
- Oluşturulan kalite sistemindeki eksiklikler ve sapmaların izlendiğini, düzeltici ve önleyici faaliyetlerin gerçekleştirildiğini, eksikliklerle veya sapmalarla ilgili çözümler uygulandığını ve gerçekleştirilen faaliyetlerin etkinliğinin doğrulandığını gösteren kayıtlar

KALİTE SİSTEMİYLE İLGİLİ İLÂVE DOKÜMANTASYONLAR

- FSAD’daki insan kaynakları yönetimi
- Yönetimde ve denetimde görev alan personelin görevlerini tanımlayan iş tanımları
- Yönetim ve denetimde yer alan personelin hiyerarşik ilişkilerini tanımlayan bir organizasyon şeması
- FSAD’daki kritik süreçlerle ilgili talimatlar
- FSAD’daki kayıt yönetim sistemleri
- Organizasyon yapısı, görev atamaları, farmakovijilans görevlerinde doğrudan yer alan tüm personelin sorumlulukları ve yetkileri

KRİTİK FARMAKOVİJİLANS SÜREÇLERİ-I

- İlaçların güvenlilik profilinin sürekli izlenmesi ve yarar/risk değerlendirmesi
- Risk yönetim sistemlerinin oluşturulması, değerlendirilmesi, uygulanması ve risk minimizasyonunun etkinliğinin değerlendirilmesi
- Tüm kaynaklardan gelen BOGR'lerin toplanması, yönetimi, kalite kontrolü, eksik bilgilerin takibi, kodlanması, sınıflandırılması, mükerrer bildirimlerin saptanması, değerlendirilmesi ve zamanında Kuruma iletilmesi

KRİTİK FARMAKOVİJİLANS SÜREÇLERİ-II

- Sinyal yönetimi
- PYRDR'in zamanlamalarının belirlenmesi, hazırlanması sunumu ve değerlendirilmesi
- Kurumdan gelen taleplere doğru ve eksiksiz bilgiyle cevap verilmesi ve taahhütlerin yerine getirilmesi
- Farmakovijilans ve ilaç kalite kusuru sistemleri arasındaki etkileşim
- İlaçların yarar/risk dengesindeki değişikliklerin bildirilmesi başta olmak üzere ruhsat sahipleri ve Kurum arasında güvenlilik sorunlarıyla ilgili iletişim

KRİTİK FARMAKOVİJİLANS SÜREÇLERİ-III

- İlaçların güvenli ve etkili kullanımı amacıyla hastalara ve sağlık mesleği mensuplarına ilaçların yarar/risk dengesindeki değişikliklere dair bilginin iletilmesi
- Değerlendirmelerden çıkarılan sonuçlar ve Kurumun talepleri de dâhil olmak üzere ürün bilgilerinin mevcut bilimsel veriler ışığında güncel tutulması
- Aciliyet durumunda ruhsatta güvenlilik nedenleriyle yapılan değişiklikler

İŞ SÜREKLİLİĞİ

İş sürekliliği planları risk bazlı olarak oluşturulmalı ve aşağıdakileri içermelidir:

- Genel olarak organizasyonda yer alan personeli ve altyapıyı ya da özellikle farmakovijilans yapılarını ve süreçlerini ciddi derecede etkileyebilecek olaylarla ilgili hükümler.

- Organizasyonun kendi içinde, farmakovijilans görevlerini paylaşan organizasyonlar arasında ve ayrıca ruhsat sahipleri ve Kurum arasında acil bilgi alışverişi için yedekleme sistemleri.

PERFORMANS VE ETKİNLİĞİN İZLENMESİ

Farmakovijilans sisteminin ve ona ait kalite sisteminin performans ve etkinliğini izlemeye yönelik süreçler aşağıdakileri içermelidir:

- Sistemlerin yönetimden sorumlu kişiler tarafından incelenmesi
- Yoklamalar
- Uyum izleme
- Denetimler
- İlaçların risklerini en aza indirmek ve hastalarda güvenli ve etkili kullanımını desteklemek amacıyla gerçekleştirilen faaliyetlerin etkinliğinin değerlendirilmesi

YOKLAMA

- Kalite sistemi, düzenli aralıklarla riske dayalı yoklamalardan geçirilir.
- Bu yoklamalar, yoklamaya konu olan iş ve süreçlerle doğrudan bağlantısı ve sorumluluğu olmayan kişiler tarafından gerçekleştirilir.
- Tespit edilen noksanlıklara ilişkin takip yoklaması da dâhil olmak üzere gerektiğinde düzeltici ve önleyici aksiyonlar gerçekleştirilir.
- Yoklama raporu, ilgili konulardan sorumlu yönetim birimine iletilir. Yoklama ve takip yoklamalarının tarihleri ve sonuçları belgelenir.

RUHSAT SAHİBİNİN SORUMLULUKLARI

- Farmakovijilans sisteminin bir parçası olarak, Türkiye'de farmakovijilanstan sorumlu olmak üzere, uygun özelliklere sahip, daima ve sürekli olarak bir farmakovijilans yetkilisi ve farmakovijilans yetkilisinin vekili bulundurulmalıdır.
- Farmakovijilans yetkilisinin görevleri bir iş tanımı ile tanımlanmalıdır.
- Farmakovijilans yetkilisinin hiyerarşik ilişkisi diğer yönetim ve denetim çalışanlarınınki ile birlikte bir organizasyon şemasında tanımlanmalıdır.
- Farmakovijilans yetkilisi ile ilişkili bilgiler farmakovijilans sistemi ana dosyasına eklenmelidir.
- Ruhsat sahibi, farmakovijilans yetkilisinin kalite sistemini ve farmakovijilans faaliyetlerini etkileyecek yeterli otoriteye sahip olmasını sağlamalıdır.

RUHSAT SAHİBİNİN SORUMLULUKLARI

- Ruhsat sahibi, farmakovijilans yetkilisinin sorumluluklarını tam olarak yerine getirebilmesi için gerekli yapı ve süreçlerin yürürlükte olmasını sağlamalıdır.

- Ruhsat sahibi farmakovijilans yetkilisinin ilgili ve ilgili olduğunu düşündüğü tüm bilgilere erişebilmesini sağlamalıdır.

- Bir ruhsat sahibi başka bir ruhsat sahibi, organizasyon veya kişi ile bir ortaklık kurmak istediğinde, farmakovijilans yetkilisi bilgilendirilmeli ve farmakovijilans sistemi ile ilişkili tüm gerekli koşulların dahil edilebilmesi için sözleşmelerin hazırlanma aşamasına dahil olmalıdır.

FARMAKOVİJİLANS YETKİLİSİNİN GÖREVİ-I

❖Farmakovijilans yetkilisi ruhsat sahibinin farmakovijilans sistemini kurmasından ve sürdürmesinden sorumludur.

Farmakovijilans yetkilisinin spesifik ilâve sorumlulukları:

- İlaçların güvenlilik profilleri ve ortaya çıkan güvenlilik endişelerine ilişkin bilgi sahibi olmak
- İlaçların güvenliliği ve güvenli kullanımı ile ilişkili tüm koşul veya yükümlülükler hakkında bilgi sahibi olmak
- Riskleri en aza indirmek için alınan önlemlere ilişkin bilgi sahibi olmak

FARMAKOVİJİLANS YETKİLİSİNİN GÖREVİ-II

- Risk yönetim planlarının içeriğini bilmek ve üzerinde yeterli yetkiye sahip olmak
- Risk yönetim planlarına uygun olarak gerçekleştirilen ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmalarının incelenmesine ve protokollerin sonlandırılmasına katılmak
- Çalışmaların sonuçları dahil Kurum tarafından istenen ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmalarından bilgi sahibi olmak
- Yasal gereklilikler ve İFU'ya uygun olarak farmakovijilans faaliyetlerinin yürütülmesini ve farmakovijilans ile ilişkili tüm belgelerin teslimini sağlamak

FARMAKOVİJİLANS YETKİLİSİNİN GÖREVİ-III

- Kuruma sunulan belgelerde doğruluk ve eksiksizlik başta olmak üzere gerekli kaliteyi sağlamak
- İlaçların yarar/risk değerlendirmesinde kullanılmak üzere gereken ek bilgilerin temini için Kurum tarafından yapılacak herhangi bir talebe tam ve hemen cevap verilmesini sağlamak
- Kuruma yarar/risk değerlendirmesi ile ilişkili diğer tüm bilgileri temin etmek
- Ortaya çıkan güvenlilik sorunları üzerine mevzuattaki eylemlerin hazırlanması için girdi sağlamak (örn; varyasyonlar, acil güvenlik kısıtlamaları, hastalar ve sağlık çalışanları ile iletişim)

SÖZLEŞME DURUMUNDA KALİTE SİSTEMİ KOŞULLARI

- Ruhsat sahibi farmakovijilans sisteminin belirli faaliyetleri için sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşu (SFHK) ile ya da bir servis sağlayıcısı ile sözleşme yapabilir.

- Her koşulda, ruhsat sahibi farmakovijilans sistemi ana dosyasının eksiksiz ve doğru olmasının sorumluğunu taşır.

- Farmakovijilans görev ve sorumluluklarının ve farmakovijilans sisteminin nitelikleri ve bütünlüğünün tam olarak sürdürülmesinin ve kalite sisteminin uygulanmasının nihai sorumluluğu her zaman ruhsat sahibindedir.

- Ayrıca sözleşmeli taraflar Kurum tarafından yapılacak denetime de tabidirler ve İFU'da açıklanan tüm koşullar, sözleşmeli taraflar için de geçerlidir.

SÖZLEŞME DURUMUNDA KALİTE SİSTEMİ KOŞULLARI

- Görevler bir SFHK'ya verildiğinde, ruhsat sahibi sözleşmeleri düzenlemeli, bunları detaylandırmalı ve güncellemelidir.
- Ruhsat sahibi ile diğer organizasyon arasında her bir tarafın yetki ve sorumluluklarına ilişkin düzenlemeleri tanımlayan sözleşme açık bir şekilde belgelenmelidir.
- Sözleşmeye bağlanan faaliyetler ve hizmetlerin bir tanımı FSAD'a dahil edilmelidir.
- FSAD'ın bir ekinde sözleşme konusu ürünlerin sözleşmelerinin bir listesi bulunmalıdır.

SÖZLEŞME DURUMUNDA KALİTE SİSTEMİ KOŞULLARI

- Sözleşmeler iki tarafın da tâbi olduğu yasal koşullara uyum sağlama hedefi ile hazırlanmalıdır.
- Ruhsat sahibi, yetki verdiği görevleri, sözleşmeli firmayla olası etkileşimleri, zaman çizelgeleri ile birlikte veri değişimini detaylı olarak sözleşmeye dahil etmelidir.
- Sözleşme aynı zamanda farmakovijilans veri tabanının devamlılığı için gerekli süreçler ve farmakovijilansın uygulamalı yönetimine ilişkin net bilgiler içermelidir.
- Kabul edilen düzenlemelere sürekli olarak uyulup uyulmadığının kontrolü için hangi süreçlerin yürürlükte olacağını da göstermelidir.

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