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

İYİ FARMAKOVİJİLANS UYGULAMALARI (İFU) KILAVUZU MODÜL VI- EK1- COVİD-19 AŞILARININ RİSK YÖNETİM PLANLARI İÇİN TEMEL GEREKLİLİKLER

FVK-KLVZ-06 EK1

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	23.03.2022
1.Revizyon Yürürlük Tarihi	15.11.2022

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520
Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 3599
e-Posta: tufam@titck.gov.tr İnternet Adresi:
https://www.titck.gov.tr

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

BÖLÜM I
Giriş

1.1. Giriş ve amaç

Bu belge, COVID-19 aşılarının pazarlama sonrası takibinin planlamasına yönelik olarak hazırlanmış olup, risk yönetim planları (RYP)'nın hazırlanması için ek rehberlik sağlamayı amaçlamaktadır.

Bu rehberde yer alan temel gereklilikler COVID-19 aşılarının pandemik kullanımı bağlamında ve mevcut ilgili kılavuzlar (İyi farmakovijilans uygulamaları kılavuzu (İFU) - Modül I - Advers ilaç reaksiyonlarının yönetimi ve bildirimi, Modül VI - Risk yönetimi sistemleri, Modül VII – Sinyal yönetimi) ile bağlantılı olarak okunmalı ve uygulanmalıdır.

BÖLÜM II
Yapılar ve Süreçler

2.1. Risk yönetimi planının yapısı

COVID-19 aşıları için hazırlanacak RYP'de aşağıda yer alan ilâve bilgilerin yer alması gerekmektedir.

2.2. RYP I. Bölüm "Genel bilgi"

RYP; hem orijinal olarak onaylanmış, hem de farklı/ilâve suşlar içeren aşı hakkında bilgi içeriyorsa, idari ayrıntıların bu bölümde ayrı ayrı sunulması gerekir.

2.3. RYP II. Bölüm "Güvenlilik spesifikasyonu"

2.3.1. RYP Modül I "Endikasyonların ve hedef popülasyonların epidemiyolojisi"

Bu bölüm, mevcut belirsizlikleri kabul ederek COVID-19 hakkındaki güncel bilgileri yansıtmalıdır.

2.3.2. RYP Modül II "Güvenlilik spesifikasyonunun klinik dışı bölümü"

İlk ruhsat/Acil Kullanım Onayı (AKO) başvurusu ile sunulan RYP'ler için mevcut olduğunda bu bölüm, RYP'nin ilk sürümlerine dâhil edilmelidir.

2.3.3. RYP Modül III "Klinik araştırmalarda maruziyet"

Nihaî maruziyet ve takip verilerinin yalnızca klinik araştırma raporlarının sonuçlandırılmasıyla elde edilebileceği kabul edilmektedir. Ancak, devam eden araştırmaların protokollerinden elde edilen bilgilerin gecikmeden sunulması değerlendirme sırasında kolaylık sağlayacaktır.

Onay sonrası elde edilen ek klinik araştırma verileri (farklı/ek suşlar dâhil) uygun olduğu şekilde dâhil edilmelidir.

2.3.4. RYP Modül IV "Klinik araştırmalarda araştırılmayan popülasyon"

Modül III'de yer alan tavsiye geçerlidir.

2.3.5. RYP Modül V "Ruhsatlandırma sonrası deneyim"

Dünyanın diğer bölgelerinde ve Ülkemizde aşının onaylanmasından veya acil kullanım erişiminden bu yana mevcut olan bilgi sağlanmalıdır.

Onay sonrası RYP güncellemeleri, pazarlanan formülasyonlarla kullanıma ilişkin verileri içermelidir.

2.3.6. RYP Modül VI "Güvenlilik spesifikasyonuna ilişkin diğer sağlık otoriteleri tarafından istenen ilâve gereklilikler"

Uygulanabilir olduğunda güncel bilgiler dâhil edilmelidir.

2.3.7. RYP Modül VII "Tanımlanmış ve potansiyel riskler"

Klinik araştırmalar devam ederken başvuruların erken aşamalarında yalnızca sınırlı bilginin mevcut olabileceği kabul edilmektedir. RYP'de daha eksiksiz bir güvenlilik spesifikasyonu, ancak ön klinik araştırma sonuçları mevcut olduktan sonra (örn; etkililik sonlanım noktası analizi sırasında) ve onay sonrası aynı araştırmalardan başka veriler üretildikten sonra mevcut olacaktır.

Ek olarak, başvuru sahipleri, güvenlik spesifikasyonunun oluşturulması için şunları dikkâte almalıdır:

- Aşı yapısı ve formülasyonu (Buna benzer teknolojiyi kullanan diğer onaylı COVID-19 aşıları için tanımlanan riskler dâhildir),
- Etkin maddenin/antijenin bozunması ve bunun güvenlilik üzerindeki potansiyel etkisi (örn; mRNA bazlı aşılar için),
- Bir adjuvanın varlığı,
- COVID-19 aşılamasına özgü olabilecek tüm önemli potansiyel riskler (örn; Aşıyla ilişkili gelişen solunum hastalığı).

Aşı ile ilgili ilk değerlendirmeler genel olarak aynı yapı/platformu kullanan aşılar veya aynı veya başka üreticilerin diğer COVID-19 aşıları ile ilgili önceki klinik ve klinik olmayan deneyimlerle yönlendirilse bile, aşının (potansiyel) riskini sınıflandırmaya yönelik her kararın kanıta dayalı olması ve RYP Modül VII'de yeterli şekilde sunulması ve gerekçelendirilmesi esastır.

Klinik araştırma sonuçları belirli güvenlilik endişelerini ortaya koymadığında, RYP'ye **önemli tanımlanmış risklerin** dâhil edilmemesi kabul edilebilir.

Önemli potansiyel risklerin listesi, aşı ile nedensel bir ilişki olduğunu düşündüren klinik ve/veya klinik öncesi kanıtların bulunduğu, ancak kanıtların gücünün bir anlam çıkarmak için henüz yeterli olmadığı, yarar/risk dengesi üzerinde potansiyel etkisi olan riskleri içermelidir.

Önemli potansiyel risklerden bazıları aşı yapısı/platformları, klinik öncesi veriler veya klinik araştırmalardan elde edilebilirken, bazıları COVID-19 hakkında gelişen küresel bilgiden ve aşıların kendisinden kaynaklanabilir ya da daha teorik düşüncelere dayalı (örn; aşıyla ilişkili gelişen solunum yolu hastalığı, immün aracılı bozukluklar) olabilir.

Başvuru sahipleri, genel olarak aşılar için tüm teorik risklerin kapsamlı bir listesini değil, yukarıda açıklanan kanıtların mevcut olduğu önemli potansiyel risklerin iyi gerekçelendirilmiş bir listesini hazırlamalıdır. Bu tür teorik riskler, rutin ve ek farmakovijilans faaliyetleri ile takip edilecek özel ilgi gerektiren advers olayların listesine (Adverse events with special interest; AESI) dâhil edilebilir. AESI listesi, RYP Modül VII "Yeni tanımlanan güvenlilik sorunları" alt bölümünde açıklanmalıdır, ancak RYP Modül VII "Güvenlilik endişelerine yol açabilen son çalışma raporları" veya RYP Modül VII "Klinik geliştirme ve ruhsatlandırma sonrası deneyime ilişkin önemli tanımlanmış ve potansiyel risklerin ayrıntıları" alt bölümlerinde açıklanmamalıdır. İlgili farmakovijilans faaliyetleri, mevcut güvenlilik endişelerini izleyebilecek ve yeni güvenlilik endişelerini tespit edebilecek şekilde tasarlanmalıdır. Faaliyetler, önemli risklere (tanımlanmış veya potansiyel) ve eksik bilgilere ek olarak AESI'ye öncelik verilecek şekilde planlanmalıdır. Suşların değiştirilmesinin/eklenmesinin ardından yeni güvenlilik endişeleri ortaya çıkarsa, bu durum bu bölümde sunulmalı ve güvenlilik endişelerinin özetinde vurgulanmalıdır.

Klinik araştırmalarda, alt popülasyonlar dışlama kriterleri içinde yer almaları nedeniyle klinik araştırmalara dâhil edilmemiş olabilir. Dâhil edilmeyen tüm alt popülasyonların mutlaka RYP'deki "güvenlilik endişelerinin özeti"ndeki eksik bilgilerde yer alması gerekmez. Bu popülasyonlarda klinik araştırma verileri kapsamlı kabul edilmediği takdirde mevcut kanıtlara ve endişelere dayanarak, aşağıdaki eksik bilgilerin RYP'ye eklenmesi düşünülmelidir:

- Gebelikte ve emzirme döneminde kullanım,
- Şiddetli ko-morbiditeleri olan hastalarda güvenlilik
    - Bağışıklığı baskılanmış kişilerde kullanım
    - Stabil olmayan sağlık koşulları ve eşlik eden hastalıkları olan kırılgan kişilerde kullanım (örn; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet, kronik nörolojik hastalık, kardiyovasküler bozukluklar, otoimmün bozukluklar veya inflamatuvar bozukluklar) gibi,
- Çocuklarda güvenlilik (onaylı endikasyonu varsa),
- Uzun dönem güvenlilik,
- Diğer aşılarla etkileşim.

COVID-19 aşıları için RYP Modül VII "Tanımlanmış ve potansiyel riskler" ile ilgili diğer hususlar:

- Reaktojenisite:
    - Eğer aşı, klinik araştırmalarda kontrolden daha yüksek bir reaktojenisite profili gösteriyorsa (özellikle kontrol, zaten yüksek reaktojenisite profiline sahip başka bir aşı ise); bu yüksek reaktojenisite, bunun güvenlilik profili üzerindeki etkisi ve gerekli risk minimizasyon önlemleri RYP'de tartışılmalıdır.
    - Alt gruplarda (kırılgan kişiler gibi) reaktojenisite ve kronik inflamatuvar rahatsızlıkları olan hastalarda alevlenme riski tartışılmalıdır.
    - Uygulanabilir olduğunda ikinci (veya sonraki) bir doz ile reaktojenisitedeki farklılıklar tartışılmalıdır.
    - Aşıya ilâve suşlar eklenirse (örn; çoklu antijenlerin etkisi; etkin madde miktarının artması) bunun reaktojenisite üzerindeki etkisi ve genel tolere edilebilirlik tartışılmalıdır.
- Advers reaksiyon riskini artırabilecekleri durumlarda, formülasyona ve aşının hazırlanmasına ait bilgiler tartışılmalıdır. Örn; sulandırma için bir seyreltici eklenmesi gereken bir formülasyon, steriliteyi etkileyerek klinik reaksiyonlara (lokal reaksiyonların artması, apseler gibi) yol açabilir.
- İki (veya daha fazla) dozun önerilmesi durumunda, aşıyı bırakma riski (örn; reaktojenisite nedeniyle) hastalık geliştirme riskinin yanı sıra değerlendirilmelidir. Farklı uygulama önerileri (örn; orijinal ürün yerine değiştirilmiş/ilâve suşları içeren ikinci doz uygulanması ya da orijinal ürünle tam aşılamadan sonra değiştirilmiş/ilâve suşları içeren müteakip doz uygulanması gibi öneriler) tartışılmalıdır.
- Klinik araştırmalardan gelen herhangi bir erken sinyal, bu bölümde yeterince belgelendirilmeli ve tartışılmalıdır.
- Uzun dönem takibin önemi tartışılmalı ve yeterli farmakovijilans faaliyetleri düşünülmelidir. Bunun için devam eden klinik araştırmaları kullanmanın zorlukları sunulmalıdır (örn; körlemeyi sürdürmek).

Başvuru sahiplerinin daha fazla dikkâte almasını gerektiren, ancak RYP'de tartışılması zorunlu olmayan konular:

- Çok dozlu flakonların kullanımından kaynaklanan hatalar da dâhil olmak üzere toplu aşılama kampanyaları bağlamında aşılama hataları riskleri: Pazarlama sonrası takip edilecek ve riskle orantılı olarak özet güvenlilik raporlarında (Summary Safety Reports; SSR'ler) rapor edilecektir. Aşı kullanım hatalarıyla ilgili yeni güvenlilik endişeleri ortaya çıktığında, özet incelemelerin derhal sunulması ve her durumda da PYRDR'lerde yer alması beklenmektedir
- Karışık programın (heterolog hatırlatma dozu stratejisini takiben veya farklı suşlara sahip formülasyonlar kullanıldığında) güvenlilik üzerine olan etkileri pazarlama sonrasında izlenecek ve PYRDR'lerde rapor edilecektir
- Antikor azalması, hatırlatma dozu veya yeniden aşılama ihtiyacı RYP yerine ruhsat başvurusundaki ve PYRDR'deki etkililik kısmında tartışılmalıdır.

2.4. RYP III. Bölüm "Farmakovijilans planı (ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmaları dâhil)"

2.4.1. RYP III. Bölüm "Rutin farmakovijilans faaliyetleri" alt bölümü

Bu bölüm, sinyal tespiti ve BOGR raporlaması gibi rutin olarak RYP'de olmayan faaliyetler de dâhil pandemi bağlamındaki planlamayı içermelidir. Pandemi sırasındaki kısıtlamalar ile ilgili zorluklar (örn; sosyal mesafe veya sınırlı tıbbî kaynaklar nedeniyle) veya işlenecek advers reaksiyon raporlarının hacmi (örn; toplu aşılama kampanyasıyla ilişkili) dikkâte alınmalı ve planlamaya yansıtılmalıdır.

Sinyal tespiti ve yönetimi; metodolojik hususlar ve gereklilikler, "İyi Farmakovijilans Uygulamaları (GVP) Ürün - veya Popülasyona - Özgü Hususlar I: Bulaşıcı hastalıklara karşı profilaksi için aşılar" adlı EMA kılavuzu[1] ile birlikte okunması gereken İFU Modül VII'de açıklanmıştır. RYP'deki açıklamaya ilişkin diğer hususlar şunları içerir:

- Ruhsat/AKO sahipleri, ulaşılabilen her yolu kullanarak sinyal tespitini gerçekleştirmelidir. Sinyal tespiti için kullanılan veri kaynakları belirtilmelidir. Bu kaynaklar, ruhsat/AKO sahiplerinin kendi veri tabanlarını, Avrupa Birliği veri tabanı olan EudraVigilance (EV)'ı, diğer kamuya açık veya özel veri tabanlarını, literatür taramasını vb. içermektedir. Ruhsat/AKO sahipleri, örneğin kendi veri tabanlarında tespit edilen sinyalleri daha fazla araştırmak gibi sinyal yönetimi faaliyetlerini güçlendirmek için EV veri tabanını kullanabilirler. Sinyal tespiti ve değerlendirmesi için tek bir veri kaynağının kullanılması uygun görülmemektedir.
- Rutin sinyal tespit yöntemleri ve uygulamaları, toplu aşılama kampanyasının durumu da göz önüne alındığında, beklenen yüksek hacimli advers reaksiyon raporlarını verimli bir şekilde taramak için yetersiz olabilir. Sağlık mesleği mensupları ve halk, belirli aşıların belirli bazı advers reaksiyonlarını bildirmeye teşvik edildiğinden, mevcut güvenlilik veri tabanındaki raporların miktarları arasında orantısızlık olması nedeniyle sinyal tespiti ve yorumlaması üzerinde sınırlamalar olabileceği dikkâte alınmalıdır. Pandemi sırasında bir aşılama kampanyası için raporlama kalıbının, analiz yapılırken dikkâte alınması gereken diğer raporlamalardan niteliksel olarak farklı olması muhtemeldir.
- AESI listelerini, arka plan hızlarını (örn; ACCESS, CONSIGN, ConcePTION), Gözlenen/Beklenen (Observed/Expected; O/E) analizlerini tanımlamak için altyapıdan ve küresel çabaların sonuçlarından yararlanmak, ruhsat/AKO sahiplerinin sinyal tespiti faaliyetlerinin bir parçası olmalıdır. Bunların RYP'de açıklanması ve SSR'lerde rapor edilmesi beklenmektedir. Kullanılan veri kaynakları, sık yapılan analizlerin tekrarlanma aralıkları ve Kurum'a sunma periyotları tanımlanmalı ve değerlendirmeye sunulmalıdır.

[1]https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-goodpharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-i-vaccines_en.pdf

- Önerilen AESI listesi ayrıca aşağıdaki kaynakları da dikkâte almalıdır:
  - Brighton İşbirliği SPEAC listesi[2]
  - ACCESS Projesi Özel ilgi alanı advers olayların listesi ve vaka tanımları[3]
  - CBER Gözetim Programı - Özel İlgi Alanındaki Advers Olayların Listesi[4]
- Sinyal tespit faaliyetleri, değiştirilen/eklenen suşları içeren aşının, onaylanmış orijinal formülasyonla karşılaştırıldığında güvenlilik profilindeki farklılıkları tespit edebilmelidir.

Ruhsat/AKO sahipleri tarafından sinyal tespit faaliyetleri için dikkâte alınması gereken yöntemler bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdakileri içerir:

- Başlangıç zamanı (Time-to onset; TTO) analizi,
- Serideki sorunları ve sahte raporları tespit etmeye yardımcı olabilecek zaman serisi analizleri ve algoritmalar,
- Sendromlara (örn; narkolepsi ve A/H1N1 pandemik aşıları) işaret edebilecek BOGR gruplarının belirlenmesine yardımcı olacak küme analizleri.

BOGR gereklilikleri, "İyi Farmakovijilans Uygulamaları (GVP) Ürün - veya Popülasyona - Özgü Hususlar I: Bulaşıcı hastalıklara karşı profilaksi için aşılar" adlı EMA kılavuzu ve COVID-19 bağlamında BOGR'ler hakkında ayrıntılı kılavuz[5] ile birlikte okunması gereken İFU Modül I'de açıklanmaktadır.

Özel takip anketleri, başvuru sahipleri tarafından, RYP'de ve şüpheli AESI'de seçilen güvenlilik endişelerine ilişkin raporlar için ek yapılandırılmış bilgiler elde etmek üzere dikkâte alınmalıdır; formlar, değerlendirme için RYP Ek 4'te sağlanmalıdır. Anket, raportörün dilini kullanmalı ve mümkün olduğunda, yalnızca ilk raporda eksik olan bilgiler sorgulanmalıdır. Spesifik takip anket(ler)i uygulandığında, ruhsat/AKO sahipleri, PYRDR süreç verilerini (örn; cevap oranı, düzeltici eylemlere duyulan ihtiyaç) sağlamalı ve bu rutin farmakovijilans faaliyetinin sürdürülmesi ihtiyacını yeniden değerlendirmelidir.

COVID-19 aşılarının güvenlilik profilinin hızlı bir şekilde gözden geçirilmesini kolaylaştırmak ve pandemi sırasında yeni sinyallere işaret edebilecek güvenlilik değişikliklerini tespit etmek için COVID-19 aşılarının ruhsat/AKO sahiplerinin Kuruma SSR'lerini sunması gerekmektedir. Bu raporların sunulması, PYRDR'lerin sunulmasının yerini almaz, ancak onu tamamlar. SSR'ler başlangıçta bir ayı kapsamalı ve Kuruma sunulmalıdır. Veri kilit noktası (VKN), ayın son gününde, sunumu ise takip eden ayın 15'indedir; raporlama dönemi, VKN ve sunum tarihi gönderim sıklığı değiştiğinde ayarlanır (örn; iki ayda bir sunum için: raporlama dönemi iki aylık dönemi kapsar, VKN önceki ayın 15'inde, sunum ayın 10'unda).

SSR'lerin sunulmasına devam edilmesinin gerekliliği ve sıklığı Kurum tarafından değerlendirilir.

Aşağıdaki durumlarda SSR sunum sıklığındaki değişiklikler planlanabilir veya SSR sunma şartı kaldırılabilir:

1. Toplu aşılama kampanyası sırasında maruziyette değişiklik olması,
2. Yeni güvenlilik endişelerine neden olabilecek formülasyon değişiklikleri,
3. Sınırlı güvenlilik profili karakterizasyonuna sahip yeni popülasyonun endikasyona ilâve edilmesi,

[2]https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/06/SPEAC D2.3 V2.0 COVID19 20200525 public.pdf

[3]http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40361
[4]https://www.bestinitiative.org/wp-content/uploads/2021/02/C19-Vaccine-Safety-AESI-Background-RateProtocol-FINAL-2020.pdf
[5]https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/detailed-guidance-icsrs-context-covid-19-validity-coding-icsrs_en.pdf

4. Hatırlatma dozunun eklenmesi,
5. Aşının çok sayıda kişide kullanılması sonrası gözlemsel araştırmalardan veya spontan raporlardan elde edilen kesin güvenlilik verileri,
6. Pandeminin evrimi ve Ülkemizdeki aşılama stratejisi,
7. Benzer aşılardaki güvenlilik sorunları ile ilgili kanıtlar.

SSR'de bulunması gereken bölümler asgari olarak şunları içermelidir:

- Genel, yaş gruplarına ve özel popülasyonlara (örn; gebe kadınlar) göre ara dönemdeki advers reaksiyon rapor sayısı ile kümülatif rapor sayısı,
- Üst Seviye Terim (High Level Term; HLT) ve Sistem Organ Sınıfı (System Organ Class; SOC) bazında ara dönem rapor sayısı ile kümülatif rapor sayısı,
- Tabakalandırılmış maruziyet verileri (mümkün olduğunda dağıtılmış dozlar yerine uygulanan dozlara dayalı olmalı ve bölgelere göre yaş gruplarına, cinsiyete ve doz sayısına göre tabakalandırılmalıdır),
- Ara dönemde referans güvenlilik bilgisindeki değişiklikler ve güvenlilik nedeniyle alınan önlemler,
- Değerlendirmelerinin bir özeti de dâhil olmak üzere, ara dönemde devam eden ve kapanan sinyallerin listesi,
- SSR sunumlarında periyodik olarak gözden geçirilmesi gerektiği düşünülen seçilmiş AESI özeti (Bkz. Ek) ve RYP güvenlilik endişeleri: O/E analizleri dâhil olmak üzere rapor sayıları ve ilgili vakalar. O/E analizleri, uygun arka plan hızları ve uygun risk penceresi kullanılarak kümülatif olarak gerçekleştirilmeli, uygun olduğunda yaş gruplarına göre tabakalandırılmalı ve duyarlılık analizi ile tamamlanarak sunulmalıdır (örn; AB için ACCESS tarafından sağlanan arka plan hızlarına http://www.encepp.eu/phact_links.shtml linkinden ulaşılabilir. Ülkemiz için arka plan hızları değişiklik gösteriyorsa ve mevcutsa, o veriler kullanılmalıdır). O/E hızının artmış olduğu tespit edilirse, sorun daha ileri bir değerlendirmeye tâbi tutulmalıdır.
- İlk birkaç SSR sunumunda, pazarlama sonrası kullanım sırasında ölümle sonuçlanmış vakaların olağan dışı kalıpta gözlemlenip gözlemlenmediğinin tartışılması. İlaç kullanım hatalarına ilişkin veriler, yalnızca zarara yol açan bir hata kalıbı belirlenirse ve/veya risk minimizasyon faaliyetleri gerektiriyorsa dâhil edilmelidir (örn; ürün bilgisindeki değişiklikler; sağlık mesleği mensubu bilgilendirme mektubu); aksi takdirde, bu veriler (altı aylık) PYRDR'lere dâhil edilmelidir.
- Ruhsat/AKO sahibinin vaka tanımları gibi yaptığı tüm incelemelerdeki tarama stratejilerinin detayları ve arka plan hızlarının kaynağı, risk pencereleri vb. dâhil olmak üzere O/E analizlerinin metodolojisi,
- Yarar/risk değerlendirmeleri.

Sonraki SSR içerik gereksinimleri, önceki SSR değerlendirmeleri tarafından tanımlanır.

Endikasyonda bir değişiklik olması durumunda (örn; aşılanacak yeni popülasyonlar) ve ilk endikasyondaki güvenlilik profili yalnızca pandemi öncesi farmakovijilans araçları kullanılarak bir güvenlilik takibini gerektiriyorsa, örn; sinyal tespiti, PYRDR'ler vb., SSR içeriği yeni popülasyonlara odaklanmalıdır.

Aşıların onayı, değiştirilen/ilâve suşları içerecek şekilde çeşitlendirildikten sonra, veriler farklı bir güvenlilik profiline işaret ettiğinde, SSR'deki veri sunumu "aşıya özgü" (orijinal formülasyon ve yeni formülasyon) ve kümülatif olarak yapılandırılmalıdır. Aşıya özgü maruziyet verisi mevcutsa bu durum O/E analizlerini etkiler.

İzlenebilirlik için takip edilen yol RYP'nin bu bölümünde açıklanmalıdır.

2.4.2 RYP III. Bölüm "İlâve farmakovijilans faaliyetleri" alt bölümü

Devam eden klinik araştırmalardan gelen güvenlilik takibinin sürdürülmesi bir öncelik olmalı ve ilâve farmakovijilans faaliyetleri olarak dâhil edilmelidir. Uzun vadeli takibin protokol incelemesi, RYP değerlendirmesinin başlarında, karardan önce gerçekleştirilmeli ve bu aşamadaki değişikliklerin kapsam açısından sınırlı olabileceği kabul edilmelidir. Pivotal çalışmalardan elde edilen nihaî güvenlilik sonuçlarının değerlendirmeye sunulması beklenmektedir. Onayı desteklemek için yeterli etkililik ve güvenlilik verileri toplandıktan sonra başlangıçta tasarlanan klinik araştırmaların sürdürülmesinde hem lojistik hem de etik potansiyel zorluklar göz önüne alındığında, üreticiler farmakovijilans faaliyetlerini erken planlamalıdır. Rutin faaliyetlerin, önemli tanımlanmış ve potansiyel riskleri daha fazla karakterize etmek ve eksik bilgileri araştırmak için yeterli olup olmayacağı veya devam eden veya planlanan klinik araştırmalara ek olarak, gözlemsel bir **ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmasının** (PASS) gerekip gerekmediği dikkâte alınmalıdır. RYP değerlendirmesi, PASS'ın odak noktasında hangi güvenlilik endişelerinin olması gerektiğini belirleyecektir; ek olarak, AESI listesine dayalı olarak ikincil güvenlilik sonlanım noktaları eklemek uygun olabilir. Protokoller, Farmakoepidemiyolojide Metodolojik Standartlar hakkında ENCePP Kılavuzundaki tavsiyeler (http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml) ve varsa ACCESS ve CONSIGN proje sonuçları dikkâte alınarak hazırlanabilir.

Gözlemsel bir PASS'ın gerekli olduğu düşünülürse, aşağıdaki hususlar geçerlidir:

- Dünyanın farklı bölgelerinde pazarlama tarihi önemli ölçüde farklılık gösterebileceğinden, PASS bir Türkiye kohortu içermeli ve yalnızca Türkiye dışı veri tabanlarına dayanmamalıdır.
- Arzu edilen uygun bir PASS tasarımı için temel unsurlar, aşının onaylanmasından ve dağıtımından kısa bir süre sonra veri toplamaya başlayabilme, hızlı güvenlilik analizleri gerçekleştirebilme ve düzenleyici amaçlar için Kurum'a sık rapor verebilme olacaktır (örn; ara sonuçlar).
- Aşı formülasyonunun değiştirilmesi veya ilâve suşların dâhil edilmesi, ruhsat/AKO sahibini her iki formülasyonun güvenlilik endişelerini araştırmak için devam eden ve planlanmış PASS'ın uygunluğunu değerlendirmeye ve genişletilmiş bir örneklem büyüklüğünü artırma ve çalışma protokolünün bir güncellemesini düşünmeye sevk etmelidir.

Aşılama politikalarına bağlı olarak, aşılamanın erken aşamalarındaki gebeliklerin kayıt altına alınmasının ve aşılamadan kısa bir süre sonra gebe kalabilecek kadınların çalışmaya dâhil edilmesinin zor olacağını kabul etmekle birlikte, gebe kadınlarda güvenliliği ve gebelik sonuçlarını daha fazla araştırmak için bir çalışma gerekli olabilir. (örn; INOSS ve Covi-PREG gibi mevcut gebelik kayıtlarını kullanarak. CONSIGN proje önerileri de dikkâte alınabilir). Gebelerin PASS'ta yeterince takip edilmesinin sağlanması faydalı görülmektedir.

Etkililik çalışmaları RYP'nin bu bölümüne dâhil edilmelidir. Elde edilen etkililik verileri aşıya özel olmalıdır. Varyantları ele almak için geliştirilen aşı formülasyonları için de etkililik ölçülmelidir.

2.5. RYP IV. Bölüm "Ruhsatlandırma sonrası etkililik çalışması planları"

RYP sunumuyla ilgili özel ek gereklilikler yoktur.

2.6. RYP V. Bölüm "Riski en aza indirmek için alınan tedbirler (risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi dâhil)"

Prensipte, rutin risk minimizasyon faaliyeti olan ürün bilgilerinin, ürünün risklerini en aza indirmek için yeterli olabileceği kabul edilmiştir. Ruhsat/AKO sahipleri, ürün bilgilerinin kamuya açık çevrim içi iletişim kanalları aracılığıyla yayılmasını kolaylaştırmayı düşünmelidir. Ruhsat/AKO sahibi, ek suşlar dâhil olmak üzere yeni formülasyonlar için geçiş planlarını, örtüşme periyodunu ve farklı ürünlerin karıştırılma potansiyelini azaltmak ve uygulama hatalarını yönetmek için gereken risk minimizasyon önlemlerini tartışmalıdır.

2.7. RYP VI. Bölüm "Risk yönetimi planındaki faaliyetlerin özeti"

RYP'nin özeti için ek gereklilik yoktur.

2.8 RYP VII. Bölüm "Ekler"

Ek gereklilik yoktur.

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
1	15.11.2022	Format güncellendi

Ek - SSR başvurusu oluşturulurken dikkâte alınması gereken konu listesi örneği

Konu başlığı	**Gereklilik**
Ruhsatlandırılma durumu	İlk SSR sunumuna dâhil edilmelidir.
Raporlama aralığında güvenlilik için yapılan faaliyetler	İlk SSR sunumuna dâhil edilmelidir.
Maruziyet	İlk SSR sunumuna dâhil edilmelidir. Doz, yaş ve cinsiyete göre tabakalandırılarak ara ve kümülatif kullanımdaki tahmini maruziyete odaklanılmalıdır.
Daha önceki taleplere verilen cevaplar	Aksi belirtilmediği sürece, bir sonraki SSR'de yer almalıdır.
Kullanım hataları	Yeni aşı ile önemli bir endişe ortaya çıkmadığı takdirde sadece PYRDR sunumuyla birlikte sunulmalıdır.
Rapor sayısının özet tablosu	Uygulanabilir olduğunda eklenmelidir.
Literatürlerin gözden geçirilmesi	İlk SSR sunumuna dâhil edilmelidir.
Sinyallere genel bakış	İlk SSR sunumuna dâhil edilmelidir.

RYP güvenlilik endişeleri	
Anafilaksi	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
Miyokardit/perikardit	Uygulanabilirse, ilk SSR sunumuna dâhil edilmelidir.
Aşıyla ilişkili gelişen hastalık Aşıyla ilişkili gelişen solunum hastalığı	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
Gebelikte ve emzirme döneminde kullanım	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda kullanım	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
Otoimmün veya inflamatuvar bozukluğu olan hastalarda kullanım	Uygulanabilir olduğunda eklenmelidir.
Eşlik eden hastalığı olan kırılgan hastalarda kullanım	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
Diğer aşılarla etkileşim	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
Uzun süreli güvenlilik verisi	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
Çocuklarda kullanım	Uygulanabilir olduğunda eklenmelidir.
Trombozlu trombositopeni sendromu (TTS)	Uygulanabilirse, ilk SSR sunumuna dâhil edilmelidir.
Tromboz	Uygulanabilirse, ilk SSR sunumuna dâhil edilmelidir.
Guillain-barré sendromu (GBS)	Uygulanabilirse, ilk SSR sunumuna dâhil edilmelidir.
İmmün trombositopenik purpura dâhil, trombositopeni	Uygulanabilirse, ilk SSR sunumuna dâhil edilmelidir.
İmmün aracılı nörolojik durumlar	Uygulanabilirse, ilk SSR sunumuna dâhil edilmelidir.

Özel ilgi gerektiren advers olaylar (AESI)	
Anafilaktik reaksiyonlar	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
Kardiyovasküler AESI'ler	Uygulanabilir olduğunda eklenmelidir.
COVID-19 AESI'ler	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
Dermatolojik AESI'ler	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
Fasiyal paralizi	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
Hematolojik AESI'ler	Uygulanabilir olduğunda eklenmelidir.
Hepatik AESI'ler	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
İmmün aracılı/otoimmün AESI'ler	Uygulanabilirse, ilk SSR sunumuna dâhil edilmelidir.
İskelet-kas sistemi AESI'ler	Uygulanabilir olduğunda eklenmelidir.
Nörolojik AESI'ler (demiyelinizasyon dâhil)	Uygulanabilir olduğunda eklenmelidir.
Diğer AESI'ler (örn; pireksi, Herpes zoster, vb)	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
Gebelikle ilişkili AESI'ler	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
Renal AESI'ler	Uygulanabilir olduğunda eklenmelidir.
Solunum AESI'leri	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
İnme	Uygulanabilirse, ilk SSR sunumuna dâhil edilmelidir.

Ani ölüm	PYRDR'de sunulması beklenmektedir. SSR'ye dâhil edilen her güvenlilik endişesi için ölüm vakaları tartışılmalıdır.
Tromboembolik AESI'ler	Uygulanabilirse, ilk SSR sunumuna dâhil edilmelidir.
Vaskülitik olaylar	Uygulanabilirse, ilk SSR sunumuna dâhil edilmelidir.
Göz bozuklukları	Uygulanabilirse, ilk SSR sunumuna dâhil edilmelidir.
Gastrointestinal bozukluklar	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.

Özel Durumlar/popülasyonlar	
Ölüm	İlk birkaç SSR sunumunda, ölümle sonuçlanmış vakaların olağan dışı kalıpta gözlenip gözlenmediğinin tartışılması, daha sonrasında PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
Etkisizlik	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
Aşı etkileşimleri	PYRDR'de sunulması beklenmektedir.
Yarar/risk değerlendirmesi ve sonuç	İlk SSR sunumunda yer almalıdır. Ürün bilgisinde güncelleme önerisi varsa bu bölüme ilâve edilmelidir.