

İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu

Modül III – Periyodik Yarar/Risk
Değerlendirme Raporu
(düzeltilmiş 1. baskı)

İlk yayın tarihi	26.09.2014
Düzeltilmiş 1. baskının yayın tarihi	25.08.2022

TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU
25.08.2022

İçindekiler

BÖLÜM I

Giriş

1.1. Giriş	3
------------------	---

BÖLÜM II

Yapılar ve Süreçler

2.1. PYRDR'nin hedefi	3
2.2. PYRDR'lerde yarar/risk dengesinin değerlendirilmesine ilişkin ilkeler ve raporun bilgi kapsamı.....	4
2.3. PYRDR'lerin hazırlanmasına ilişkin ilkeler	5
2.4. Referans bilgisi.....	5
2.5. PYRDR'nin formatı ve içeriği	6
2.5.1. PYRDR'nin "Giriş" bölümü.....	9
2.5.2. PYRDR'nin "Dünyadaki ruhsat durumu" bölümü.....	9
2.5.3. PYRDR'nin "Güvenlilik nedeniyle bildirim döneminde alınan tedbirler" bölümü	9
2.5.4. PYRDR'nin "Referans güvenlik bilgilerindeki değişiklikler" bölümü	10
2.5.5. PYRDR'nin "Tahmin edilen maruziyet miktarı ve kullanım kalıpları" bölümü	10
2.5.5.1. PYRDR'nin "Klinik çalışmalarda kümülatif maruziyet" alt bölümü.....	10
2.5.5.2. PYRDR'nin "Pazarlama sonrası kümülatif ve bildirim dönemine ait hasta maruziyeti" alt bölümü.....	11
2.5.6. PYRDR'nin "Özet cetvel verileri" bölümü	12
2.5.6.1. PYRDR'nin "Referans bilgiler" alt bölümü.....	12
2.5.6.2. PYRDR'nin "Klinik çalışma kaynaklı ciddi advers olaylara ait kümülatif özet cetveller" alt bölümü.....	13
2.5.6.3. PYRDR'nin "Pazarlama sonrası veri kaynaklarına ait kümülatif ve bildirim dönemine ait özet cetveller" alt bölümü.....	13
2.5.7. PYRDR'nin "Bildirim dönemi içinde klinik çalışmalardan elde edilen önemli bulguların özetleri" bölümü.....	14
2.5.7.1. PYRDR'nin "Tamamlanan klinik çalışmalar" alt bölümü.....	15
2.5.7.2. PYRDR'nin "Devam eden klinik çalışmalar" alt bölümü	15
2.5.7.3. PYRDR'nin "Uzun süreli takip" alt bölümü.....	15
2.5.7.4. PYRDR'nin "İlacın farklı terapötik alanda kullanımı" alt bölümü	15
2.5.7.5. PYRDR'nin "Sabit kombinasyon tedavilerine ilişkin yeni güvenlik verileri" alt bölümü	15
2.5.8. PYRDR'nin "Girişimsel olmayan çalışmalara ait bulgular" bölümü.....	15
2.5.9. PYRDR'nin "Diğer klinik çalışmalardan ve kaynaklardan edinilen bilgiler" bölümü	16
2.5.9.1 PYRDR'nin "Diğer Klinik Çalışmalar" alt bölümü	16
2.5.9.2 PYRDR'nin "İlaç Kullanım Hataları" alt bölümü	16
2.5.10. PYRDR'nin "Klinik dışı veriler" bölümü.....	16
2.5.11. PYRDR'nin "Literatür" bölümü.....	16
2.5.12. PYRDR'nin "Diğer periyodik raporlar" bölümü	17
2.5.13. PYRDR'nin "Kontrollü klinik çalışmalarda tespit edilen etkisizlik durumları" bölümü	17
2.5.14. PYRDR'nin "Son dakika bilgileri" bölümü	17
2.5.15. PYRDR'nin "Yeni, devam eden veya kapanışı yapılmış sinyallerin genel özeti" bölümü	17
2.5.16. PYRDR'nin "Sinyal ve risk değerlendirmesi" bölümü	18
2.5.16.1. PYRDR'nin "Güvenlilik sorunlarının özeti" alt bölümü	19

2.5.16.2. PYRDR'nin "Sinyal değerlendirmesi" alt bölümü	20
2.5.16.3. PYRDR'nin "Risklerin ve yeni bilgilerin değerlendirmesi" alt bölümü.....	20
2.5.16.4. PYRDR'nin "Risklerin tanımlanması" alt bölümü	21
2.5.16.5. PYRDR'nin "Risk en aza indirme tedbirlerinin etkililiği (uygulanabilirse)" alt bölümü	22
2.5.17. PYRDR'nin "Yarar değerlendirmesi" bölümü.....	22
2.5.17.1. PYRDR'nin "Klinik araştırmalar sırasında ve pazarlama sonrası dönemde tespit edilen önemli temel etkililik bilgileri" alt bölümü.....	22
2.5.17.2. PYRDR'nin "Klinik araştırmalar sırasında ve pazarlama sonrası dönemde yeni tespit edilen etkililik bilgileri" alt bölümü	23
2.5.17.3. PYRDR'nin "Yararların tanımlanması" alt bölümü	23
2.5.18. PYRDR'nin "Ruhsatlı endikasyonlara yönelik bütünsel yarar/risk analizi" bölümü	24
2.5.18.1. PYRDR'nin "Yarar/risk bağlamı (Tıbbi ihtiyaç ve önemli alternatifler)" alt bölümü	24
2.5.18.2. PYRDR'nin "Yarar/risk analizi değerlendirmesi" alt bölümü	24
2.5.19. PYRDR'nin "Varılan sonuç ve tedbirler" bölümü	25
2.5.20. PYRDR'nin ekleri	25
2.5.21. Sinyal ve risklerin PYRDR bölüm/alt bölümlerindeki yeri	25
2.6. Ruhsat sahiplerinin PYRDR'lere yönelik kalite sistemleri	26
2.7. PYRDR hazırlama süreci ile ilgili personelin eğitimi	27

BÖLÜM III

Yarar/risk değerlendirme sürecinin işletilmesi

3.1. PYRDR hazırlama ve sunumu için genel ilkeler	28
3.2. PYRDR'lerin hazırlama ve sunum takvimi.....	28
3.3. PYRDR ve risk yönetim planı arasındaki ilişki.....	28
3.3.1. PYRDR ve RYP – ortak modüller.....	28
3.4. AB'ye özgü gereklilikler	29
3.4.1. PYRDR AB bölgesel ek, "Önerilen ürün bilgisi" alt bölümü	29
3.4.2. PYRDR AB bölgesel ek, "Önerilen ilâve farmakovijilans ve risk en aza indirme faaliyetleri" alt bölümü.....	30
3.4.3. PYRDR AB bölgesel ek, "Devam eden güvenlilik sorunlarının özeti" alt bölümü ...	30
3.4.4. PYRDR AB bölgesel ek, "Ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmalarından elde edilen bulguların raporlanması" alt bölümü.....	30
3.4.5. PYRDR AB bölgesel ek, alt bölüm "Risk minimizasyonunun etkinliği"	30
3.5. Ülkemize özgü gereklilikler.....	31
3.6. PYRDR'ler için kalite sistemleri ve kayıt yönetim sistemleri mlerindeki yeri özgü gereklilikler	31
3.6.1. Ruhsat sahibi düzeyinde kalite sistemleri ve kayıt yönetim sistemleri hazırlama ve sunum takvimi.....	31

EKLER

Ek 1. Tahmin edilen maruz kalma ve advers olaylar/reaksiyonlar için verilere ilişkin tablo örnekleri.....	32
Ek 2. Raporlama aralığında devam eden veya kapanan güvenlilik sinyallerinin tablolaştırılmış özetine örnek	34
Ek 3. PYRDR Başvurusuna İlişkin Kapak Yazısı.....	36

BÖLÜM I

Giriş

1.1. Giriş

Periyodik yarar/risk değerlendirme raporu (PYRDR), ruhsatlandırma sonrası aşamada belirli zaman noktalarında ruhsat sahipleri tarafından hazırlanan ve bir tıbbi ürünün yarar/risk dengesinin değerlendirilmesini sağlamayı amaçlayan farmakovijilans belgeleridir.

PYRDR'nin formatı, içeriği ve sunulmasına ilişkin temel hususlar “İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik” ile “İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik”te belirtilmiştir. Bu Modül PYRDR'nin hazırlanması, değerlendirilmesi ve Kuruma bildirilmesine ilişkin ayrıntılı bilgi vermek üzere kılavuz niteliğinde hazırlanmıştır.

AB'de Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporu (PGGR) olarak tanımlanan rapor ülkemizde PYRDR olarak adlandırılmıştır.

PYRDR'nin hedef, kapsam, format ve içeriği “Yapılar ve Süreçler” bölümünde tanımlanmıştır. Yarar/risk değerlendirme sürecinin işletilmesine ilişkin detaylar üçüncü bölümde yer almaktadır.

Ruhsat sahiplerinin PYRDR'lerini aşağıda belirtilen zaman çizelgesi doğrultusunda hazırlamaları gerekmektedir:

- 12 aya kadarki aralıkları kapsayan PYRDR'ler için veri kilit noktasından (0. gün) itibaren 70 takvim günü içerisinde (tam 12 aylık aralıklar dâhil olmak üzere).
- 12 ayı aşan aralıkları kapsayan PYRDR'ler için veri kilit noktasından (0.gün) itibaren 90 takvim günü içerisinde.
- Kurum tarafından talep edilen PYRDR'lerin sunulmasına ilişkin zaman çizelgesi talepte belirtilmediği takdirde veri kilit noktasından itibaren 90 takvim günü içerisinde.

Bireysel vakaların ayrıntılı listelerinin sistematik olarak dâhil edilmemesine dikkat edilmelidir. PYRDR özet bilgilere, bilimsel güvenlik değerlendirmesine ve entegre yarar/risk değerlendirmesine odaklanmalıdır.

PYRDR'ler yeni riskler olup olmadığı, risklerin değişip değişmediği veya ilacın yarar/risk dengesinde bir değişikliğin meydana gelip gelmediği konusunda bilgi sağlaması açısından son derece önem taşımakta olup, bu yönüyle de risk yönetim planıyla ilişkilidir.

BÖLÜM II

Yapılar ve Süreçler

2.1. PYRDR'nin hedefi

PYRDR'nin temel hedefi, risk ve yararlar hakkındaki kümülatif bilgileri değerlendirmek, bu bağlamda ilk defa ortaya çıkan veya edinilen yeni bilgilerle anlamlılık kazanan tüm bilgileri dikkâte alarak yarar/risk dengesinin analizini kapsamlı, kısa ve eleştirel bir şekilde yapmaktır. Bu sayede PYRDR, bir ilacın yaşam döngüsünün belirli noktalarında ruhsatlandırma sonrası değerlendirmenin yapılmasına olanak sağlamaktadır.

Yarar/risk yönetiminin ilacın yaşam döngüsü boyunca devam etmesi gereken bir süreç olması dolayısıyla, ilacın günlük yaşamdaki kullanımı ile ruhsatlandırma sonrası aşamada uzun süreli kullanımına ilişkin risk ve yararların değerlendirilmesine devam edilmesi gerekmektedir. Değerlendirme kapsamına ruhsatlandırma öncesi yapılan klinik çalışmalar sırasında araştırılması mümkün olmamış popülasyonlar ile sonlanım noktaları dâhil edilebilir. Farmakovijilans faaliyetlerinin yürütülmesi ile daha fazla güvenlik bilgisinin ortaya çıkması farklı bir yarar/risk dengesi oluşturabilir. Bu nedenle ruhsat sahibi, ilacını kullanan popülasyonların yarar/risk dengesini yeniden değerlendirmelidir. Bu değerlendirme, etkin risk minimizasyon faaliyetleri aracılığıyla yarar/risk dengesinin en iyi hale getirilebilmesine yönelik olarak, “devam eden farmakovijilans” ve “risk yönetimi” modülleri (Modül VI) çerçevesinde

yapılmalıdır.

Acil güvenilirlik bilgileri uygun mekanizma yoluyla bildirilmelidir. PYRDR ile önemli yeni güvenilirlik veya etkililik bilgilerinin bildirilmesi veya yeni güvenilirlik sorunlarının tespit edildiği araçların sağlanması amaçlanmamıştır (bkz. Modül VII). PYRDR'deki verilerin gözden geçirilmesinin, yeni güvenilirlik konularının tanımlanmasına yol açabileceği kabul edilmektedir.

2.2. PYRDR'lerde yarar/risk dengesinin değerlendirilmesine ilişkin ilkeler ve raporun bilgi kapsamı

Halk sağlığını geliştirmek ve korumak ve etkin risk minimizasyonu yoluyla hasta güvenliğini artırmak için tıbbi ürünün yaşam döngüsü boyunca yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Ruhsat verildikten sonra, yarar/risk dengesinin olumlu kaldığını teyit etmek için, fiili kullanımda ve/veya uzun süreli kullanımda tıbbi ürünlerin yararlarını ve risklerini değerlendirmeye devam etmek gerekir.

Yarar/risk dengesinin analizi, daha önce bilinenler bağlamında tıbbi ürün için raporlama aralığı sırasında makul ve uygun çabayla elde edilen güvenilirlik, klinik araştırmalar sırasındaki etkililik (efficacy) ve gerçek yaşamdaki etkililik (effectiveness) bilgilerinin değerlendirmesini içermelidir.

Risk değerlendirmesi ilacın tüm kullanımlarını temel almalıdır. Değerlendirme, onaylanmamış endikasyon ve ürün bilgisiyle aynı doğrultuda olmayan kullanımlar da dâhil olmak üzere gerçek tıbbi uygulamadaki güvenilirlik değerlendirmesini içermelidir. İlaç kullanımına ilişkin önemli güvenilirlik hususları veya popülasyonlar hakkında ciddi bilgi eksiklerinin tespit edilmesi halinde bu kullanım PYRDR'de belirtilmelidir (örn; pediyatrik popülasyon veya gebe kadınlarda kullanım). Ruhsat şartları dışındaki kullanımlar için bilgi kaynakları; ilaç kullanım verilerini, spontan raporları ve literatürdeki yayınlardan edinilen bilgileri içerebilir.

Yarar bilgisinin kapsamı ise onaylanmış endikasyonlara ilişkin hem klinik çalışmalar, hem de gerçek dünya verilerinden oluşmalıdır.

Bütünleşik yarar/risk değerlendirmesi tüm onaylanmış endikasyonları temel almalı ve ilacın onaylanmamış endikasyonları da dâhil olmak üzere tüm kullanımlarındaki risklerin değerlendirilmesini de kapsamalıdır.

Bu değerlendirme aşağıdaki hususları içermelidir:

1. Raporlama aralığı sırasında elde edilen bilgilerin yeni sinyaller ortaya çıkarıp çıkarmadığının, yeni potansiyel veya tanımlanmış riskleri tespit edip etmediğinin veya daha önceki tanımlanmış risklere ait bilgilere katkı sağlayıp sağlamadığının belirlenebilmesi için hassas, ciddi ve eleştirel bir inceleme.
2. İlacın yarar/risk dengesini etkileyebilecek güvenilirlik, klinik araştırmalardaki etkililik ve mevcut etkililiğe ilişkin ilgili yeni bilgilerin eleştirel özeti.
3. Herhangi bir ülkede girişimsel klinik araştırma yürütmek için alınan ilk onay tarihi olan Uluslararası Geliştirme Doğum Tarihi (UGDT) (Development International Birth Date; DIBD)'nden itibaren mevcut kümülatif bilgiler temel alınarak tüm onaylanmış endikasyonlara yönelik bütünleşik yarar/risk analizi (UGDT'nin bilinmemesi veya ruhsat sahibinin klinik gelişim dönemine ait verilere erişememesi halinde uygun en yakın tarih, kümülatif bilgilerin dâhil edilmesi ve değerlendirilmesi için başlangıç noktası sayılmalıdır).
4. Uygulanması planlanan riski en aza indirme faaliyetleriyle raporlama aralığında ele alınan veya uygulanan riski en aza indirme faaliyetlerinin özeti.
5. Zaman çizelgeleri ve/veya ilâve farmakovijilans faaliyetlerine yönelik öneriler de dâhil olmak üzere sinyal ve risk değerlendirme planlarının taslağı.

2.3. PYRDR'lerin hazırlanmasına ilişkin ilkeler

Kurum tarafından aksi bildirilmedikçe, aynı etkin maddeyi içeren ve tek ruhsat sahibi adına ruhsatlandırılmış tüm ilaçlar için tek bir PYRDR hazırlanır. PYRDR, farklı bir isim altında ve ayrı süreçlerle ruhsatlandırılmış olup olmadığına bakılmaksızın, tüm endikasyonları, uygulama yollarını, dozaj şekillerini ve doz rejimlerini kapsar. İlgili olduğunda, belli bir endikasyon, dozaj şekli, uygulama yolu ya da doz rejimine ait veriler PYRDR'nin ayrı bir bölümünde sunulur ve tüm güvenilirlik sorunları buna uygun olarak ele alınır. Tamamen farklı endikasyonlar için farklı formülasyonların olması gibi durumlarda ayrı PYRDR'lerin hazırlanması söz konusu olabilir. Bu durumda Kurumdan tercihan ruhsatlandırma aşamasında onay alınmalıdır.

Bir sinyalin veya güvenilirlik sorununun bilimsel analizinin ayrılmaz bir parçası olduğu durumlarda, PYRDR'nin ilgili risk değerlendirme bölümünde olgu anlatımları yer almalıdır. Bu bağlamda, “olgu anlatımları” terimi, CIOMS anlatımlarından ziyade bireysel olguların klinik değerlendirmelerini ifade eder. Bireysel olgu güvenilirlik raporuna (BOGR) dâhil edilen gerçek CIOMS anlatı metnini sağlamak gerekli değildir, bunun yerine önemli veya örnek vakaların güvenilirlik endişesinin/sinyalinin değerlendirilmesi bağlamında klinik bir değerlendirmesi yapılmalıdır.

Ruhsat sahibine iş ortaklarından güvenilirlik, yarar ve/veya yarar/risk analizine anlamlı katkısı olabilecek ve ürün bilgisini etkileyen veriler ulaştığında bu veriler PYRDR'de tartışılmalı ve yer almalıdır.

PYRDR'ler belli bir zaman aralığındaki kümülatif verileri içeren tek bağımsız doküman olduklarından köprü özet raporları ve ek raporlar kabul edilmeyecektir.

2.4. Referans bilgisi

PYRDR'de değerlendirilen risk minimizasyon faaliyetleri ürün bilgisindeki güncellemeleri de içerir.

PYRDR için referans ürün bilgisi “çekirdek güvenilirlik” ve “onaylı endikasyonlar” bileşenlerini içermelidir. PYRDR'nin değerlendirme bölümlerinde endikasyona göre yarar ve yarar/risk dengesinin değerlendirmesini kolaylaştırmak için, referans ürün bilgisinde Uluslararası Uyum Konferansı (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH) ülkelerindeki veya bölgelerindeki tüm onaylı endikasyonlar listelenmelidir (<http://www.ich.org/>). PYRDR yerel olarak ilâve endikasyonlara sahip olan başka ülkelere de sunulduğunda, ruhsat sahibinin uygun gördüğü şekilde bu endikasyonlar referans ürün bilgisine ilâve edilebileceği gibi, bölgesel ek olarak da sunulabilir. Yarar değerlendirmesinde, klinik araştırmalar ve pazarlama sonrası dönemdeki önemli etkililik bilgilerinin özetlendiği PYRDR'nin 17.1 (Klinik araştırmalar sırasında ve pazarlama sonrası dönemde tespit edilen önemli temel etkililik bilgileri) alt bölümü temel alınmalıdır.

PYRDR için en uygun referans ürün bilgisi seçilirken ruhsat sahipleri tarafından aşağıdaki olası seçenekler göz önünde bulundurulabilir:

- Firma Çekirdek Veri Formu (FÇVF)
 - Ruhsat sahiplerinin ilaçla ilgili güvenilirlik, endikasyon, dozaj, farmakoloji ve diğer bilgilere ait verileri kapsayan FÇVF hazırlamaları ortak bir uygulamadır. FÇVF'de bulunan çekirdek güvenilirlik bilgisi, firma çekirdek güvenilirlik bilgisi (FÇGB) olarak anılacaktır. Ruhsat sahibinin raporlama aralığı sonunda yürürlükte olan FÇVF'yi risk ve temel onaylı endikasyonların yer aldığı yarar bölümlerinde referans olarak kullanması pratik bir seçimdir.
 - FÇVF'nun onaylı endikasyonu içermemesi halinde ruhsat sahibi hangi dokümanın referans olarak kullanıldığını açık şekilde belirtmelidir.
- Referans ürün bilgisi için diğer seçenekler
 - FÇVF veya FÇGB içermeyen bir ilaç için (örn; bir ilaç sadece bir ülkede veya

bölgede ruhsatlı olduğunda veya yerleşik/jenerik olarak uzun süre piyasada bulunduğu) ruhsat sahibi kullanılan referans ürün bilgisini açıkça belirtmelidir.

- Onaylı endikasyon için referans bilgisi, referans güvenilirlik bilgisinden (referans ürün bilgisindeki çekirdek güvenilirlik bilgisi) ayrı bir doküman ise, raporlama aralığı sonunda yürürlükte olan versiyon PYRDR'ye ek olarak dâhil edilmelidir (bkz. 2.5.20).

Ruhsat sahibi raporlama aralığında referans ürün bilgisi/referans güvenilirlik bilgilerine yönelik herhangi bir revizyonun gerekli olup olmadığını sürekli tartışmalıdır ve bu aralıkta yeni güvenilirlik bilgisi elde edildiğinde yapılan değişikliklerin tümünün PYRDR'nin 4. ("Referans güvenilirlik bilgilerindeki değişiklikler") ve 16. bölümünün ("Sinyal ve risk değerlendirmesi") uygun görülen kısımlarında açıklandığından emin olmalıdır. Bu değişiklikler aşağıdakileri içerebilir:

- Kontrendikasyonlar, uyarılar/önlemler bölümündeki değişiklikler.
- Advers reaksiyonlar ve etkileşimlere ilâve.
- Aşırı doz kullanımda önemli yeni bilginin ilâvesi.
- Endikasyonun kaldırılması veya güvenilirlik veya etkisizlik nedeniyle diğer kısıtlamalar.

Ruhsat sahibi, raporlama aralığının sonunda geçerli olan referans ürün bilgilerinin tüm versiyonlarının temiz kopyalarını (örn; aynı PYRDR'ye dâhil edilen farklı formülasyonlar) PYRDR'ye ek olarak sunmalıdır (Bkz. 2.5.20). Referans ürün bilgilerine tarih atılmalı ve versiyon kontrolü yapılmalıdır.

Eğer mümkünse, veri kilit noktasından PYRDR'nin bildirilmesine kadar olan süreçte ruhsatlı ürün bilgisinde değişiklik yapılmasına neden olan yeni güvenilirlik bilgilerinin (örn; yeni advers ilaç reaksiyonu, uyarı veya kontrendikasyon) referans güvenilirlik bilgisine (temel güvenilirlik bilgileri referans bilgileri içerisindedir) dâhil edildiği kısımlara PYRDR'nin 14. bölümünde ("Son dakika bilgileri") yer verilmelidir.

Ruhsat sahibi, ülkemizdeki onaylı ürün bilgisi ve önerilen kısa ürün bilgisini (KÜB) bölgesel ekte sunabilir.

2.5. PYRDR'nin formatı ve içeriği

PYRDR, ilacın endikasyon dışı kullanımı ile ilgili veriler ve klinik araştırmalardan elde edilen veriler de dâhil olmak üzere yararlarına ve risklerine ilişkin mevcut tüm verileri temel alır ve son PYRDR'nin veri kilit noktasından bu yana ortaya çıkan yeni bilgilere odaklanarak yarar/risk dengesinin kümülatif bilimsel değerlendirmesini içerir.

Bir ilacın klinik gelişimi genellikle ruhsatlandırmayı takiben devam ettiği için, ruhsatlandırma sonrası çalışmalardan veya onaylanmamış endikasyonlara veya popülasyonlara ilişkin klinik çalışmalardan elde edilen ilgili veriler de PYRDR'ye dâhil edilmelidir. Benzer şekilde, bir ilacın güvenilirlik bilgisi endikasyon dışı kullanım ile ilişkili diğer verilerin değerlendirilmesi ile elde edilebileceğinden, ilgili ve uygun olduğu takdirde, bu tip bilgiler risk değerlendirmesine dâhil edilmelidir.

PYRDR'de, ruhsat üzerindeki potansiyel etkileri dikkâte alınarak tüm çalışmaların sonuçları da dâhil olmak üzere, tıbbi ürünün yararları ve riskleri ile ilgili verilerin özetleri yer almalıdır.

PYRDR'lerin hazırlanmasında kullanılabilecek örnek etkililik ve güvenilirlik bilgi kaynakları arasında şunlar yer almaktadır:

- Klinik dışı çalışmalar.
- Spontan raporlar (örn; ruhsat sahibinin güvenilirlik veri tabanında bulunan raporlar).
- Aktif sürveyans sistemleri.
- İlaç kalitesi incelemeleri.
- İlaç kullanım verileri.

- Onaylanmamış endikasyonlar veya popülasyonlarda gerçekleştirilenler de dâhil olmak üzere klinik araştırmalar.
- Kayıt alışmaları da dâhil olmak üzere, gözlemsel alışmalar.
- Hasta destek programları.
- Sistematik incelemeler ve meta-analiz.
- Ruhsat sahiplerinin desteklediği internet siteleri.
- Bilimsel toplantılarda sunulan bilgiler de dâhil olmak üzere, yayımlanan bilimsel literatür veya özetlerden gelen raporlar.
- Yayınlanmamış makale taslakları.
- Akademik enstitüler ve araştırma ağları.
- Yetkili makamlar (dünya çapında).

Yukarıdaki liste tüm kaynakları kapsamamaktadır. Ruhsat sahibi, PYRDR’de güvenilirlik ve etkililiği göstermek, ilaca özgü yarar/risk dengesini değerlendirmek için ilâve veri kaynakları kullanabilir. Ruhsat sahibi isterse kullandığı bilgi kaynaklarının listesini PYRDR ekinde verebilir.

PYRDR, İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik’in Ek 1’inde belirtilen tam modüler yapıya göre hazırlanmalıdır.

Bu modülün amaçları doğrultusunda bilgi kaynakları, tıbbi üründe bulunan etkin madde(ler) ile ilgili güvenilirlik ve/veya yarar/risk dengesinin değerlendirilmesi ile ilgili verileri içerir. Tüm ürünler için aynı format izlenecek olsa da, sağlanan bilgilerin kapsamının, ruhsat sahibinin erişebileceklerine göre haklı olduğu durumlarda değişebileceği kabul edilmektedir. Örneğin, ruhsat sahibinin sponsor olduğu bir klinik araştırma için hasta düzeyinde verilere erişim olmalıdır, ruhsat sahibi tarafından sponsor olunmayan bir klinik araştırma için ise yalnızca yayımlanan rapora erişilebilir.

PYRDR'nin belirli bölümlerinde sağlanan ayrıntı düzeyi, tıbbi ürünün yararları ve riskleri hakkında bilinen veya ortaya çıkan önemli bilgilere bağlı olmalıdır. Bu yaklaşım, PYRDR'nin güvenilirlik, etkililik (klinik çalışmalar + gerçek yaşam) güvenilirlik sinyalleri ve yarar/risk dengesi ile ilgili bilgilerin değerlendirildiği bölümleri için geçerlidir.

PYRDR bölümlerinin başlıkları, sıralaması ve içeriği aşağıda yer almaktadır. Herhangi bir bölüm için ilgili bilgi bulunmadığı takdirde, bu durum belirtilmelidir.

- Bölüm I: İmzalı başlık sayfası
- Bölüm II: İdari Özet
- Bölüm III: İçindekiler tablosu
 1. Giriş
 2. Dünyadaki ruhsat durumu
 3. Güvenlilik nedeniyle bildirim döneminde alınan tedbirler
 4. Referans güvenilirlik bilgilerindeki değişiklikler
 5. Tahmin edilen maruziyet miktarı ve kullanım kalıpları
 - 5.1. Klinik çalışmalardaki kümülatif maruziyet
 - 5.2. Pazarlama sonrası kümülatif ve bildirim dönemine ait hasta maruziyeti
 6. Özet cetvel verileri
 - 6.1. Referans bilgiler
 - 6.2. Klinik alışma kaynaklı ciddi advers olaylara ait kümülatif özet cetveller
 - 6.3. Pazarlama sonrası veri kaynaklarına ait kümülatif ve bildirim dönemine ait özet cetveller
 7. Bildirim dönemi içinde klinik çalışmalardan elde edilen önemli bulguların özetleri
 - 7.1. Tamamlanan klinik alışmalar
 - 7.2. Devam eden klinik alışmalar
 - 7.3. Uzun süreli takip
 - 7.4. İlacın farklı terapötik alanda kullanımı

- 7.5. Sabit kombinasyon tedavilerine ilişkin yeni güvenilirlik verileri
8. Girişimsel olmayan çalışmalara ait bulgular
9. Diğer klinik çalışmalardan ve kaynaklardan edinilen bilgiler
 - 9.1 Diğer klinik çalışmalar
 - 9.2 İlaç kullanım hataları
10. Klinik dışı veriler
11. Literatür
12. Diğer periyodik raporlar
13. Kontrollü klinik çalışmalarda tespit edilen etkisizlik durumları
14. Son dakika bilgileri
15. Yeni, devam eden ve kapanışı yapılmış sinyallerin genel özeti
16. Sinyal ve risk değerlendirmesi
 - 16.1. Güvenlilik sorunlarının özeti
 - 16.2. Sinyal değerlendirmesi
 - 16.3. Risklerin ve yeni bilgilerin değerlendirmesi
 - 16.4. Risklerin tanımlanması
 - 16.5. Riski en aza indirme tedbirlerinin etkililiği (ilgili olduğunda)
17. Yarar değerlendirmesi
 - 17.1. Klinik araştırmalar sırasında ve pazarlama sonrası dönemde tespit edilen önemli temel etkililik bilgileri
 - 17.2. Klinik araştırmalar sırasında ve pazarlama sonrası dönemde yeni tespit edilen etkililik bilgileri
 - 17.3. Yararların tanımlanması
18. Ruhsatlı endikasyonlara yönelik bütünlük yarar/risk analizi
 - 18.1. Yarar/risk bağlamı (Tıbbi ihtiyaç ve önemli alternatifler)
 - 18.2. Yarar/risk analizi değerlendirmesi
19. Varılan sonuç ve tedbirler
20. Periyodik yarar/risk değerlendirme raporunun ekleri

PYRDR'nin İmzalı Başlık Sayfası

Başlık sayfasında ilacın/ilaçların adı ve etkin maddesi, uluslararası doğum tarihi, bildirim aralığı, rapor tarihi, ruhsat sahibi hakkında ayrıntılı bilgi ve PYRDR'deki bilgilere ilişkin gizlilik beyanı yer almalıdır. Başlık sayfasında imza da bulunmalıdır.

İdari özet

Başlık sayfasından hemen sonra, içindekiler tablosundan önce, bir idari özet sunulmalıdır. İdari özete amacı, içeriği ve PYRDR'deki en önemli bilgilere dair kısa bir özete sunulmasıdır ve bu özet aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- Giriş ve raporlama aralığı.
- İlaç(lar), terapötik sınıf(lar), etki mekanizması(ları), endikasyonu(lar), farmasötik formülasyon(lar), doz(lar) ve uygulama yolu(ları).
- Tahmini kümülatif klinik çalışma maruziyeti.
- Pazarlama deneyiminden elde edilen, tahmini dönemsel ve kümülatif maruziyet.
- İlacın ruhsatlandırıldığı ülke sayısı.
- Genel yarar/risk analizi değerlendirmesinin özeti (PYRDR alt bölüm 18.2 "yarar/risk analizi değerlendirmesi"ne dayanılarak).
- Güvenlilik sebebiyle gerçekleştirilen ve önerilen faaliyetler (örn; referans ürün bilgisindeki önemli değişiklikler veya diğer risk azaltma faaliyetleri).
- Sonuçlar.

İçindekiler Tablosu

İdari özeti içindekiler tablosu izlemelidir.

2.5.1. PYRDR'nin "Giriş" bölümü

Ruhsat sahibi PYRDR'nin "tek başına" anlaşılır olması ve aynı zamanda daha önceki PYRDR'ler ve durumlar ile ilgili perspektif sunması için ilacı/ilaçları kısaca tanıtmalıdır. Girişte aşağıdaki bilgiler bulunmalıdır:

- Uluslararası doğum tarihi ve raporlama aralığı.
- İlaç(lar), terapötik sınıf(lar), etki mekanizma(lar)ı, onaylı endikasyon(lar)ı, farmasötik formülasyon(lar), doz(lar) ve uygulama yol(lar)ı.
- Çalışılmakta olan ve tedavi edilmekte olan popülasyon(lar)ın kısa tanımı.

2.5.2. PYRDR'nin "Dünyadaki ruhsat durumu" bölümü

PYRDR'nin bu bölümünde ilacın dünya çapında ilk ruhsatlandırılma tarihi, endikasyon(lar), ruhsatlandırılmış doz(lar) ve nerede ruhsatlandırıldığı ile ilgili kısa bir özet sunulmalıdır.

2.5.3. PYRDR'nin "Güvenlilik nedeniyle bildirim döneminde alınan tedbirler" bölümü

PYRDR'nin bu bölümünde, ruhsat sahibi, klinik çalışma(lar)ın destekleyicileri, veri izleme komiteleri, etik komiteler veya yetkili otoritelerce elde edilen pazarlama deneyimi veya klinik çalışmaya yönelik kullanımlar ile ilgili olan, raporlama aralığında güvenlilik ile ilişkili olarak dünya çapında gerçekleştirilen, aşağıdaki özelliklere sahip önemli faaliyetlerin tanımı yer almalıdır:

- Ruhsatlandırılmış ilacın yarar/risk dengesi üzerinde anlamlı bir etkisi olan ve/veya
- Spesifik klinik çalışma(lar)ın yürütülmesi üzerinde veya genel klinik gelişim programı üzerinde bir etkisi olan.

Eğer biliniyorsa, her faaliyetin sebebi sunulmalıdır ve uygun olan şekilde her türlü ilgili ek bilgi de dâhil edilmelidir. Önceki faaliyetler ile ilgili güncellemeler de bu bölümde özetlenmelidir.

Güvenlilik sebebiyle gerçekleştirilen önemli faaliyetlere aşağıdakiler örnek verilebilir:

Araştırmaya yönelik kullanımlar ile ilgili faaliyetler:

- Etik veya güvenlilik sebepleriyle bir klinik çalışmanın uygun bulunmaması.
- Güvenlilik bulguları veya etkisizlik sebebiyle, devam eden bir klinik çalışmanın erken dönemde sonlandırılması veya klinik çalışmanın kısmen ya da tamamen durdurulması.
- Araştırma ilacının veya karşılaştırma ilacının geri çekilmesi.
- Bir ruhsat başvurusunun gönüllü olarak geri çekilmesi de dâhil olmak üzere, araştırılan bir endikasyon için ruhsat alınamaması.
- Aşağıdakileri içeren risk yönetim faaliyetleri:
 - Güvenlilik veya etkililik endişeleri nedeniyle yapılan protokol değişiklikleri (örn; dozaj değişiklikleri, çalışmaya dâhil etme/etmeme kriterlerindeki değişiklikler, gönüllülerin daha yoğun şekilde izlenmesi, çalışma süresindeki kısıtlamalar).
 - Çalışma popülasyonu veya endikasyonlarındaki kısıtlamalar.
 - Güvenlilik endişeleriyle ilgili olarak bilgilendirilmiş olur formunda yapılan değişiklikler.
 - Formülasyon değişiklikleri.
 - Yetkili otorite tarafından ilâve olarak güvenlilik ile ilişkili özel bir raporlamanın istenmesi.
 - Araştırmacılarla veya sağlık mesleği mensuplarıyla iletişimde bulunulması.

- Güvenlilik endişelerinin giderilmesi için yeni çalışmaların planlanması.

Pazarlama deneyimi ile ilgili faaliyetler:

- Ruhsat geçerlilik süresinin uzatılmaması veya ruhsat geçerlilik süresinin uzatılması için başvuruda bulunulamaması.
- Ruhsatın askıya alınması veya iptal edilmesi.
- İlaç hataları ve kalite sorunları sebebiyle gerçekleştirilen faaliyetler.
- Ruhsat sahibi tarafından tedarikin askıya alınması
- Aşağıdakileri içeren risk yönetim faaliyetleri:
 - Dağıtımdaki belirgin kısıtlamalar veya başka riski en aza indirme önlemlerinin uygulanması.
 - Kullanımdaki veya tedavi popülasyonundaki kısıtlamalar da dâhil olmak üzere, iç ve dış ambalaj dokümanlarında güvenlilik ile ilgili önemli değişiklikler.
 - Sağlık mesleği mensuplarıyla iletişim.
 - Yetkili makamlarca şart koşulan yeni pazarlama sonrası çalışma gereklilikleri.

2.5.4. PYRDR'nin “Referans güvenlilik bilgilerindeki değişiklikler” bölümü

PYRDR'nin bu bölümünde, raporlama aralığı dâhilinde referans güvenlilik bilgilerinde yapılan anlamlı değişikliklerin sıralanması gerekmektedir. Bu tip değişiklikler arasında kontrendikasyonlara, uyarılara, önlemlere, ciddi advers ilaç reaksiyonlarına, etkileşmelere, devam eden veya tamamlanmış klinik çalışmalardan elde edilen önemli bulgulara ve önemli klinik dışı çalışma bulgularına (örn; karsinogenisite çalışmaları) ilişkin bilgiler yer alabilir. Bu değişikliklere ilişkin spesifik bilgiler PYRDR'nin uygun bölümlerinde sunulmalıdır.

2.5.5. PYRDR'nin “Tahmin edilen maruziyet miktarı ve kullanım kalıpları” bölümü

PYRDR'ler satış hacimleri ve reçete hacimleri ile ilgili tüm verileri de içerecek şekilde, ilaca maruz kalan popülasyonun doğru bir tahminini içerecektir. Bu maruziyet tahminine, uygun olduğu takdirde, gözlemsel çalışmalardan veya ilaç kullanım çalışmalarından elde edilen sonuçlar da dâhil olmak üzere, ruhsat sahibinin ulaşabildiği tüm verilere dayanılarak, endike olan kullanımın gerçek kullanımdan nasıl farklılaştığını gösterecek olan gerçek kullanımının kalitatif ve kantitatif analizi eşlik edecektir.

PYRDR'nin bu bölümünde, gönüllü maruziyetinin hesaplanması için kullanılan yöntemin/yöntemlerin kısa tanımı ve yöntemin sınırları ile birlikte, ilaca maruz kalan popülasyonun büyüklük ve nitelik tahminleri de yer alacaktır.

Gönüllü/hasta maruziyeti hesaplanırken, aynı ilaç için tüm PYRDR'lerde tutarlı yöntemler kullanılmalıdır. Yöntemde değişiklik yapılması uygunsa, PYRDR'de her iki yöntem ve hesaplama sunularak değişiklik açıklanacak ve iki yöntem kullanılarak elde edilen sonuçlar arasındaki önemli farklar vurgulanacaktır.

2.5.5.1. PYRDR'nin “Klinik çalışmalardaki kümülatif maruziyet” alt bölümü

PYRDR'nin bu bölümünde ruhsat sahibinin desteklediği klinik çalışmalarda incelenen hastalara ilişkin aşağıdaki bilgiler mümkünse tablo formatında yer almalıdır:

- UGDT'den bu yana, devam eden veya tamamlanan klinik çalışmalarda araştırma ürününe, plaseboya ve/veya aktif karşılaştırma ürün(ler)ine maruz kalan gönüllülerin toplam sayısı (“Eski ürün”ler için detaylı veri bulunamayabilir).
- Eğer mevcutsa, klinik çalışmalardaki kümülatif gönüllü maruziyeti daha detaylı olarak sunulmalıdır (örn; geliştirme programının tamamı için yaş, cinsiyet ve ırk/etnik gruba göre sınıflandırılmış alt gruplar).
- Çalışmalardaki doz, uygulama yolu veya hasta popülasyonuna ilişkin önemli farklılıklar uygun olduğu takdirde tablolarda belirtilebilir veya ayrı tablolar hazırlanabilir.
- Eğer klinik çalışmalar özel popülasyonlarda gerçekleştirilmişse veya

gerçekleştirilmekteyse (örn; gebe kadınlar; böbrek, karaciğer veya kalp yetmezliği olan hastalar; genetik polimorfizmi olan hastalar) maruziyet verileri uygun şekilde sunulmalıdır.

- Randomize edilmiş bireyler arasında araştırma ürününe veya karşılaştırma ürününe/ürünlerine maruziyet süresi bakımından anlamlı farklılıklar bulunduğu takdirde veya klinik çalışmalar arasında maruziyet sürelerinde tutarsızlıklar mevcut olduğunda, maruziyetin gönüllü-zaman şeklinde (gönüllü-gün, - ay veya -yıl) ifade edilmesi kolaylık sağlayabilir.
- Sağlıklı gönüllülerde genel güvenilirlik profilini ortaya koymada araştırma ürününe maruziyet, advers reaksiyonun türüne bağlı olarak ve özellikle de gönüllüler tek bir doza maruz bırakıldığında çok anlamlı olmayabilir. Bu tip veriler uygun açıklama ile birlikte ayrı olarak sunulabilir.
- Klinik araştırmalardan elde edilen ciddi advers olaylar, özet tablolarında endikasyona göre sunulmuşsa, mümkün olduğunda hasta maruziyeti de endikasyona göre sunulmalıdır.
- Özel öneme sahip bireysel çalışmalar için, demografik özellikler ayrı olarak sunulmalıdır.

Klinik çalışmalarda hesaplanan maruziyete yönelik örnek tablo formatları Ek 1, Tablo 2, 3 ve 4'te sunulmaktadır.

2.5.5.2. PYRDR'nin "Pazarlama sonrası kümülatif ve bildirim dönemine ait hasta maruziyeti" alt bölümü

Mümkün olduğunda, kümülatif maruziyet (uluslararası doğum tarihinden bu yana) ve dönemsel maruziyet (bir önceki PYRDR'nin veri kilit noktasından bu yana) için ayrı tahminler sunulmalıdır. Maruziyet verilerinin elde edilmesinin ve valide edilmesinin genellikle zor olduğu bilinmekle birlikte, mümkün olduğunda, tahminin belirlenmesi için kullanılan yöntem(ler) ile birlikte maruz kalan hasta sayısı da belirtilmelidir. Maruz kalan hasta sayısının öngörülmesi mümkün değilse, gerekçesi sunulmalıdır. Bu durumda, eğer mevcutsa, alternatif maruziyet tahminleri ve bunların elde edilmesi için kullanılan yöntem(ler) sunulmalıdır. Alternatif maruziyet ölçümlerine örnek olarak hasta-maruziyet günü ve reçete sayısı sayılabilir. Yalnızca bu tip ölçümlerin mümkün olmadığı durumlarda, tonaj veya dozaj birimi gibi ilaç satış ölçütleri kullanılabilir. Hasta maruziyet tahminlerinin elde edilmesi için "tanımlanan günlük doz (defined daily dose)" konsepti de kullanılabilir.

Veriler aşağıdaki kategoriler uyarınca sunulmalıdır:

1. Ruhsatlandırma sonrası (klinik-dışı çalışma) maruziyet:

Genel bir hasta maruziyeti tahmini sunulmalıdır. Buna ek olarak, mümkün olduğunda rutin olarak veriler cinsiyet, yaş, endikasyon, doz, formülasyon ve bölgeye göre sunulmalıdır. İlaça bağlı olarak, aşılama yolları, uygulama yol(lar)ı ve tedavi süresi gibi diğer değişkenlerin kullanılması da uygun olabilir.

Bir güvenilirlik sinyaline işaret eden rapor kalıpları bulunduğu, mümkünse, ilgili alt gruplara ilişkin maruziyet verileri sunulmalıdır.

2. Ruhsatlandırma sonrasında özel popülasyonlarda kullanım:

Özel popülasyonlarda ruhsatlandırma sonrası kullanım gerçekleştiyse, maruz kalan kümülatif hasta toplamı ve hesaplama yöntemi gibi mevcut bilgiler sunulmalıdır. Bu tip verilerin kaynakları arasında, kayıtlar da dâhil olmak üzere, bu bilginin elde edilmesi için tasarlanmış girişimsel olmayan çalışmalar da yer alacaktır. Tartışma için göz önünde bulundurulması gereken popülasyonlar, aşağıdakiler ile sınırlı olmamakla birlikte, şunlardır:

- Pediyatrik popülasyon.
- Yaşlı popülasyon.

- Gebe veya emziren kadınlar.
- Karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalar.
- Diğer ilgili ko-morbiditeli hastalar.
- Klinik çalışmalarda incelenenden farklı şiddette hastalığa sahip hastalar.
- İlgili genetik polimorfizm/polimorfizmler taşıyan alt popülasyonlar.
- Spesifik ırka ve/veya etnik kökene sahip popülasyonlar.

3. Diğer ruhsat sonrası kullanım:

Ruhsat sahibi, bir ilacın kullanımı ile ilgili olarak güvenilirlik verilerinin yorumlanması açısından önem taşıdığı düşünülen, bölgesel olabilen bir kullanım kalıbı hakkında bilgi sahibi olduğunda buna ilişkin kısa bir tanım yapmalıdır. Bu tip kullanım kalıpları arasında, aşırı doz, suistimal, kötüye kullanım ve referans ürün bilgisinde tavsiye edilen/edilenlerden farklı kullanım (örn; bir antiepileptik ilacın nöropatik ağrı ve/veya migren ağrılarının proflaksisi için kullanılması) yer alabilir. Eğer biliniyorsa, ruhsat sahibi referans ürün bilgisinde tavsiye edilen/edilenlerden farklı diğer kullanımın klinik kılavuzlar, klinik çalışma kanıtları veya alternatif ruhsatlı tedavinin olmaması ile desteklenip desteklenmediği hakkında kısa bir yorum yapmalıdır. Eğer kantitatif kullanım bilgisi mevcutsa sunulmalıdır.

Biliniyorsa, ruhsat sahibi, referans ürün bilgilerindeki tavsiye(ler)in ötesinde başka bir kullanımın klinik kılavuzlar, klinik araştırma kanıtları veya onaylı alternatif tedavilerin yokluğu ile bağlantılı olup olmadığı hakkında kısaca yorum yapabilir. Referans ürün bilgisinin dışındaki kullanım kalıplarının tespit edilebilmesi için ruhsat sahibi PYRDR'nin raporlama aralığı sonunda yürürlükte olan referans ürün bilgisinin uygun bölümlerini kullanmalıdır (örn; onaylı endikasyon, uygulama yolu, kontrendikasyonlar).

Herhangi bir veri veya bilgi kaynağından tespit edilen sinyaller veya riskler, PYRDR'nin ilgili bölümlerinde sunulmalı ve değerlendirilmelidir.

Pazarlama deneyiminden hesaplanan maruziyete yönelik örnek tablo formatları Ek 1, tablo 5 ve 6'da sunulmaktadır.

2.5.6. PYRDR'nin "Özet cetvel verileri" bölümü

PYRDR'nin bu bölümünün hedefi, klinik çalışmalardan elde edilen ciddi advers olaylara, pazarlama deneyiminden elde edilen spontan ciddi ve ciddi olmayan reaksiyonlara (sağlık mesleği mensupları, tüketiciler, bilimsel literatür ve yetkili makamlardan (dünya çapında) alınan raporlar da dâhil olmak üzere) ve girişimsel olmayan çalışmalardan ve diğer girişimsel olmayıp talep edilen kaynaklardan elde edilen ciddi reaksiyonlara ilişkin özel cetveller aracılığıyla güvenilirlik verilerinin sunulmasıdır. Ruhsat sahibinin inisiyatifi ile verilerin anlaşılmasını kolaylaştırmak için verilerin belirli özelliklerinin gösterilmesi amacıyla grafikler kullanılabilir.

Advers olay/reaksiyon terimleri MedDRA terminolojisi ile kodlanırken özet cetvellerde tercih edilen terim (PT) düzeyi ve sistem organ sınıfı (SOC) belirtilmelidir.

Özet tablolarındaki advers olayların/reaksiyonların ciddiyeti, ilgili yönetmeliklerde yer alan ciddi advers olay/reaksiyon tanımlarına uygun olmalıdır.

Özet tablolarındaki advers olayların/reaksiyonların ciddiyeti, ICHE2A9'da belirlenen kriterler kullanılarak BOGR'lerde yer alan olaylara/reaksiyonlara verilen ciddiyete karşılık gelmelidir (bkz. Ek IV). Aynı BOGR'ye ciddi ve ciddi olmayan olaylar/reaksiyonlar dâhil edildiğinde, reaksiyon başına bireysel ciddiyet özet tablolarına yansıtılmalıdır. Ciddiyet, özellikle PYRDR'lerin hazırlanması için değiştirilmemelidir.

2.5.6.1. PYRDR'nin "Referans bilgiler" alt bölümü

PYRDR'nin bu alt bölümünde advers olayların/reaksiyonların sunumu için kullanılan kodlama sözlüğünün versiyonu/versiyonları belirtilmelidir.

2.5.6.2. PYRDR'nin “Klinik çalışma kaynaklı ciddi advers olaylara ait kümülatif özet cetveller” alt bölümü

PYRDR'nin bu alt bölümünde, UGDT'den, mevcut PYRDR'nin veri kilit noktasına kadar olan süreçte ruhsat sahibinin klinik çalışmalarında bildirilen ciddi advers olayların kümülatif özet cetvellerini içeren eke ilişkin bir arka plan bilgisi sunulmalıdır. Ruhsat sahibi çıkarılan verilerin neden çıkarıldığını açıklamalıdır (örn; klinik çalışma verileri uzun yıllardır pazarlanmakta olan ilaçlar için mevcut olmayabilir). Cetveller, araştırma ilacının yanı sıra klinik geliştirme programında kullanılan karşılaştırma kolu/kolları (aktif karşılaştırma ürünü, plasebo) için de MedDRA SOC (uluslararası mutabakata varılmış sırada listelenir) kullanılarak organize edilmelidir. Veriler program boyunca entegre edilebilir. Alternatif olarak, yararlı ve kullanılabilir olduğunda, veriler çalışma, endikasyon, uygulama yolu veya diğer değişkenlere göre de sunulabilir.

Bu alt bölümde ciddi advers olaylara dayanılarak yapılan analizlerin veya varılan sonuçların sunulması amaçlanmamaktadır.

Aşağıdaki noktalar göz önüne alınmalıdır:

- Nadir görülen bireysel advers ilaç reaksiyonlarının analizinde nedensellik değerlendirmesinin yapılması faydalıdır. Toplam verilerin analizinde oranların grupça karşılaştırılması mümkün olduğundan bireysel olguların nedensellik değerlendirilmesi daha az önem taşımaktadır. Bu sebeple, özet cetvellerde yalnızca araştırma ürünü, karşılaştırma ürünü ve plaseboya yönelik ciddi advers reaksiyonlar değil, tüm ciddi advers olaylar yer almalıdır. Oranların doza göre sunulması kullanışlı olabilir.
- Genel olarak, klinik çalışmalardan elde edilen ciddi advers olay cetvel(ler)inde, çalışma raporlarında olgunun “ciddi” veya “ciddi olmayan” olarak tanımlanması için kullanılan terimler yer almalıdır.
- Cetvellerde kör ve açık etiketli klinik çalışma verileri yer almalıdır. Körlemesi (maskeleymesi) kırılmış ciddi advers olaylar, tamamlanmış çalışmalardan veya güvenilirlik sebebiyle açık hale getirilmiş olgulardan (örn; hızlandırılmış raporlama) kaynaklanabilir. Klinik araştırma sponsorları ve ruhsat sahipleri PYRDR'nin hazırlanması için özel olarak verileri açık hale getirmemelidir.
- Bazı advers olaylar klinik çalışma özet cetvellerinden çıkarılabilir ancak bu tip olayların raporda açıklanması gerekmektedir. Örneğin, hasta popülasyonunda görülmesinin beklenmesi ve araştırmanın sonlanma noktasını temsil etmesi sebebiyle araştırma protokolünde özel olarak toplanmadan ve güvenilirlik veri tabanına giristen “muaf” olduğu tanımlanan advers olaylar çıkarılabilir (örn; bir konjestif kalp yetmezliği ilacına yönelik herhangi bir sebebe bağlı mortalitenin primer etkililik sonlanma noktası olduğu çalışmada bildirilen ölümler, kanser çalışmalarında hastalık ilerlemesi).

Klinik çalışmalardan elde edilen ciddi advers olayların özet cetvellerine ilişkin örnek Ek 1, Tablo7’de sunulmaktadır.

2.5.6.3. PYRDR'nin “Pazarlama sonrası veri kaynaklarına ait kümülatif ve bildirim dönemine ait özet cetveller” alt bölümü

PYRDR'nin bu alt bölümünde, uluslararası doğum tarihinden, mevcut PYRDR'nin veri kilit noktasına kadar olan advers reaksiyonların kümülatif ve ara özet cetvellerinin sunulduğu eke yönelik arka plan bilgilerinin sunulması gerekmektedir. Bu bölümde yer alan advers reaksiyonlar, spontan BOGR'lerden (sağlık mesleği mensuplarından, tüketicilerden, bilimsel literatürlerden ve yetkili makamlardan (dünya çapında) elde edilen) ve girişimsel olmayan çalışmalardan elde edilenler de dâhil olmak üzere talep edilen girişimsel olmayan BOGR'lerden elde edilir. Spontan kaynaklardan elde edilen ciddi ve ciddi olmayan reaksiyonların yanı sıra, girişimsel olmayan çalışmalardan ve diğer girişimsel olmayan talep edilen kaynaklardan elde edilen ciddi advers reaksiyonlar, dönemsel ve kümülatif veriler yan yana sunulurken tek bir

cetvelde yer almalıdır. Cetvel MedDRA SOC uyarınca organize edilmelidir (uluslararası mutabakata varılmış sırada listelenmelidir). Özel hususlar veya sorunlar için, ek advers reaksiyon cetvelleri endikasyon, uygulama yolu veya diğer değişkenlere göre sunulabilir.

Pazarlanmakta olan ilaçlar için, spontan olarak bildirilen advers olaylar genellikle raportör tarafından en azından bir nedensellikten şüphelenildiğine işaret etmektedir ve şüpheli advers reaksiyon olarak değerlendirilmelidir.

Özet cetvellere dayanılarak gerçekleştirilen analizler veya sonuçlar bu PYRDR alt bölümünde sunulmamalıdır.

Pazarlama sonrası veri kaynaklarından elde edilen advers ilaç reaksiyonlarının özet cetvellerine yönelik örnek Ek 1 Tablo 8’de yer almaktadır.

2.5.7. PYRDR’nin “Bildirim dönemi içinde klinik çalışmalardan elde edilen önemli bulguların özetleri” bölümü

PYRDR’nin bu bölümü, aşağıda listelenen alt bölümlerde belirtilen kaynaklardan, raporlama aralığında ruhsat sahibinin desteklediği klinik araştırmalardan elde edilen ve klinik olarak anlamlı şekilde ortaya çıkan önemli etkililik ve güvenlilik bulgularının özetini içermelidir. Mümkün ve ilişkili olduğunda, cinsiyet ve yaş (özellikle pediatrik–erişkin), endikasyon, doz ve bölgeye göre kategorize edilmiş veriler sunulmalıdır.

PYRDR’nin 15. bölümünde (“Yeni, devam eden ve kapanışı yapılmış sinyallerin genel özeti”), klinik araştırma kaynaklarından oluşan sinyaller cetvel halinde sunulmalıdır. Raporlama aralığı döneminde sonlanan, sınıflandırılmış olsun ya da olmasın reddedilmiş sinyaller ya da potansiyel veya tanımlanmış risklerin değerlendirilmesi PYRDR’nin 16.2 (“Sinyal değerlendirmesi”) bölümünde sunulmalıdır. Yeni bir tanımlanmış sinyal oluşturduğu düşünülmeyen ve önceden bilinen potansiyel veya tanımlanmış herhangi bir risk ile ilişkili yeni bilgiler sırasıyla PYRDR’nin 16.3 (“Risklerin ve yeni bilgilerin değerlendirilmesi”) ve 16.4 (“Risklerin tanımlanması”) alt bölümlerinde değerlendirilmeli ve tanımlanmalıdır.

Ruhsat sahibi tarafından desteklenmeyen klinik çalışmalardan elde edilen bulgular PYRDR’nin ilgili bölümlerinde tanımlanmalıdır.

Yarar/risk değerlendirilmesi ile ilgili olduğunda, onaylı endikasyonlarda hayatı tehdit edici olmayan hastalıkların tedavisi için yapılan klinik çalışmalardan elde edilen etkisizlik bilgileri bu bölümde özetlenmelidir. Ciddi veya hayatı tehdit edici hastalıkları önlemek veya tedavi etmek için kullanılan ilaçlarla yapılan klinik çalışmalardan elde edilen etkisizlik bilgileri Bölüm 13’te (“Kontrollü klinik çalışmalarda tespit edilen etkisizlik durumları”) özetlenmelidir.

Buna ilâve olarak, ruhsat sahibi, temel hedefi bir güvenlilik tehlikesinin tespit edilmesi, karakterize edilmesi veya miktarının belirlenmesi ya da raporlama aralığında devam eden veya tamamlanan bir çalışmanın güvenlilik profilinin doğrulanması amacıyla desteklenen ruhsatlandırma sonrası girişimsel çalışmaların listelendiği bir ek sunmalıdır. Her çalışma için aşağıdaki bilgiler listede yer almalıdır:

- Çalışmaya ait bilgiler (kimlik tanımlaması) (örn; protokol numarası veya diğer tanımlayıcılar).
- Çalışma başlığı (mümkünse, kısaltılmış çalışma başlığı).
- Çalışma tipi (örn; randomize klinik çalışma, kohort çalışma, vaka-kontrol çalışması).
- Çalışılan ülke ve ilgili diğer popülasyon tanımlayıcıları da dâhil olmak üzere çalışılan popülasyon (örn; pediatrik popülasyon veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan çalışma gönüllüleri).
- Çalışmaya başlama (ruhsat sahibi tarafından tanımlandığı şekilde) ve hedeflenen tamamlanma tarihleri.
- Durum: devam eden (yeni başlamış klinik çalışma) veya tamamlanmış (klinik çalışma raporu sonuçlandırılmış).

2.5.7.1. PYRDR'nin "Tamamlanan klinik çalışmalar" alt bölümü

PYRDR'nin bu alt bölümünde, raporlama aralığında tamamlanan klinik çalışmalardan elde edilen klinik olarak önemli etkililik ve güvenlilik bulgularının özeti sunulmalıdır. Bu bilgi açıklayıcı formatta veya özet şeklinde sunulabilir. Daha önceden tanımlanan güvenlilik sorunlarını destekleyen veya reddeden bilgiler içerebileceği gibi, yeni güvenlilik sinyallerine ilişkin bulgular da içerebilir.

2.5.7.2. PYRDR'nin "Devam eden klinik çalışmalar" alt bölümü

Ruhsat sahibi, devam eden klinik çalışmalardan elde edilen klinik olarak önem taşıyan bilgilerden haberdarsa (örn; ara güvenlilik analizi yoluyla veya advers olay görülen öznelere körlüğünün kaldırılmasının sonucu olarak öğrenildi), bu alt bölümde ilgili endişeler özetlenir. Daha önceden tanımlanan güvenlilik sorunlarını destekleyen veya reddeden bilgiler içerebileceği gibi, yeni güvenlilik sinyallerine ilişkin bulgular da içerebilir.

2.5.7.3. PYRDR'nin "Uzun süreli takip" alt bölümü

Uygulanabilir olduğunda, bu alt bölüm, özellikle ileri tedavi ürünleri (örn; gen tedavisi, hücre tedavisi ürünleri ve doku mühendisliği ürünleri) olmak üzere, araştırma ürünlerinin klinik araştırmalarında yer alan öznelere uzun süreli takibinden elde edilen bilgileri sağlamalıdır.

2.5.7.4. PYRDR'nin "İlacın farklı terapötik alanda kullanımı" alt bölümü

PYRDR'nin bu alt bölümünde, belirli bir protokol izleyen ve ruhsat sahibi tarafından yürütülen diğer programlardan talep edilmek suretiyle elde edilen klinik önem taşıyan güvenlilik bilgileri yer almalıdır (örn; genişletilmiş erişim programları, ilaca erken erişim programları, belirli hasta kullanımı ve diğer organize veri toplama işlemleri).

2.5.7.5. PYRDR'nin "Sabit kombinasyon tedavilerine ilişkin yeni güvenlilik verileri" alt bölümü

Kombinasyon tedavilerine ilişkin verilerin sunulması için aşağıdaki seçenekler kullanılabilir:

- PYRDR'nin konusu olan etkin madde aynı zamanda bir sabit kombinasyon ilacı veya bir çoklu-ilaç rejiminin bileşeni olarak geliştirilmekteyse veya ruhsatlandırılmışsa, bu alt bölümde kombinasyon tedavisinin kullanımından elde edilen önemli güvenlilik bulguları özetlenmelidir.
- Eğer ilacın kendisi bir sabit kombinasyon ilacıysa, PYRDR'nin bu alt bölümünde, ruhsatlandırılmış veya geliştirilmekte olsun veya olmasın, her bir bileşenden elde edilen önemli güvenlilik bilgileri özetlenmelidir.

Kombinasyona özgü bilgiler, kombinasyonun tüm bileşenleri veya her bir bileşenine yönelik ayrı bir PYRDR bölüm(ler)ine dâhil edilebilir.

2.5.8. PYRDR'nin "Girişimsel olmayan çalışmalara ait bulgular" bölümü

Bu bölümde, raporlama aralığında ortaya çıkan, ruhsat sahibi tarafından desteklenen girişimsel olmayan çalışmalardan elde edilen ve yarar/risk değerlendirmesi üzerinde etkisi olması muhtemel bilgiler veya önemli güvenlilik bilgileri özetlenmelidir (örn; gözlem çalışmaları, epidemiyolojik çalışmalar, kayıtlar ve aktif sürveyans programları). Birden fazla bölge söz konusu olduğunda, buna ilaç kullanım çalışmalarından elde edilen bilgiler de dâhil edilmelidir (listede içermesi gereken bilgiler için 2.5.7'ye bakınız).

Ruhsat sahibi, temel hedef olarak bir güvenlilik tehlikesinin tespit edilmesi, karakterize edilmesi veya miktarının belirlenmesi, bir ilacın güvenlilik profilinin doğrulanması veya raporlama aralığında devam eden veya tamamlanan risk yönetimi tedbirlerinin etkinliğinin ölçülmesi amacıyla, desteklediği girişimsel olmayan çalışmaların listelendiği bir ek sunmalıdır.

Yukarıdaki paragrafta tanımlanan çalışmalara yönelik raporlama aralığında tamamlanan

nihai çalışma raporları da PYRDR'nin bölgesel ekine yerleştirilmelidir (bkz. 2.5.20. ve 3.4.4).

Hasta destek programlarından elde edilen verilerin toplu değerlendirmesine dayalı özet bilgiler, PYRDR'nin başka bir yerinde sunulmadığında bu bölüme dâhil edilebilir. Diğer bilgi kaynaklarına gelince, ruhsat sahibi, PYRDR'nin ilgili bölümlerinde bu tür bilgilerden tespit edilen sinyalleri veya riskleri sunmalıdır.

2.5.9. PYRDR'nin “Diğer klinik çalışmalardan ve kaynaklardan edinilen bilgiler” bölümü

2.5.9.1 PYRDR'nin “Diğer Klinik Çalışmalar” alt bölümü

Bu alt bölümde, raporlama aralığı sırasında ruhsat sahibinin erişebildiği hasta destek programları da dâhil olmak üzere, diğer klinik çalışma kaynaklarından elde edilen, ilacın yarar/risk değerlendirmesi ile ilgili bilgiler özetlenmelidir (örn; randomize klinik çalışmaların birleştirilmiş analiz sonuçları, meta-analiz sonuçları, ilaç geliştirme sırasında ortaklık yaptığı paydaşlarından veya araştırmacının başlattığı çalışmalardan elde edilen güvenilirlik bilgileri).

2.5.9.2 PYRDR'nin “İlaç Kullanım Hataları” alt bölümü

Advers sonuç ile ilişkili olmasa bile, ilacın hatalı kullanım potansiyeli ve hatalı ilaç kullanım kalıpları ile ilgili bilgiler bu alt bölümde özetlenmelidir. İlacın hatalı kullanım potansiyeli, hastanın dâhil olduğu veya olmadığı hatalı ilaç kullanıma neden olabilecek durumların tanımıdır. Bu bilgi, ilacın genel yarar/risk değerlendirmesi veya güvenilirlik verilerinin yorumlanması ile ilişkili olabilir. Hatalı ilaç kullanımı ilaç kullanımının herhangi bir basamağında oluşabilir ve hastalar, tüketiciler veya sağlık mesleği mensupları bu olaya dâhil olabilirler.

2.5.10. PYRDR'nin “Klinik dışı veriler” bölümü

PYRDR'nin bu bölümünde, raporlama aralığında tamamlanan veya devam eden klinik-dışı in vivo ve in vitro çalışmalardan (örn; karsinojenisite, üreme veya immünotoksisite çalışmaları) elde edilen önemli güvenilirlik bilgileri özetlenmelidir. Sonuca bakılmaksızın, belirli güvenilirlik endişelerini ele almak için düzenlenmiş çalışma sonuçlarına PYRDR'de yer verilmelidir.

2.5.11. PYRDR'nin “Literatür” bölümü

PYRDR'nin bu bölümü, ruhsat sahibinin raporlama aralığında haberdar olduğu yayınlanmamış taslaklar veya hakemli bilimsel dergilerde yayımlanan literatürlerdeki yeni ve anlamlı güvenilirlik bulgularının özetini içermelidir.

PYRDR için literatür taramaları, aynı etkin maddeyi içeren diğer ilaçları ve gönüllü gruplarındaki güvenilirlik sonuçlarını rapor eden çalışmaları da içerdiği için bireysel advers reaksiyon olgularından daha geniş kapsamlı olmalıdır.

Bireysel olguları tespit etmek için oluşturulmuş bir arama ile bulunamayacak olan, ancak dâhil edilmesi gereken özel güvenilirlik bilgisi türleri arasında şunlar yer almalıdır:

- Advers sonuç elde edilmeyen gebelik sonuçları (küretaj dâhil).
- Pediyatrik popülasyonda kullanım.
- İlaça erken erişim, endikasyon dışı ilaç kullanımı.
- Etkisizlik.
- Asemptomatik doz aşımı, ilacın suistimali veya kötüye kullanımı.
- Advers olay görülmeyen ilaç kullanım hatası.
- Önemli klinik-dışı güvenilirlik sonuçları.

Eğer ilgili ve geçerliyse, aynı sınıfa dâhil diğer etkin maddeler hakkındaki bilgiler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Yayın referansı Vancouver Konvansiyonu tarzında sunulmalıdır.

2.5.12. PYRDR'nin "Diğer periyodik raporlar" bölümü

PYRDR'nin bu bölümü yalnızca sabit kombinasyon ilaçları veya Kurum ile uzlaşmaya varılarak birden fazla PYRDR'nin hazırlandığı birden fazla endikasyona ve/veya formülasyona sahip ilaçlar ile ilgili olarak ancak belirli durumlarda geçerlidir. Genel olarak, Kurum tarafından aksi belirtilmedikçe ruhsat sahibi tek bir etkin madde için bir PYRDR hazırlamalıdır; ancak, tek bir ilaç için birden fazla PYRDR hazırlanıyorsa, raporda başka bir yerde sunulmadıkları takdirde, bu bölümde diğer PYRDR'lere ilişkin önemli bulguların özetlenmesi gerekmektedir.

Mevcut olduğunda, yazılı anlaşmalar uyarınca, ruhsat sahibi, diğer taraflarca (örn; sponsorlar, diğer ruhsat sahipleri) raporlama aralığında sunulan periyodik raporlardan elde edilen anlamlı bulguları özetlemelidir.

2.5.13. PYRDR'nin "Kontrollü klinik çalışmalarda tespit edilen etkisizlik durumları" bölümü

Bu bölümde, tedavi edilen popülasyonda önemli bir riske işaret edebileceği için, ciddi veya hayatı tehdit edici hastalıkların (örn; akut koroner sendrom için yeni anti-platelet ilaçlarla ilgili çalışmada kardiyovasküler advers olayların fazlalığı) önlenmesini veya tedavi edilmesini amaçlayan ilaçların etkisizliğine işaret eden klinik çalışmalara veya yerleşik tedavilere kıyasla ortaya çıkan etkisizliğe dair veriler özetlenmelidir.

2.5.14. PYRDR'nin "Son dakika bilgileri" bölümü

Ruhsat sahibi PYRDR'nin bu bölümünde, veri kilit noktasından sonra, PYRDR hazırlama periyodu içerisinde elde edilen potansiyel olarak önemli güvenlilik ve etkililik bulgularını özetleyecektir. Örnekler arasında klinik olarak anlamlı yeni yayınlar, önemli takip verileri, klinik olarak anlamlı toksikoloji bulguları ve güvenlilik sebebiyle ruhsat sahibinin, bir veri izleme komitesinin veya yetkili bir makamın (dünya çapında) gerçekleştirdiği bir faaliyet yer almaktadır. Önemli bir gösterge teşkil etmeyecek bir olgu (örn; önemli bir olayın ilk örneği) veya önemli bir gösterge teşkil etmeyecek bir güvenlilik sinyali ya da PYRDR'de hâlihazırda bulunan güvenlilik sorunlarının değerlendirilmesine ilâve bilgi sağlanmayan durumlarda, yeni bireysel olgu raporları rutin olarak dâhil edilmemelidir (örn; olası alternatif nedenlerin yokluğunda kemik iliği üzerindeki advers etkilerle ilişkili olduğu bilinen bir ilaçta iyi dökümante edilmiş aplastik anemi vakası).

PYRDR'nin bu bölümünde eğer mümkünse, bu raporlama döneminde oluşan referans ürün bilgisi için önerilen herhangi bir önemli değişiklik (örn; yeni advers reaksiyon, uyarı veya kontrendikasyon) yer almalıdır (bkz. 2.4).

Bu bölümde sunulan veriler aynı zamanda risklerin ve yeni bilgilerin değerlendirilmesi sırasında da göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. 2.5.16.3).

2.5.15. PYRDR'nin "Yeni, devam eden veya kapanışı yapılmış sinyallerin genel özeti" bölümü

PYRDR'de yer alan sinyaller ve risklere ait bilgilerin sunulduğu yer Şekil 1'de gösterilmektedir. Bu bölümün amacı, raporlama dönemi sonunda değerlendirmesi devam eden sinyallerde olduğu gibi raporlama döneminde kapanışı yapılan (örn; tamamlanan değerlendirme) sinyaller için yüksek düzeyde genel bir bakış sağlamaktır. İlk tarama yapıldığında veya netleştirme adımına girildiğinde sinyal PYRDR'ye dâhil edilmelidir ve ruhsat sahibi tarafından daha ileri bir değerlendirme yürütülmesi için kararlılık gösterilmelidir. (burada sözü edilen sinyal valide edilmiş sinyaldir). Validasyon basamağı gerekli olduğu için, bir güvenlilik sinyalinin spesifik bir ilaç/olay kombinasyonunun orantısız raporlanma istatistiği ile eşdeğer olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Sinyaller nitel (pivotal bireysel olgu güvenlilik raporu, olgu serileri) veya nicel (orantısızlık skoru, epidemiyolojik çalışma veya klinik çalışma bulguları) olabilir. Sinyaller, yetkili otorite (dünya çapında) tarafından bir güvenlilik konusu için soruşturma ya da bir bilgilenme yapılması isteğinden kaynaklanabilir

(bkz. Modül VII).

Bu sinyallerin sonraki sınıflandırmasına ilişkin kararlar ve değerlendirmenin sonuçları, ulaşılabilir verilerin bilimsel yorumu ve medikal değerlendirmesini içerecek şekilde PYRDR Bölüm 16'da ("Sinyal ve risk değerlendirmesi") sunulur.

Yeni sinyal, raporlama aralığında tespit edilen bir sinyali temsil etmektedir. PYRDR'nin raporlama aralığında, daha önce kapatılmış bir sinyal hakkında klinik olarak anlamlı yeni bilgiler bulunduğunda, bu aynı zamanda, daha önce reddedilen sinyalin veya tanımlanan riskin yeni özelliğinin doğrulanması için ek faaliyet gerçekleştirilmesi gerektiğinden, yeni bir sinyal olarak değerlendirilebilir. PYRDR'nin raporlama döneminin sonunda sinyal değerlendirme durumuna bağlı olarak yeni sinyaller kapanmış ya da devam eden olarak sınıflandırılabilir.

Yeni sinyallere ilişkin aşağıdaki örneklerde daha öncekilere ilişkin yeni bilgiler yer alacaktır:

- Tekrar açılan kapanmış veya reddedilmiş sinyal.
- Yeni bilgilerin riskin şiddeti veya sıklığında klinik olarak anlamlı bir fark olduğunu gösterdiği tanımlanmış risk (örn; karaciğer enzimidaki geçici artışlar tespit edilmiş risklerdir ve karaciğer yetmezliği gibi daha şiddetli sonuçlara işaret eden yeni bilgiler alınmıştır veya nötropeni tanımlanmış bir risktir ve olası alternatif sebeplerin yokluğunda iyi belgelenmiş agranülositoz olgu raporu alınmıştır).
- Daha yüksek bir sıklığa veya şiddete sahip olduğu yeni bulunan tanımlanmış risk (örn; endike alt popülasyonda).
- Eğer doğrulanmışsa, yeni bir uyarı, önlem, yeni bir kontrendikasyon ya da endikasyon(lar)da veya ilacın kullanıldığı popülasyonda kısıtlama, ya da diğer risk minimizasyon faaliyetleri gerektiren potansiyel risk.

Ruhsat sahibi, bu bölüm içinde veya bir ek olarak raporlama dönemi sonunda kapanmış veya devam eden tüm sinyalleri tablo halinde listelemelidir. Bu tablo aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- Sinyalin kısa bir tanımı.
- Ruhsat sahibinin sinyalin farkına vardığı tarih.
- Raporlama dönemi sonunda sinyalin durumu (kapanan veya devam eden).
- Mümkünse, sinyalin kapandığı tarih.
- Sinyalin kaynağı.
- Anahtar verinin kısa özeti.
- Daha fazla araştırma için yapılan planlar.
- Planlanan veya alınan aksiyonlar.

Sinyallere ait cetvelin bir örneği Ek 2'de bulunabilir.

Kapanmış sinyaller için sinyal değerlendirmesinin detayları bu bölüm yerine PYRDR'nin 16.2 ("Sinyal değerlendirmesi") alt başlığında sunulmalıdır.

Yeni bir sinyal oluşturduğu düşünülmeyen ve fakat daha önce bilinen tanımlanmış ve potansiyel risklere ilişkin yeni bilgiler PYRDR alt bölümü 16.3'te ("Risklerin ve yeni bilgilerin değerlendirilmesi") sunulmalıdır.

Yetkili otorite (dünya çapında) spesifik bir konunun (sinyal olarak düşünülmezse) PYRDR'de raporlanmasını ve takibini isterse, sonuçların olumsuz bulunması halinde ruhsat sahibi bu bölümde analiz sonuçlarını özetlemelidir. Eğer spesifik konu bir sinyal haline gelirse, sinyal cetveline eklenmeli ve 16.2 ("Sinyal değerlendirilmesi") alt bölümünde tartışılmalıdır.

2.5.16. PYRDR'nin "Sinyal ve risk değerlendirilmesi" bölümü

PYRDR'nin bu bölümünde amaç, aşağıdakileri sağlamaktır:

- Raporlama döneminin başında bilinen önemli tanımlanmış ve potansiyel risklerin ve önemli eksik bilgilerin kısaca özetlenmesi (2.5.16.1).
- Raporlama dönemi boyunca kapanan tüm sinyallerin değerlendirilmesi (2.5.16.2).

- Daha önceden bilinen tanımlanmış ve potansiyel risklerle ilgili yeni bilginin değerlendirilmesi (2.5.16.3).
- Uygunsa, önemli potansiyel ve tanımlanmış risklerin güncellenmiş karakterizasyonu (2.5.16.4).
- Diğer ülkelerde veya bölgelerde fayda sağlayabilecek, herhangi bir ülkedeki veya bölgedeki risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliğinin özeti (2.5.16.5).

PYRDR'nin spesifik bölümleri/alt bölümlerindeki sinyallerin ve risklerin haritasını oluşturan akış şeması 2.5.21'de bulunabilir.

Bu değerlendirme alt bölümleri, PYRDR'nin önceki bölümlerinde sunulan bilgileri tekrarlamak veya özetlemek yerine, önemli görülen risklerin profilinin karakterize edilmesi yönelik bir bakış açısı ile bilgilerin yorumlanması ve eleştirel açıdan değerlendirmesini içermelidir. Buna ilâveten, genel bir kural olarak, PYRDR'nin değerlendirme bölümlerinin bireysel olgu öykülerini içermesi gerekli değildir, ancak, bir sinyal veya riskin bilimsel analizinin bir parçası olduğunda, pivotal veya olayı tasvir edici (örn; agranülositoz yapma potansiyeli olduğu bilinen bir ilaç sınıfına ait olan etkin madde ile görülen şüpheli ilk agranülositoz vakası) olguların klinik değerlendirmesi sunulmalıdır (bkz. 2.3).

2.5.16.1. PYRDR'nin “Güvenlilik sorunlarının özeti” alt bölümü

Bu alt bölümün amacı, yeni bilgi ve değerlendirmelerin yapılabileceği, raporlama aralığının başlangıcındaki önemli güvenlik endişelerinin özetinin sunulmasıdır. Mevcut güvenlik spesifikasyonuna sahip ilaçlar için, bu bölüm, PYRDR'nin raporlama aralığının başlangıcında güncel olan güvenlik spesifikasyonu özetinden türetilmiş ya da aynı olacaktır.

Aşağıdaki güvenlik bilgilerinin sunulması gerekmektedir:

- Önemli tanımlanmış riskler.
- Önemli potansiyel riskler.
- Eksik bilgiler.

Her bir riskin önemi belirlenirken aşağıdaki faktörler göz önünde bulundurulmalıdır:

- Her bir hasta üzerindeki etkileri de dâhil olmak üzere, riskin tıbbi ciddiyeti.
- Sıklığı, öngörülebilirliği, önlenebilirliği ve geri çevrilebilirliği.
- Toplum sağlığı üzerindeki potansiyel etkisi (sıklık; tedavi edilen popülasyonun büyüklüğü).
- Riskin toplum tarafından orantısız bir şekilde algılanması nedeniyle koruyucu yararı olan ilacın kullanımından kaçınma potansiyeli (örn; aşılar).

Mevcut güvenlik spesifikasyonuna sahip olmayan ilaçlar için, bu bölümde ruhsatlandırma öncesi ve sonrası deneyime dayanılarak ilacın kullanımı ile ilişkili önemli tanımlanmış ve potansiyel risklerin yanı sıra, eksik bilgiler hakkında bilgi sunulmalıdır.

Önemli tanımlanmış ve potansiyel riskler arasında şunlar yer alabilir:

- Önemli advers reaksiyonlar.
- Diğer ilaçlar ile etkileşimler.
- Gıdalar ve diğer maddeler ile etkileşimler.
- İlaç kullanım hataları.
- Mesleki maruziyetin etkileri.
- Farmakolojik sınıf etkileri.

Önemli eksik bilgiler özetlenirken, ilacın kullanıldığı popülasyonlarda veya spesifik güvenlik hususlarına ilişkin bilgilerde önemli boşluklar olup olmadığı göz önünde tutulmalıdır.

2.5.16.2. PYRDR'nin "Sinyal değerlendirmesi" alt bölümü

PYRDR'nin bu alt bölümünde raporlama aralığında kapanan tüm güvenlilik sinyallerinin (nemli olarak sınıflandırılmış olsun ya da olmasın) değerlendirme sonuçları özetlenmelidir. Değerlendirme sonrasında bir güvenlilik sinyali, reddedildiği ya da potansiyel ya da tanımlanmış bir risk olduğu tespit edildiği için kapatılabilir. Bu alt bölüme dahil edilmesi gereken iki ana sınıflandırma vardır:

1. Değerlendirme sonrasında, mevcut bilgilerin bilimsel değerlendirmesi ve tıbbi kanaat ışıkında hatalı sinyal olduğu gerekçesiyle reddedilen sinyaller.
2. Değerlendirme sonrasında, etkisizlik de dahil olmak üzere, potansiyel veya tanımlanmış risk olarak kategorize edilen sinyaller.

Kapanan sinyallere ilişkin her iki kategori için, ruhsat sahibi tarafından sinyalin reddedilmesi veya potansiyel veya tanımlanmış risk olarak kabul edilmesine ilişkin gerekçenin açık şekilde tanımlanması için, her sinyal değerlendirmesine ait kısa ve öz bilgi sunulmalıdır.

Sinyal değerlendirme tanımında sunulan ayrıntı düzeyinin, sinyalin tıbbi önemini (rn; şiddetli, geri dönüşümsüz, artan morbidite veya mortaliteye sebep olan), toplum sağlığı üzerindeki etkisini (rn; yaygın kullanım, sıklık, anlamlı şekilde ürün bilgisinde önerilenlerin dışında kullanım) ve mevcut kanıtların kapsamını yansıtacak şekilde olması gerekmektedir. Kapanan sinyallere ilişkin her iki sınıflandırma kapsamında birden fazla değerlendirme dahil edilmesi durumunda, aşağıdaki sıra ile sunulabilirler:

- Kapanmış ve reddedilmış sinyaller
- nemli potansiyel riskler olarak sınıflandırılmış kapanmış sinyaller.
- nemli tanımlanmış riskler olarak sınıflandırılmış kapanmış sinyaller.
- nemli olarak sınıflandırılmamış potansiyel risklerden kaynaklı kapanmış sinyaller.
- nemli olarak sınıflandırılmamış tanımlanmış risklerden kaynaklı kapanmış sinyaller.

Geçerli olduğu takdirde, kapanmış sinyallerin değerlendirilmesi endikasyon veya popülasyona göre sunulabilir.

Sinyal değerlendirmelerinin tanımları PYRDR'nin bu alt bölümünde veya bir ek olarak yer alabilir. Her değerlendirmede uygun olduğu şekliyle aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Sinyalin kaynağı veya tetikleyicisi.
- Değerlendirme ile ilgili geçmiş bilgiler.
- Veri kaynakları, arama kriterleri (geçerli olduğunda, incelenmiş spesifik MedDRA terimleri (rn; PT'ler, HLT'ler, SOC'ler, vb.) veya Standartlaştırılmış MedDRA Sorguları (SMQ'lar)) ve analitik yaklaşımlar da dahil olmak üzere değerlendirme yöntemi/yöntemleri.
- Sonuçlar – sinyal değerlendirmesi sırasında göz önünde bulundurulanan verilerin zeti ve kritik analizi; değerlendirmenin bir parçası ise, buna bir dizi olgu veya tek bir olgu da dahil edilebilir (rn; iyi belgelenmiş örnek bir agranlozitoz veya Stevens Johnson Sendromu olgusu).
- Tartışma.
- Sonuç.

Ruhsat sahiplerinin, reddedilen sinyallere ilişkin değerlendirmeleri ve sonuçları verilerle desteklenmeli ve açık bir şekilde sunulmalıdır.

2.5.16.3. PYRDR'nin "Risklerin ve yeni bilgilerin değerlendirmesi" alt bölümü

Bu alt blmde, 16.2. ("Sinyal değerlendirmesi") alt bölümüne henüz dahil edilmeyen ve daha önce fark edilenle ilişkili yeni bilginin eleştirisel olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Daha önce fark edilen bir risk veya daha önce reddedilen bir sinyale ilişkin olarak bir sinyal oluşturan yeni bilgiler (PYRDR'nin raporlama döneminde bu sinyal de kapandıysa) alt bölüm 16.2.'de ("Sinyal değerlendirmesi") değerlendirilmeli ve sinyal cetvellerinde sunulmalıdır (Bkz. 2.5.15).

Bu alt blmde, daha önce fark edilen ve sinyal oluşturmayan risk için güncellenmiş bilgi

yer almalıdır. Örnekler arasında, potansiyel bir riskin tanımlanmış bir risk olduğunu doğrulayan bilgiler veya daha önce fark edilmiş bir riskin daha fazla karakterize edilmesine olanak sağlayan bilgiler yer alabilir.

Yeni bilgiler aşağıdaki şekilde organize edilebilir:

1. Önemli potansiyel risklere yönelik yeni bilgiler.
2. Önemli tanımlanmış risklere yönelik yeni bilgiler.
3. Önemli olarak sınıflandırılmamış diğer potansiyel risklere ilişkin yeni bilgiler.
4. Önemli olarak sınıflandırılmamış diğer tanımlanmış risklere ilişkin yeni bilgiler.
5. Eksik bilgilere ilişkin güncellemeler.

Değerlendirme(ler)nin odağında PYRDR'nin raporlama aralığı sırasında elde edilen yeni bilgiler yer almalıdır. Değerlendirme kısa ve öz olmalı, aynı zamanda, eğer varsa riskin anlaşılması ve karakterize edilmesi üzerinde etkisi yorumlanmalıdır. Değerlendirme, raporun 16.4. (“Risklerin tanımlanması”) bölümündeki önemli potansiyel ve tanımlanmış risklerin karakterizasyonunun güncellenmesi için temel teşkil edecektir. Bu alt bölüme dâhil edilen değerlendirmenin ayrıntılarının düzeyinin, riske dair ulaşılabilen kanıtlarla, riskin tıbbi önemiyle ve halk sağlığıyla olan ilişkisiyle orantılı olması tavsiye edilir.

Yeni bilginin ve eksik bilginin güncellenmesine dair değerlendirme PYRDR'nin bu alt bölümünde yer alabilir veya bir ek olarak verilebilir.

Her değerlendirmede uygun olduğu şekliyle aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Yeni bilginin kaynağı.
- Değerlendirme ile ilgili geçmiş bilgiler.
- Veri kaynakları, araştırma kriterleri ve analitik yaklaşımlar da dâhil olmak üzere değerlendirme yöntem(ler)i.
- Bulgular (risk değerlendirmesinde göz önünde bulundurulmuş verilerin özeti ve eleştirel analiz).
- Tartışma.
- Değerlendirmenin PYRDR'nin 16.4. (“Risklerin tanımlanması”) alt bölümündeki önemli potansiyel ve tanımlanmış risklerden herhangi birinin karakterizasyonunun destekleyip desteklemediği de dâhil olmak üzere sonuç.

Maruz kalan popülasyonlar ile ilgili herhangi bir yeni bilgi veya daha önceki eksik bilgileri gidermek için elde edilmiş bilgiler, bu alt bölümde eleştirel olarak değerlendirilmelidir. Çözümüne ulaşmamış endişeler ve belirsizlikler açıklanmalıdır.

2.5.16.4. PYRDR'nin “Risklerin tanımlanması” alt bölümü

Bu alt bölümde, kümülatif verilere dayanılarak (raporlama aralığıyla sınırlı değil) önemli tanımlanmış ve potansiyel riskler karakterize edilmeli ve eksik olan önemli bilgiler açıklanmalıdır.

Veri kaynağının yapısına bağlı olarak, geçerli olduğunda, riskin karakterizasyonuna aşağıdakiler dâhil olabilir:

- Sıklık.
- Veri kaynağı da göz önünde bulundurularak, olgu sayısı (pay) ve tahminin tutarlılığı.
- Hasta sayısı, hasta-zaman, vb. olarak ifade edilen kullanım kapsamı (payda) ve tahminin tutarlılığı.
- Relatif riskin tahmini ve tahminin tutarlılığı.
- Mutlak risk hesabı ve tahminin tutarlılığı.
- Hasta üzerindeki etkisi (semptomlar, yaşam kalitesi veya süresi üzerindeki etkileri).
- Halk sağlığı üzerindeki etkisi.
- Hasta özellikleri ile ilişkili risk (örn; hasta faktörleri (yaş, gebelik/emzirme, karaciğer/böbrek yetmezliği, ilgili ko-morbidite, hastalığın şiddeti, genetik

polimorfizm).

- Doz, uygulama yolu.
- Tedavi süresi, risk periyodu.
- Önlenabilirlik (örn; öngörülebilirlik, "başlangıç belirtisi" olabilecek bir advers reaksiyon veya laboratuvar belirtecini izleme becerisi).
- Geri dönüştürülebilirliği.
- Potansiyel mekanizması.
- Geçerli olduğu takdirde, çelişen bulguların analizi de dâhil olmak üzere, kanıtların gücü ve belirsizlikleri.

Eksik bilgi önemli bir risk oluşturduğunda, güvenilirlik endişesi olarak dâhil edilmelidir. Güvenlilik veri tabanının kısıtlılıkları (çalışılan hastaların sayısı, kümülatif maruziyet veya uzun süreli kullanım vb. bağlamında) tartışılmalıdır.

Tanımlanmış ve potansiyel risklerde anlamlı farklılıkları bulunan, çeşitli endikasyonlara, formülasyonlara veya uygulama yollarına sahip ilaçlara yönelik PYRDR'lerde, endikasyon, formülasyon veya uygulama yoluna göre riskleri sunmak uygun olabilir. Göz önünde bulundurulabilecek başlıklar şunlardır:

- Etkin maddeye ilişkin riskler.
- Spesifik formülasyon veya uygulama yolu ile ilişkili riskler (mesleki maruziyet dâhil).
- Spesifik bir popülasyona ilişkin riskler.
- Reçetesiz kullanım ile ilişkili riskler (hem reçeteli hem reçetesiz ilaçlar için).

2.5.16.5. PYRDR'nin "Riski en aza indirme tedbirlerinin etkililiği (uygulanabilirse)" alt bölümü

Riski en aza indirme faaliyetleri, advers ilaç reaksiyonlarının oluşmasını önlemeye veya ortaya çıkmaları durumunda şiddetinin azaltılmasına yönelik olarak yürütülen halk sağlığı girişimleridir. Riski en aza indirme faaliyetlerinin amacı, advers ilaç reaksiyonunun meydana gelme olasılığının veya şiddetinin azaltılmasıdır. Riski en aza indirme faaliyetleri, rutin risk minimizasyon faaliyetleri (örn; KÜB) veya ilâve risk minimizasyon faaliyetlerinden (örn; Doktor Bilgilendirme Mektupları/eğitim materyalleri) oluşabilir.

PYRDR, yarar/risk değerlendirmesi ile ilişkili risk minimizasyon çalışmalarının etkinliğinin değerlendirilmesine yönelik sonuçları da içermelidir.

Raporlama aralığında elde edilen önemli tanımlanmış risklere ilişkin spesifik risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliği ve/veya kısıtlılıkları ile ilgili bilgiler PYRDR'nin bu alt bölümünde özetlenmelidir. Herhangi bir ülke veya bölgede riski en aza indirme faaliyetlerinin etkin olması diğer ülke ve bölgeler için örnek oluşturabilir. Geçerli ve ilgili olduğu takdirde, bilgiler bölgeye göre özetlenebilir.

2.5.17. PYRDR'nin "Yarar değerlendirmesi" bölümü

PYRDR 17.1 ("Klinik araştırmalar sırasında ve pazarlama sonrası dönemde tespit edilen önemli temel etkililik bilgileri") ve 17.2 ("Klinik araştırmalar sırasında ve pazarlama sonrası dönemde yeni tespit edilen etkililik bilgileri") alt başlıkları 17.3 bölümü için temel bilgileri sağlar. 17.3 alt bölümünde ("Yararların tanımlanması") yer alan yararın karakterize edilmesini destekleyen yeni tanımlanmış yarar bilgisi de bölüm 18'deki (Ruhsatlı endikasyonlara yönelik bütünleşik yarar/risk analizi) yarar/risk değerlendirmesini destekler.

2.5.17.1. PYRDR'nin "Klinik araştırmalar sırasında ve pazarlama sonrası dönemde tespit edilen önemli temel etkililik bilgileri" alt bölümü

PYRDR'nin bu alt bölümünde, raporlama aralığının başlangıcında, yarar değerlendirmesine temel sağlayacak şekilde ilacın etkililiğine ilişkin bilgiler özetlenmektedir. Bu bilgiler, ilacın referans ürün bilgilerinde yer alan onaylı endikasyonu/endikasyonları ile ilgili olmalıdır (Bkz. 2.4).

Birden fazla endikasyon, popülasyon ve/veya uygulama yoluna sahip ilaçlar için, ilgili olduğu takdirde, yarar, bu unsurlara göre ayrı ayrı karakterize edilmelidir.

Bu alt başlıkta sunulan detaylar, PYRDR'nin 17.3 ("Yararların tanımlanması") alt başlığında yararın karakterizasyonunu ve bölüm 18'deki ("Ruhsatlı endikasyonlara yönelik bütünsel yarar/risk analizi") yarar/risk değerlendirmesini desteklemeye yeterli olacak düzeyde olmalıdır.

2.5.17.2. PYRDR'nin "Klinik araştırmalar sırasında ve pazarlama sonrası dönemde yeni tespit edilen etkililik bilgileri" alt bölümü

Bazı ilaçların onaylı endikasyonlarının etkililiğine ilişkin ek bilgiler raporlama aralığı sırasında elde edilebilir. Bu tip bilgiler PYRDR'nin bu alt bölümünde sunulmalıdır. Eğer mümkünse, onaylı endikasyonlarda gerçek kullanım şartları altındaki etkililik ile ilgili yeni bilgi de bu alt bölümde sunulmalıdır. Onaylı endikasyonlardaki yarar/risk değerlendirmesi ile ilişkili olmadığı takdirde, onaylı olmayan endikasyonlardaki kullanımına ilişkin etkililik ile ilgili yeni bilgi sunulmamalıdır.

Raporlama aralığı boyunca yeni onaylanan endikasyonlar hakkındaki bilgi bu alt bölümde sunulmalıdır. Bu alt başlıkta sunulan detay, PYRDR'nin 17.3 ("Yararların tanımlanması") alt başlığında yararın karakterizasyonu ve bölüm 18'deki ("Ruhsatlı endikasyonlara yönelik bütünsel yarar/risk analizi") yarar/risk değerlendirmesini desteklemeye yeterli olmalıdır.

Bu alt bölümde terapötik ortamdaki değişikliklerin zaman içerisinde etkililiği değiştirebileceği ilaçlara, aşılara ve anti-enfektif ajanlara özel ilgi gösterilmelidir.

2.5.17.3. PYRDR'nin "Yararların tanımlanması" alt bölümü

Bu alt bölümde onaylı endikasyonlar için, başlangıçtaki yarar bilgileri ile raporlama aralığında elde edilen yeni yarar bilgileri birlikte sunulmalıdır.

Bu alt başlıkta sunulan detayın miktarı, bölüm 18'deki ("Ruhsatlı endikasyonlara yönelik bütünsel yarar/risk analizi") yarar/risk değerlendirmesini desteklemeye yeterli olmalıdır.

İlgili yeni bir yarar verisi olmadığında bu alt bölüm, 17.1 alt bölümündeki ("Klinik araştırmalar sırasında ve pazarlama sonrası dönemde tespit edilen önemli temel etkililik bilgileri") bilginin karakterizasyonunu sağlamalıdır.

Bu raporlama aralığında yeni bir pozitif yarar bilgisinin bulunduğu ancak risk profilinin anlamlı şekilde değişmediği durumlarda, başlangıç bilgileri ve yeni bilgilerin kısa bir şekilde bir araya getirilerek sunulması gerekmektedir.

Bu bölümde, geçerli olduğu takdirde aşağıdakiler de göz önünde bulundurularak, klinik çalışmalar sırasındaki ve pazarlama sonrası dönemdeki etkililiğe ilişkin bulguların güçlü yanları ve kısıtlılıklarının kısa ancak kritik bir değerlendirmesi sunulmalıdır:

- Karşılaştırma ürünü, etki boyutu, istatistiksel gücü, yöntemsel avantajları ve eksiklikleri ile çalışmalardan elde edilen bulguların tutarlılığı da göz önünde bulundurularak yararın kanıtlarının gücünün kısa bir tanımı.
- Eğer kullanıldıysa, temsili sonlanım noktasının geçerliliğini sorgulayan yeni bilgiler.
- Etki boyutunun klinik uygunluğu.
- Tedavi cevabının endike hasta popülasyonunda genelleştirilebilirliği (örn; bir alt popülasyonda tedavi etkisizliğini kanıtlayan bilgiler).
- Doz-cevap karakterizasyonunun yeterliliği.
- Etki süresi.
- Karşılaştırmalı etkililik.
- Klinik çalışmalardan elde edilen etkililik bulgularının tıbbi uygulamada tedavi edilen hasta popülasyonunda hangi kapsamda genelleştirilebileceğinin belirlenmesi.

2.5.18. PYRDR'nin "Ruhsatlı endikasyonlara yönelik bütünleşik yarar/risk analizi" bölümü

Ruhsat sahibi, bu PYRDR bölümünde klinik uygulamada kullanıldığı şekliyle, ilacın yararları ve risklerine ilişkin genel bir değerlendirme sunmalıdır. 16.4 ("Risklerin tanımlanması") ve 17.3 ("Yararların tanımlanması") alt bölümlerinde yararlar ve riskler sunulduğu için, bu bölümde, önceki bölümlerde sunulan anahtar bilgilerin toplu şekilde eleştirel analizi yapılmalı ve yukarıda bahsedilen alt bölümlerde sunulan yarar ve risk karakterizasyonları tekrarlanmamalıdır.

2.5.18.1. PYRDR'nin "Yarar/risk bağlamı (Tıbbi ihtiyaç ve önemli alternatifler)" alt bölümü

PYRDR'nin bu alt bölümünde, onaylı endikasyonlarda ilaca yönelik tıbbi ihtiyacın kısa tanımı ve alternatiflerin özeti (tıbbi, cerrahi veya diğer; tedavi olmama seçeneği de dâhil) sunulmalıdır.

2.5.18.2. PYRDR'nin "Yarar/risk analizi değerlendirmesi" alt bölümü

Yarar/risk dengesi endikasyona ve popülasyona özgüdür. Bu sebeple, birden fazla endikasyon için ruhsatlandırılmış ilaçlarda, yarar/risk dengeleri genellikle her bir endikasyon için ayrı ayrı değerlendirilmeli ve sunulmalıdır. Bir endikasyonda, endikasyonda yer alan popülasyonlarda yarar/risk dengesinde önemli farklılıklar mevcutsa, mümkün olduğu takdirde, yarar/risk değerlendirmesi popülasyona göre sunulmalıdır.

Yarar/risk değerlendirmesi, yarar ve risklerin karşılaştırılmasını kolaylaştıracak şekilde sunulmalı ve tartışılmalı ve ayrıca aşağıdaki noktalar göz önünde bulundurulmalıdır:

- Önceki bölümler ve alt bölümler önemli yarar ve risk bilgilerinin tümünü içerirler. Ancak yararlar ve risklerin tamamı genel yarar/risk değerlendirmesine önemli oranda katkı sağlamayabilir. Bu yüzden değerlendirmede dikkâte alınan temel yararlar ve riskler belirtilmelidir. Toplu olarak yapılacak olan yarar/risk değerlendirmesinde, önceki yarar ve risk bölümlerinde/alt bölümlerinde sunulan anahtar bilgiler bu bölüme aktarılmalıdır.
- İlacın kullanım durumu göz önünde bulundurulmalıdır: Tedavi edilecek, önlenecek veya teşhis konacak durum, durumun şiddeti ve ciddiyeti ve tedavi edilecek popülasyon (kısmen sağlıklı, kronik hasta, nadir durumlar).
- Temel yararlar açısından; yararların yapısı, klinik önemi, süresi ve genelleştirilebilirliğinin yanı sıra, diğer tedavilere ve alternatif uygulamalara cevap vermeyenlerdeki etkililik bulguları ve etki boyutu da göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer farklı yarar öğeleri mevcutsa, tamamı değerlendirilmelidir (örn; romatoid artrit tedavileri için: semptomların azalması ve eklem hasarının radyografik ilerlemesinin önlenmesi).
- Riskin klinik önemi (örn; toksisite yapısı, ciddiyeti, sıklığı, öngörülebilirliği, önlenebilirliği, geri dönüştürülebilirliği, hastalar üzerindeki etkisi) ile onaylı olmayan endikasyonlar veya popülasyonlarda yapılan klinik çalışmalar sırasında, endikasyon-dışı kullanımı veya hatalı ilaç kullanımı sırasında ortaya çıkıp çıkmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.
- Yarar/risk değerlendirmesi formüle edilirken, kanıtların gücü, zayıf yanları ve belirsizlikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Yararlar ve riskler konusundaki belirsizliklerin değerlendirmeyi nasıl etkilediği tanımlanmalıdır. Değerlendirmenin kısıtlılıkları tartışılmalıdır.

Yarar/risk değerlendirmesinin geliştirilmesi için kullanılan yöntem ve gerekçeler net olarak açıklanmalıdır:

- Yarar/risk değerlendirmesinin sonuçlarını destekleyen varsayımlar, göz önünde

bulundurulmuş hususlar ile kararlar veya ağırlıkların net olması gerekmektedir.

- Eğer resmi bir nicel veya yarı-nicel yarar/risk değerlendirmesi sunulmuşsa, yöntemlerin özetleri de dâhil edilmelidir.
- Ekonomik hususlar (örn; maliyet-etkin) yarar/risk değerlendirmesinde göz önünde tutulmamalıdır.

Önemli bir yeni bilgi ortaya çıktığında veya özel bir maksat için bir PYRDR talep edildiğinde, kümülatif verilere dayanılarak ayrıntılı bir yarar/risk analizi sunulmalıdır. Bunun tam tersine, raporlama aralığında az sayıda yeni bilgi elde edildiği takdirde, yarar/risk değerlendirmesinin temel odağı güncellenmiş ara güvenilirlik verilerinin değerlendirilmesinden oluşmalıdır.

2.5.19. PYRDR'nin "Varılan sonuç ve tedbirler" bölümü

Bir PYRDR, onaylı her endikasyonun yanı sıra uygun olduğu takdirde ilgili alt gruplara yönelik genel yarar/risk değerlendirmesi yapılırken, raporlama aralığında elde edilen yeni bilgilerin etkileri de dâhil edilerek sonuçlandırılmalıdır.

Ruhsat sahibi kümülatif güvenilirlik verilerinin ve yarar/risk analizinin değerlendirilmesine dayanılarak, referans ürün bilgisinde değişiklik yapılması gerekip gerekmediğini değerlendirmeli ve varsa, uygun değişiklikleri önermelidir. Buna ek olarak, geçerli olduğu takdirde sonuçlar, Kurum ile daha sonra görüşülmek üzere, yarar/risk dengesinin optimize edilmesi veya ileri bir değerlendirmeye yönelik ön öneri/önerileri de içermelidir. Buna riski minimize etmeye yönelik ilâve çalışmalara dair öneriler de dâhil olabilir.

Bir farmakovijilans veya risk yönetim planı içeren ilaçlar için, öneriler, farmakovijilans planı ve/veya risk minimizasyon planına dâhil edilmelidir.

Ruhsat sahibi, kümülatif güvenilirlik verilerinin ve yarar/risk analizinin değerlendirilmesi sonucunda, PYRDR'si sunulan ilaca ait onaylı KÜB ve kullanma talimatını (KT) etkileyen durumlar da dâhil olmak üzere değişiklik ve/veya aksiyon ihtiyacı olup olmadığına dair bir sonuca varmalıdır. Bölgesel ek, ürün bilgisi (KÜB ve KT) için yapılan önerilerle birlikte, varsa devam eden değişiklikler hakkındaki bilgiyi de içermelidir.

2.5.20. PYRDR'nin ekleri

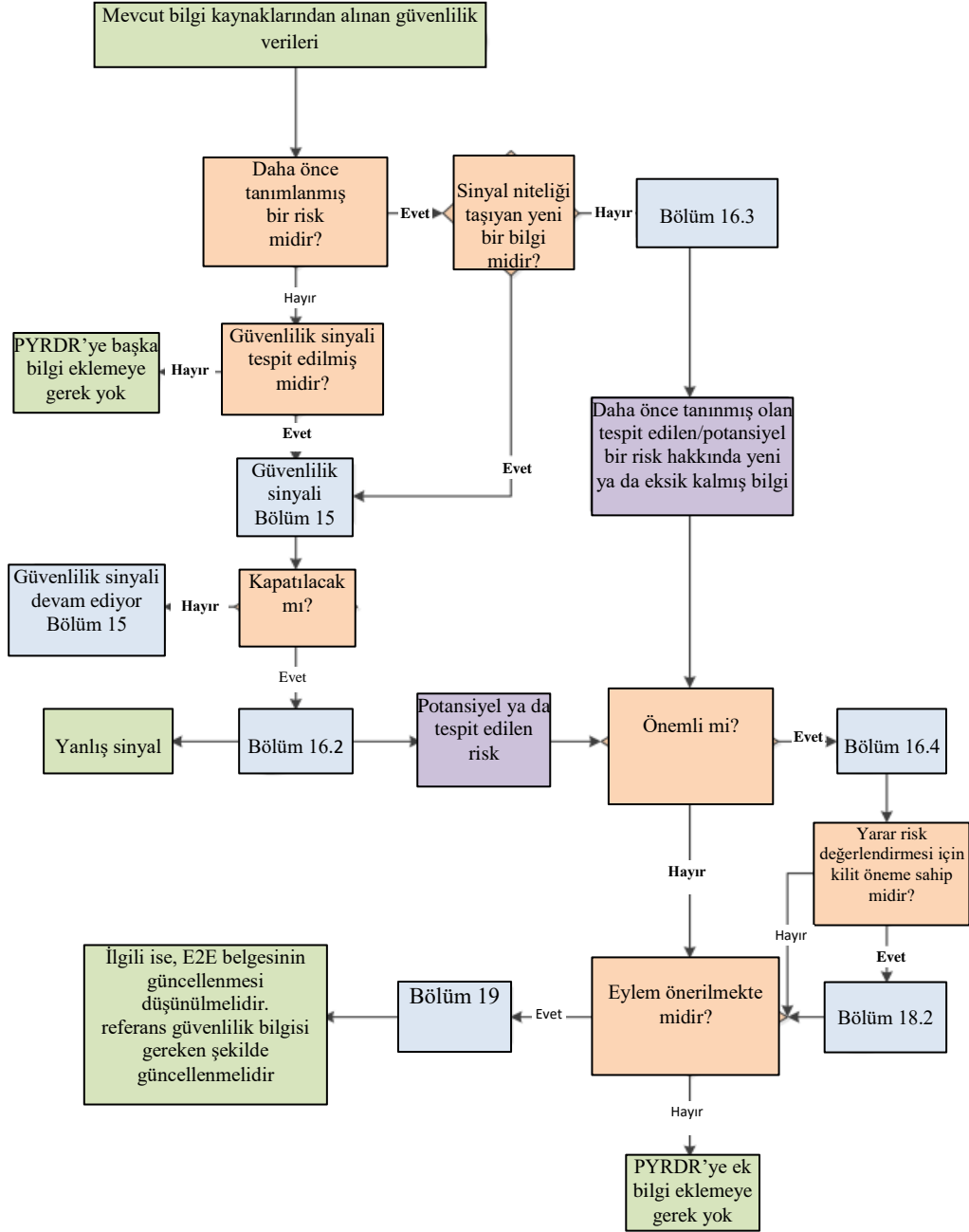
PYRDR'de ekler aşağıda yer aldığı gibi numaralandırılmalıdır:

1. Referans bilgi. Bkz. 2.4.
2. Klinik çalışmalardan elde edilen ciddi advers olayların kümülatif özet tabloları ile pazarlama sonrası veri kaynaklarından elde edilen, ciddi ve ciddi olmayan advers reaksiyonlara yönelik kümülatif ve ara özet tablolar.
3. Güvenlilik sinyallerinin özet tablosu (Sinyal cetvellerinin PYRDR'nin ana raporuna dâhil olması tercih edilmelidir, eğer ana rapora dâhil edilmemişse burada yer alabilir).
4. Ruhsat sahibi tarafından desteklenen ve temel amacı bir ilacın güvenilirlik tehlikesinin tespit edilmesi, karakterizasyonu veya miktarının belirlenmesi ya da güvenilirlik profilinin doğrulanması olan tüm girişimsel ve girişimsel olmayan çalışmalar ile risk yönetimi tedbirlerinin etkinliğini ölçmek amacıyla yapılan girişimsel olmayan çalışmaların listesi.
5. PYRDR'nin hazırlanması için kullanılan bilgi kaynaklarının listesi (ruhsat sahibi tarafından istenildiği takdirde).
6. Bölgesel ek: Bölüm 3.4.

2.5.21. Sinyal ve risklerin PYRDR bölüm/alt bölümlerindeki yeri

Aşağıda yer alan şema PYRDR içinde sinyal ve risklerle ilgili bilgilerin sunulacağı genel konumları yansıtmaktadır.

Şekil 1. PYRDR bölümleri/alt bölümleri – sinyaller ve riskler



2.6. Ruhsat sahiplerinin PYRDR'lere yönelik kalite sistemleri

Ruhsat sahipleri, değerlendirme sırasında ve sonrasında takip de dâhil olmak üzere, PYRDR'lerin hazırlanması, kalite kontrolü, incelenmesi ve sunulmasına yönelik süreçlere ve yapılara sahip olmalıdır. Bu yapılar ve süreçler, ruhsat sahibinin kalite sistemindeki yazılı politikalar ve prosedürler uyarınca tanımlanmalıdır.

Farmakovijilans sürecinde PYRDR'lerin kalitesini doğrudan etkileyebilecek çeşitli alanlar mevcuttur. Bunların örnekleri arasında spontan raporların ve çalışma kaynaklı raporların olgu yönetimi, literatür taraması, sinyal yönetimi, ilâve farmakovijilans ve pazarlama sonrası araştırma faaliyetleri, mevcut tüm veri kaynaklarından alınan yarar ve risk bilgilerinin entegrasyonuna ve ürün bilgilerinin güncellenmesine yönelik işlemler yer almaktadır. Kalite sistemi, PYRDR'lerin oluşturulması için gerekli tüm bilgilerin bir araya getirilmesi amacıyla, sorumluluklar, iletişim kanalları ve süreçler arasındaki bağlantıları tanımlamalıdır. PYRDR'lerde sunulan verilerin doğruluğunun ve eksiksiz olduğunun kontrol edilmesi için

kalite kontrolünü de içeren belgelenmiş süreçlerin bulunması gerekmektedir. Verilerin eksiksiz olduğundan emin olunması için, çeşitli kaynaklardan veri alımına yönelik belgelenmiş bir şablon veya plan oluşturulabilir. Yarar/risk değerlendirmesine yönelik bütünlük yaklaşımın önemi, PYRDR'nin hazırlanmasına ilişkin süreçleri ve bölümler arası girdileri desteklemelidir.

PYRDR aynı zamanda yetkili makamlarca (dünya çapında) PYRDR'de tartışılması istenen spesifik güvenilirlik sorunlarının değerlendirmesini de içermelidir. Ruhsat sahibi, PYRDR değerlendirmesi sırasında yetkili makamlarca (dünya çapında) yapılan taleplerin uygun şekilde karşılandığından emin olmak için gerekli mekanizmalara sahip olmalıdır.

Sunulan olay/reaksiyon sayısının doğruluğundan emin olunması için, özet tablolarda (Bkz. 2.5.6.) yer alan verilerin karşılıkları, ruhsat sahibinin güvenilirlik veri tabanı ile kaynak veri doğrulamasına tabi tutulacaktır. Güvenlilik veri tabanı sorgulama süreci, verilere erişim için kullanılan parametreler ve gerçekleştirilen kalite kontrol çalışmaları uygun şekilde belgelenmelidir.

Aşağıda belirtildiği gibi, PYRDR gerekliliklerine uyuncun sağlanamamasından kaçınmak için uygun bir kalite kontrol sisteminin bulunması gerekmektedir:

- Başvuru yapılamaması: PYRDR başvurusunun yapılamaması, doğru başvuru planı dışında başvurulması veya doğru zaman aralıkları dışında başvurulması (Kurum ile daha önce mutabık kalınmadan).
- 2.5.'in gerektirdiği bilgilerin gerekçe gösterilmeden çıkarılması.
- Düşük kaliteye sahip raporlar: Yeni güvenilirlik bilgisi, sinyaller, risk değerlendirmesi, yarar değerlendirmesi ve bütünlük yarar/risk analizinin kapsamlı olarak değerlendirilmesi için hazırlanan raporların kötü belgelenmiş olması, yetersiz bilgi ihtiva etmesi ya da yetersiz değerlendirme yapılarak sunulması, hatalı ilaç kullanımlarının vurgulanmaması, standart tıbbi terminolojinin (MedDRA) kullanılmaması ve kümülatif incelemelerde bildirilen risk faktörlerine sahip olmayan olguların uygun olmayan şekilde çıkarılması.
- Kurumun daha önceki taleplerine cevap verilmeyen bir PYRDR'nin sunulması.
- İlacın yarar/risk dengesinin açık bir şekilde değerlendirilmemiş olması.
- Lokal onaylı ürün bilgisi için yeterli önerilerin yapılmamış olması.

PYRDR'lerin hazırlanması veya sunumu ile ilgili süreçlerde meydana gelen anlamlı sapmalar belgelenmeli ve uygun düzeltici ve önleyici faaliyetler gerçekleştirilmelidir. Bu belge, her an ulaşılabilir durumda olmalıdır.

Ruhsat sahibi tarafından PYRDR'nin hazırlanması görevi lisansı veren tarafa veya sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşuna verildiğinde, ruhsat sahibi, ilgili tarafın mevcut yönetmeliklere uygun bir kalite sistemine sahip olduğundan emin olmalıdır. Ruhsat sahibi ve ilgili taraflar arasında açık prosedürler ve ayrıntılı sözleşmeler bulunmalıdır. Sözleşmelerde, özellikle PYRDR hazırlama sürecinin denetlenmesine ilişkin seçenek yer almalıdır.

2.7. PYRDR hazırlama süreci ile ilgili personelin eğitimi

Tüm organizasyonlarda, PYRDR'nin hazırlanması, incelenmesi, kalite kontrolü, sunulması ve değerlendirilmesinde görev alan, farmakovijilans, medikal ve kalite personeli de dâhil olmak üzere ilgili tüm personelin, geçerli kılavuzlara, yeterli niteliğe, deneyime ve eğitime sahip olduğundan emin olunmasından farmakovijilans sisteminden sorumlu olan kişi (farmakovijilans yetkilisi) sorumludur. Farmakovijilans yetkilisinin ve gerekiyorsa bu süreçte yer alan diğer personelin PYRDR'ye yönelik farklı süreçler, görevler ve sorumluluklar için özel eğitim alması sağlanmalıdır.

Gereken şekilde, bilgi ve becerilerin güncellenmesi için de eğitimler düzenlenmelidir.

Eğitim kapsamında yönetmelikler, kılavuzlar, bilimsel değerlendirme ve PYRDR sürecine yönelik yazılı süreçler yer almalıdır. PYRDR ile ilgili faaliyetler gerçekleştirilmeden önce ilgili eğitimin verildiği, eğitim kayıtlarıyla kanıtlanmalıdır.

BÖLÜM III

Yarar/risk değerlendirme sürecinin işletilmesi

3.1. PYRDR hazırlama ve sunumu için genel ilkeler

Ruhsatına sahip olunan ilacın etkin maddesi, EMA'nın resmi internet sitesinde yer alan Avrupa Birliği referans tarih ve sunum sıklıkları listesinde ([List of EURDs and frequency of submission of PSURs](#)) yer alıyorsa, ruhsat sahibi PYRDR'leri Türkiye'de ruhsat almasını takiben bu listeye uyum sağlayarak hazırlar. Bu durumda listenin çıktısının alınması ve listede ilan edilen tarihlere göre PYRDR hazırlanması gerekmektedir. Güncel listenin takip edilmesi ruhsat sahibinin sorumluluğundadır.

İlacın etkin maddesinin bu listede yer almaması durumunda ise ilk iki yıl boyunca altı ayda bir, sonraki iki yıl için yılda bir kez, ruhsat geçerlilik süresinin uzatılmasını takiben üç yılda bir hazırlamak suretiyle ilaçlarının güvenliliğini düzenli olarak değerlendirmeye devam eder.

Yapılan değerlendirme sonucu, yarar/risk profili ya da KÜB/KT'yi etkileyen yeni güvenlilik bilgilerinin ortaya çıkması durumunda Kurum tarafından talep edilmeden varyasyon başvurusunda bulunmak ruhsat sahibinin asli sorumluluğunda olup söz konusu raporların Kuruma rutin olarak sunulmasına gerek bulunmamaktadır. Ancak, ruhsat sahibi PYRDR'leri Kurum tarafından yapılacak denetimlerde gösterilmek üzere hazır bulundurur ve talep edilmesi halinde Kuruma derhal sunar.

Ayrıca, ruhsat geçerlilik süresinin uzatılması aşamasında olup, Türkiye'de hiç piyasaya çıkmamış olan tıbbi ürünler, piyasaya çıktıkları tarihten itibaren 18 aylık veriyi Kuruma sunmak zorundadırlar.

3.2. Ruhsat geçerlilik süresinin uzatılması sırasında PYRDR sunumu

PYRDR, ilaçların ruhsat geçerlilik süresinin uzatılması sırasında 11/12/2021 tarihli ve 31686 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde belirtilen sunum takvimi ile ilgili hüküm doğrultusunda Kuruma sunulur.

Ruhsat geçerlilik süresinin uzatılması aşamasında olup, Türkiye'de hiç piyasaya çıkmamış olan tıbbi ürünler, piyasaya çıktıkları tarihten itibaren 18 aylık veriyi Kuruma sunmak zorundadırlar.

3.3. PYRDR ve risk yönetim planı arasındaki ilişki

PYRDR hazırlanması sırasında, ruhsat sahibi, PYRDR dahilinde tartışılan herhangi bir tanımlanmış veya potansiyel riskin önemli olup olmadığını ve RYP güncellemesi gerektirip gerektirmediğini değerlendirmelidir. Bu durumda, yeni önemli güvenlilik endişesini içeren güncellenerek gözden geçirilmiş RYP, PYRDR ile sunulmalıdır.

Bir PYRDR'nin değerlendirilmesi sırasında Kurum tarafından önemli güvenlilik endişeleri belirlenirse ve güncellenmiş bir RYP veya herhangi bir RYP sunulmamışsa, tanımlanmış bir zaman çizelgesi içinde bir güncelleme veya yeni bir RYP sunmak için tavsiyelerde bulunulmalıdır.

3.3.1. PYRDR ve RYP – ortak modüller

PYRDR ve RYP için öngörülen modüler format, kopyalamayı sağlamayı ve her iki raporda da değiştirilebilir olarak kullanılacak ortak PYRDR/RYP bölümlerine olanak tanıyarak esnekliği kolaylaştırmayı amaçlamıştır. Yukarıda bahsedilen ortak bölümler, Tablo 1'de tanımlanmıştır:

Tablo.1. PYRDR ve RYP'nin ortak bölümleri

PYRDR Bölümü	RYP Bölümü
Bölüm 3 – “Güvenlilik nedenleriyle raporlama aralığında alınan aksiyonlar”	Kısım II, modül SV – “Ruhsatlandırma sonrası deneyim”, bölüm “Güvenlilik nedenleriyle ruhsat sahibi ve düzenleyici otoritenin aksiyonu”
Alt bölüm 5.2 – “Pazarlama deneyiminden elde edilen kümülatif ve aralıklı hasta maruziyeti”	Kısım II, modül SV – “Ruhsatlandırma sonrası deneyim”, bölüm “Çalışma dışı ruhsatlandırma sonrası maruziyet”
Alt bölüm 16.1 – “Güvenlilik sorunlarının özeti”	Kısım II, modül SVIII – “Güvenlilik sorunlarının özeti” (PYRDR raporlama aralığının başlangıcında geçerli olan RYP versiyonunda dâhil edildiği gibi)
Alt bölüm 16.4 – “Risklerin tanımlanması”	Kısım II, Modül SVII – “Tanımlanmış ve potansiyel riskler”
Alt bölüm 16.5 – “Risk minimizasyonunun etkinliği (uygulanabilirse)”	Kısım V – “Risk minimizasyon önlemleri”, bölüm “Risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi”

3.4. AB'ye özgü gereklilikler

PYRDR'ye dâhil edilen ilacın yarar/risk dengesinin bilimsel değerlendirmesi, 2.5.'de detaylandırılan onaylı olmayan endikasyonlar ve popülasyonlarda yapılan klinik çalışmalardan elde edilen veriler dâhil mevcut tüm verilere dayanmalıdır.

AB'de ruhsatlı ilaçlar için AB bölgesine özgü gereklilikler, PYRDR'nin AB bölgesel ekine eklenmelidir.

3.4.1. PYRDR AB bölgesel ek, “Önerilen ürün bilgisi” alt bölümü

AB'de, PYRDR değerlendirme prosedürü sırasında, ürün bilgisinde değişikliğe gereksinim duyulup duyulmadığına da karar verilmektedir. Otoritenin vereceği görüş ya da alınacak aksiyon, gerekli olduğu takdirde, ürün bilgisinde güncellemeler için tavsiyeleri içermektedir. Ruhsat sahipleri, bunu kolaylaştırmak için PYRDR dahilinde gerekli destekleyici dokümantasyonu ve referansları sunmalıdır.

Ruhsat sahibinin PYRDR dahilinde sunduğu veriler ve değerlendirmelerin ruhsatlandırma üzerindeki etkisini dikkâtle incelemesi gerekmektedir. Ruhsat sahibi, kümülatif güvenlilik verileri ve yarar/risk analizinin değerlendirmesine dayanarak, PYRDR'si sunulan ilaç(lar) için onaylı KÜB'de değişiklik ve/veya aksiyona ihtiyaç duyulup duyulmadığı hakkında PYRDR'de sonuca varmalıdır.

Bu alt bölümde, ruhsat sahibi, yukarıda bahsedilen değerlendirmeye dayanarak ürün bilgisi (KÜB/KT) için önerilerini sunmalıdır. Bunlar, AB'de onaylı tüm endikasyonlara dayanmalıdır.

PYRDR'nin incelenmesi ve sonuçlarına dayanılarak yapılacak olan varyasyon başvurusunda, önerilen KÜB/KT'de yapılacak değişiklikler sayfada işaretlenmeli ve yapılacak değişikliklere dair açıklamalar sayfanın sağında yer alacak şekilde gösterilmelidir. PYRDR sonucunda hazırlanan tüm KÜB/KT'ler, PYRDR'ye dâhil edilen ve analiz edilen kümülatif veriye uygun bilgiyi yansıtmalıdır.

Ürün bilgisindeki değişiklikler, PYRDR başvurusuna kadar ertelenmemeli veya geciktirilmemelidir. PYRDR’de sunulan bilgiyle ilgili olmayan değişiklikler, PYRDR işlemi dahilinde önerilmemelidir. KÜB/KT’de yapılması gereken değişiklikler ile ilgili varyasyon başvurusunda bulunmak ruhsat sahibinin zorunluluğudur.

Ürün bilgilerini güncellemek için devam eden prosedürlerin (örn. varyasyonlar) kısa bir açıklaması bu bölümde sağlanmalıdır.

3.4.2. PYRDR AB bölgesel ek, “Önerilen ilâve farmakovijilans ve riski en aza indirme faaliyetleri” alt bölümü

Bu alt bölüm, bir RYP veya güncellenmiş bir RYP sunmak için niyetin beyanı dâhil olmak üzere PYRDR’nin sonuçları ve aksiyonlarına dayanan ilâve farmakovijilans ve ilâve risk minimizasyon faaliyetleri için önerileri içermelidir.

3.4.3. PYRDR AB bölgesel ek, “Devam eden güvenilirlik sorunlarının özeti” alt bölümü

PYRDR’nin 16.1 alt bölümü “Güvenlilik sorunlarının özeti”nde (bkz. 2.5.16.1.) sunulan bilgiyi desteklemek için, PYRDR’nin bu alt bölümüne “Özet – Devam eden güvenilirlik sorunları” başlığıyla, bir tablo ilâve edilmelidir. Bu tablo, PYRDR raporlama aralığının başında mevcut olan RYP versiyonundan elde edilecektir (Bkz. Risk Yönetimi Modülü).

3.4.4. PYRDR AB bölgesel ek, “Ruhsatlandırma sonrası güvenilirlik çalışmalarından elde edilen bulguların raporlanması” alt bölümü

Hem girişimsel hem de girişimsel olmayan ruhsatlandırma sonrası güvenilirlik çalışmalarından elde edilen bulgular, PYRDR’de raporlanmalıdır. Yarar/risk dengesini anında etkileyebilecek herhangi bir yeni bilgi hakkında ruhsat sahibi AB’ye üye ülkelerdeki yetkili otoriteleri ve uygun olduğunda Avrupa İlaç Ajansını bilgilendirirken, PYRDR, sırasıyla PYRDR bölümleri 7 ve 8’de yer alan hem girişimsel hem de girişimsel olmayan tüm ruhsatlandırma sonrası güvenilirlik çalışmalarının bulguları hakkında kapsamlı bilgi sunmalıdır.

İlacın güvenilirlik profilini doğrulayan veya raporlama aralığı süresince tamamlanmış olan risk yönetimi tedbirlerinin etkinliğini ölçen, bir güvenilirlik riskini tespit etme, karakterize etme veya sayısallaştırma temel amacı ile yürütülen çalışmalar için final çalışma raporları da ayrıca PYRDR’nin bir eki olarak dâhil edilmelidir. Raporlama aralığında yapılmaktan vazgeçilen bu gibi çalışmalar için, çalışmayı durdurma nedenleri ayrıca açıklanmalıdır.

Çalışma sırasında önemli bir güvenilirlik kaygısı tanımlanmış ise, önceden tanımlanmış yöntemlerle tespit edilip edilmediğine veya çalışmanın bir ruhsatlandırma sonrası güvenilirlik çalışması olup olmadığına bakılmaksızın ruhsat sahibi ve özellikle farmakovijilanstı sorumlu kalifiye kişi, anında Üye Ülkelerdeki ilgili yetkili otoriteleri bilgilendirir.

PYRDR’ler, Üye Ülkelerdeki ilgili yetkili otoritelere final çalışma raporlarının başvurusu veya yarar/risk dengesinin değerlendirilmesini etkileyebilecek herhangi bir yeni bilginin bildirilmesi için ilk iletişim yöntemi olarak kullanılmamalıdır.

3.4.5. PYRDR AB bölgesel ek, alt bölüm “Risk minimizasyonunun etkinliği”

Risk minimizasyon faaliyetleri, bir ilaca maruziyet ile ilişkili bir advers ilaç reaksiyonunun/reaksiyonlarının meydana gelmesini engellemek veya meydana gelmişse şiddetini azaltmak için amaçlanmış halk sağlığı girişimleridir. Bu amaçları yerine getirmedeki risk minimizasyon faaliyetlerinin başarısı, advers reaksiyonlarının yükünün en aza indiğinden ve dolayısıyla genel yarar/risk profilinin optimize olduğundan emin olmak için ilacın yaşam döngüsü boyunca değerlendirilmelidir. Bölüm 2.5.16.5. ile uyumlu olarak, geniş global deneyimin değerlendirilmesi, raporun tümüne yansıtacaktır.

Bu alt bölüm ek olarak, özellikle AB içeriğiyle ilgili olarak, rutin ve/veya ilâve risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliğinin bir değerlendirmesini de sunmalıdır. AB’de risk

minimizasyon faaliyetlerinin etkisi veya diğer resmi değerlendirmesini değerlendirmek için yapılan herhangi bir çalışmanın bulguları da mevcut olduğunda dâhil edilmelidir. Bu eleştirisel değerlendirmenin bir parçası olarak, ruhsat sahibi, risk minimizasyon faaliyetlerinin başarısı veya zayıf yönüne katkıda bulunan faktörler hakkında gözlemlerde bulunmalıdır. Eğer belirli bir risk minimizasyon stratejisinin etkin olmadığı kanıtlanır ise, alternatif faaliyetler bulunmalıdır. Bazı durumlarda, risk minimizasyonunun, pozitif bir yarar/risk dengesini garanti etmek için riskleri olası bir derecede kontrol edemeyeceği ve ilacın ya pazardan geri çekilmesi ya da yararların risklerden fazla geldiği hastalarla kısıtlanması gerektiği yargısına varılabilir. Risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliğinin izlenmesi hakkında daha detaylı bir kılavuz, ayrı bir modül halinde yayımlanacaktır. Prensip olarak, ruhsat sahibi, değerlendirmelerinde uygulama başarısı ile amaçlanan sonuca ulaşma arasında ayırım yapmalıdır.

3.5. Ülkemize özgü gereklilikler

AB'ye özgü gereklilikler bölümünde yer alan hususlar Ülkemiz için de ayrı olarak hazırlanmalı ve PYRDR ile birlikte arşivlenmelidir.

3.6. PYRDR'ler için kalite sistemleri ve kayıt yönetim sistemleri

3.6.1. Ruhsat sahibi düzeyinde kalite sistemleri ve kayıt yönetim sistemleri

Ruhsat sahibi, TİTCK tarafından yayınlanan sendika/dernek duyuruları dâhil olmak üzere ürün bilgilerinin bilimsel bilgiler ışığında güncellenmesini sağlamak için özel kalite sistem prosedürleri ve süreçleri uygulamaya koymalıdır.

Ruhsat sahibi, tıbbi ürünleri için PYRDR raporlama gerekliliklerine uygunluğu sağlamak için EMA resmi internet sitesinde yayınlanan AB referans tarihleri ve sunum sıklığı listesini düzenli olarak kontrol etmek sorumluluğundadır.

RYP'nin sunulmasının gerekli olmadığı tıbbi ürünler için ruhsat sahibi, PYRDR'lerin hazırlanmasını desteklemek için önemli tanımlanmış risklerin, önemli potansiyel risklerin ve eksik bilgilerin bir spesifikasyonunu dosyada tutmalıdır.

Ruhsat sahibi, PYRDR'lerin sunulması için Kurum tarafından belirlenen gereklilikleri takip edecek prosedürlere sahip olmalıdır.

Farmakovijilans yetkilisi, farmakovijilans sisteminin kurulmasından ve sürdürülmesinden sorumlu olacaktır ve bu nedenle yürürlükteki farmakovijilans sisteminin, PYRDR'lerin üretimi ve sunulması için oluşturulan gerekliliklere uygunluğu sağlamalıdır. Farmakovijilans sistemi kapsamındaki tıbbi ürünlerle ilgili olarak, Farmakovijilans yetkilisinin PYRDR'lere ilişkin belirli ek sorumlulukları şunları içermelidir:

- PYRDR'lerde sunulan verilerin doğruluğu ve eksiksizliği de dâhil olmak üzere gerekli kalitenin sağlanması,
- Kurumdan PYRDR'lerle ilgili herhangi bir talebe; zaman çizelgelerine ve kararlaştırılan prosedüre göre (örn; bir sonraki PYRDR tam cevap verilmesini sağlamak,
- Uygun eylemin gerçekleştirilmesini sağlamak için sendika/dernek ve diğer önemli kararlar hakkında farkındalık.

Modül IV'deki ürünle ilgili belgeler için kayıt tutma süreleri, güvenlilik nedenleriyle alınan önlemler, klinik çalışmalar ve ruhsatlandırma sonrası çalışmalarla ilgili belgeler, ilgili yarar bilgileri ve hasta maruziyetinin hesaplanmasında kullanılan belgeler dâhil olmak üzere PYRDR'ler ve PYRDR'lerin oluşturulmasıyla ilgili kaynak belgeler için de geçerlidir.

EKLER

Ek 1. Tahmin edilen maruz kalma ve advers olaylar/reaksiyonlar için verilere ilişkin tablo örnekleri

Tablo 2. Klinik çalışmalardaki tahmini kümülatif gönüllü maruziyeti

Tamamlanmış klinik çalışmalardan ve devam eden çalışmaların kayıt/randomizasyon şemalarından elde edilen mevcut verileri temel alan kümülatif gönüllü maruziyetine ilişkin tahminler

Tedavi	Gönüllü sayısı
İlaç	
Karşılaştırma ürünü	
Plasebo	

Tablo 3. Yaş ve cinsiyete göre tamamlanmış klinik çalışmalarda araştırma ilacına maruz kalan kümülatif gönüllü maruziyeti

Yaş aralığı	Gönüllü sayısı		
	Erkek	Kadın	Toplam

[tarih] itibariyle tamamlanmış çalışmalardan elde edilen veriler

Tablo 4. Irk/etnik gruba göre tamamlanmış klinik çalışmalarda araştırma ilacına maruz kalan kümülatif gönüllü maruziyeti

İrk/etnik grup	Gönüllü sayısı
Asyalı	
Siyah	
Beyaz	
Diğer	
Bilinmeyen	
Toplam	

[tarih] itibariyle tamamlanmış çalışmalardan elde edilen veriler

Tablo 5. Pazarlama deneyimindeki kümülatif maruziyet

Endikasyon	Cinsiyet		Yaş (yıl)				Doz		Formülasyon		Bölge					
	Erkek	Kadın	2 ilâ ≤16	>16 ilâ 65	>65	Bilinmiyor	<40	≥40	Bilinmiyor	Intravenöz	Oral	AB	Japonya	Türkiye	ABD/Kan	Diğer
Toplam																
Depresyon																
Migren																

Tablo 5. Mevcut olduğunda gün/ay/yıl'dan gün/ay/yıl'a kadar elde edilen kümülatif verileri içerir.

Tablo 6. Pazarlama deneyimindeki aralıklı maruziyet

Endikasyon	Cinsiyet		Yaş (yıl)				Doz			Formülasyon		Bölge				
	Erkek	Kadın	2 ilâ ≤16	>16 ilâ 65	>65	Bilinmiyor	<40	≥40	Bilinmiyor	Intravenöz	Oral	AB	Japonya	Türkiye	ABD/Kan	Diğer
Depresyon																
Migren																

Tablo 6 Gün/ay/yıl'dan gün/ay/yıl'a kadar belli bir aralıktaki verileri içerir.

Tablo 7. Klinik çalışmalarda meydana gelen ciddi advers olayların kümülatif tablosu

Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Tercih Edilen Terim (PT)	Araştırma Ürünü	Körlenmiş	Aktif karşılaştırma ürünü	Plasebo
Kan ve Lenfatik Sistem Bozuklukları		n	n	n	n
	Anemi	n	n	n	n
	Kemik İliği Nekrozu	n	n	n	n
Kardiyak Bozukluklar		n	n	n	n
	Taşikardi	n	n	n	n
	İskemik Kardiyomiyopati	n	n	n	n

Tablo 8. Ruhsatlandırma sonrası kaynaklardan elde edilen* ve "tercih edilen terim" ile kodlanan advers ilaç reaksiyonlarının sayısı.

SOC MedDRA PT	Yetkili otoriteden gelen (dünya çapında) ve literatürden kaynaklanan da dâhil spontan bildirimler				Girişimsel olmayan pazarlama sonrası çalışma ve talep edilen diğer kaynaklardan alınan raporlar**		
	Ciddi		Ciddi olmayan		Toplam spontan	Ciddi	
	Aralık	Kümülatif	Aralık	Kümülatif		Aralık	Kümülatif
<SOC 1>							
<PT>							
<PT>							
<PT>							
<SOC 2>							
<PT>							
<PT>							
<PT>							
<PT>							

*Girişimsel olmayan ruhsatlandırma sonrası çalışmalar, talep edilen diğer kaynaklardan alınan raporlar ve spontan BOGR'ler (örn; sağlık mesleği mensuplarından, tüketicilerden, yetkili otoritelerden (dünya çapında), ve bilimsel literatürlerden elde edilen raporlar)

**Girişimsel klinik çalışmaları içermez.

Ek 2. Raporlama aralığında devam eden veya kapanan güvenlilik sinyallerinin tablolaştırılmış özetine örnek

Aşağıdaki tablo hayali bir ilaç için kurgulanmıştır.

Tablo 9. Raporlama aralığında, devam eden veya kapanan güvenlilik sinyallerinin tablolaştırılmış özeti

Raporlama zaman aralığı: GG-AAA-YYYY ila GG-AAA-YYYY

Sinyal terimi	Tespit edilen tarih	Durum (devam eden veya kapanan)	Kapanma tarihi (kapanan sinyaller için)	Sinyalin kaynağı	Değerlendirmenin nedeni ve anahtar verinin özeti	Sinyal değerlendirmesinin yöntemi	Alınan veya planlanan aksiyon(lar)
İnme	AAA /YYY	Devam eden	AAA /YYY	Meta-analiz (yayımlanan çalışmalar)	Sıklıkta istatistiksel olarak anlamlı artış	Meta-analizlerin ve mevcut verilerin incelenmesi	Beklemede.
SJS	AAA /YYY	Kapanan	AAA /YYY	Spontan olgu raporları	Döküntü halihazırda tanımlanmış riskler arasında yer almaktadır. SJS ruhsatlandırma öncesi klinik çalışmalarda raporlanmamıştır. Ruhsatlandırma sonrasında ilk 6 ayda 4 rapor;reaksiyonun başlangıcı için mâkul bir süre; alternatif neden yok.	Raporların bir hastaneye gidilerek hedefe yönelik takibi. Olguların ruhsat sahibinin dermatoloğu tarafından incelenmesi ve literatürlerin taranması.	Referans güvenlilik bilgisinin uyarılar/önlemler bölümünün güncellenmesi. Doktor bilgilendirme mektuplarının gönderilmesi. Mektup dağıtımından 6 ay sonrası için etkinlik araştırmasının planlanması. RYP'nin güncellenmesi.

Açıklayıcı Notlar

Sinyal terimi:

- Sinyale yönelik tıbbi kavram için kısa açıklayıcı bir isim. Bu, sinyal değerlendirilirken geliştirilebilir ve düzenlenebilir. Kavram ve kapsam, sinyal kaynağına bağlı olarak spesifik MedDRA terimleri ile sınırlı olabilir veya olmayabilir.

Tespit edilen tarih:

- Ruhsat sahibinin sinyalden haberdar olduğu ay ve yıl

Durum:

- Devam eden: PYRDR'nin veri kilit noktasında değerlendirmeleri hâlâ devam etmekte

- olan sinyallerdir. Eğer biliniyorsa, planlanan tamamlanma tarihi belirtilmelidir.
- Kapanmış: PYRDR'nin veri kilit noktasından önce değerlendirmesi tamamlanan sinyaldir.

Not: Ruhsat sahibinin raporlama aralığında farkına vardığı yeni bir sinyal; PYRDR'nin raporlama aralığının sonundaki sinyal değerlendirme durumuna bağlı olarak, kapanmış veya devam eden sinyal olarak sınıflandırılabilir.

Kapanma tarihi (ay/yıl):

- Sinyal değerlendirmesinin tamamlanmış olduğu ay ve yıl.

Sinyalin kaynağı:

- Bir sinyalin elde edildiği veri veya bilgi kaynağı (örn; spontan raporlar, klinik çalışma verileri, bilimsel literatürler, klinik dışı çalışma sonuçları, dünya çapındaki yetkili otoriteler tarafından istenilen bilgi veya soruşturmalar).

Değerlendirme nedeni ve anahtar verilerin özeti:

- Anahtar verilerin kısa bir özeti ve daha ileri değerlendirmenin gerekçesi.

Alınan veya planlanan aksiyon(lar):

- Potansiyel veya tanımlanmış risk olarak sınıflandırılmış tüm tamamlanmış sinyaller için spesifik bir faaliyetin gerçekleştirilip gerçekleştirilmediğini veya planlanıp planlanmadığını belirtiniz. Veri kilit noktasında değerlendirilmekte olan yeni veya daha önce tanımlanmış sinyaller için ek faaliyetler planlandığı takdirde, bunlar listede yer almalıdır; aksi takdirde, devam etmekte olan sinyaller için bu kısım boş bırakılmalıdır.

Ek 3. PYRDR Başvurusuna İlişkin Kapak Yazısı

PERİYODİK YARAR/RİSK DEĞERLENDİRME RAPORU

ETKİN MADDE(LER): <Ad(lar)>
ATC KODU/KODLARI: <Kod(lar)>

KAPSANAN TIBBİ ÜRÜNLER:

İlacın adı/adları	Ruhsat numarası/numaraları	Ruhsat Tarihi/tarihleri	Ruhsat Sahibi
<>	<>	<>	<>
<>	<>	<>	<>

ULUSLARARASI DOĞUM TARİHİ: <Tarih>

Bu raporun kapsadığı dönem: < tarih> tarihinden < tarih> tarihine (örn; veri kilit noktası) kadar Bu raporun tarihi: <Tarih>

DİĞER BİLGİLER:

<Ruhsat sahibinin isteğine bağlı olarak, diğer belirleyici veya açıklayıcı bilgiler >

RUHSAT SAHİBİNİN ADI VE ADRESİ:

<Ad>

<Adres>

FARMAKOVİJİLANANS YETKİLİSİNİN ADI VE İLETİŞİM BİLGİLERİ:

<Ad, soyad>

<Adres>

<Telefon numarası>

<Faks numarası>

<E-posta adresi>

"Farmakovijilans verilerinin doğruluğunu beyan ve taahhüt ederim."

İMZA: <İmza>

DAĞITIM LİSTESİ

<Yetkili otorite>	<Kopya sayısı>