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

İYİ FARMAKOVİJİLANS UYGULAMALARI (İFU) KILAVUZU MODÜL IX- RİSK MİNİMİZASYON TEDBİRLERİ ARAÇLARIN SEÇİMİ

FVK-KLVZ-09

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	27.04.2022
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

İçindekiler

BÖLÜM I
Giriş ve Kapsam
1.1. Giriş 2

BÖLÜM II
Yapı ve Süreçler
2.1. Genel İlkeler 2
2.2. Risk minimizasyon önlemleri.....4
2.2.1. Eğitim programları 4
2.2.1.1. Eğitim araçları.....5
2.2.1.1.1.Sağlık mesleği mensuplarını hedefleyen eğitim araçları.....5
2.2.1.1.2. Hastaları ve/veya onların bakımını sağlayan kişileri hedefleyen eğitim araçları 5
2.2.2 Kontrollü erişim programları 6
2.2.3. Diğer risk minimizasyon önlemleri 6
2.2.3.1. Kontrollü dağıtım sistemi 6
2.2.3.2. Gebelik önleme programı 7
2.2.3.3. Sağlık mesleği mensuplarıyla doğrudan iletişim 7
2.3. Risk Minimizasyon önlemlerinin uygulanması.....7
2.4.Risk minimizasyon önlemlerinin etkinliği 8
2.4.1. Süreç indikatörleri 9
2.4.1.1.Hedef popülasyona ulaşmak 9
2.4.1.2. Klinik bilginin değerlendirilmesi 9
2.4.1.3. Klinik aksiyonların değerlendirilmesi 10
2.4.2. Sonuç indikatörleri 10
2.5. Koordinasyon 11
2.6. Risk minimizasyon önlemlerinin kalite sistemleri 11

BÖLÜM III
Sorumluluklar
3.1. Başvuru/ruhsat sahibinin sorumlulukları 12
3.2. Sağlık mesleği mensupları ve hastalar.....13
3.3. Risk minimizasyon önlemlerinin etkinliğinin RYP/PYRDR üzerindeki etkisi 13
3.4. Şeffaflık.....14

Ek 1. Anket metodolojisinin temel unsurları 15
Ek 1.1. Örnekleme prosedürleri ve ankete alım stratejisi 15
Ek 1.2. Veri toplama araçlarının tasarımı ve yönetimi.....15
Ek 1.3. Analitik yaklaşımlar 16
Ek 1.4. Etik, mahremiyet ve genel çalışma fizibilitesi 16

BÖLÜM I
Giriş ve Kapsam

1.1. Giriş

Risk minimizasyon önlemleri, bir ilaca maruz kalmayla ilişkili advers reaksiyonların oluşumunu önlemeye veya azaltmaya ya da advers reaksiyonların meydana gelmesi durumunda bunların şiddetini veya hasta üzerindeki etkisini azaltmaya yönelik müdahalelerdir. Risk minimizasyon önlemlerinin planlanması, uygulanması ve bunların etkinliğinin değerlendirilmesi, risk yönetiminin temel unsurlarıdır.

Risk minimizasyon önlemleri, rutin risk minimizasyonu veya ilâve risk minimizasyon önlemlerinden oluşabilir. Rutin risk minimizasyonu tüm tıbbi ürünler için geçerlidir ve İFU Modül VI'da ayrıntılı olarak açıklanan farklı araçların kullanımını içerir. İlâve risk minimizasyon önlemleri bu Modül'de ayrıntılı olarak açıklanmaktadır. Bu nedenle, risk minimizasyon araçlarının seçiminin tam olarak anlaşılması için her iki Modül birlikte okunmalıdır.

Bir tıbbi ürünün güvenlilik endişeleri, genellikle rutin risk minimizasyon önlemleri ile yeterince ele alınır (bkz. İFU Modül VI). Ancak istisnai durumlarda, bazı riskler için rutin risk minimizasyon önlemleri yeterli olmayacak ve bir tıbbi ürünün riskini yönetmek ve/veya yarar/risk dengesini iyileştirmek için ilâve risk minimizasyon önlemleri gerekli olacaktır. Bu Modül, araçların seçimi ve etkinliklerinin değerlendirilmesi dâhil olmak üzere ilâve risk minimizasyon önlemlerinin kullanımına ilişkin özel rehberlik sağlamaktadır. Bununla birlikte, belirli durumlarda, etkinlik değerlendirmesi, kısa ürün bilgisi (KÜB) ve kullanma talimatında (KT) açıklanan güvenlilik endişeleriyle ilişkili rutin risk minimizasyon önlemleri için de geçerli olabilir (örn; KÜB, riskin kendisi veya hedef popülasyonun yönetimi için rutin klinik bakım standartlarının ötesindeki klinik aksiyonlar için rehberlik sağlar). Bu durumlarda, bu Modülde etkinlik değerlendirmesine ilişkin sağlanan rehberlik, rutin risk minimizasyon önlemleri için de geçerlidir.

Güvenlilik spesifikasyonunda açıklanan güvenlilik endişeleri temelinde (bkz. İFU Modül VI), uygun risk minimizasyon önlemleri belirlenmelidir. Her bir güvenlilik sorunu ayrı ayrı ele alınmalı ve en uygun risk minimizasyon önlemi seçilirken potansiyel advers reaksiyonların ciddiyeti ve şiddeti (hasta üzerindeki etkisi), önlenebilirliği veya riski azaltmak için gerekli klinik eylemler, endikasyon, uygulama yolu, hedef popülasyon ve ürünün kullanıldığı sağlık hizmeti ortamı dikkâte alınmalıdır. Bir güvenlilik endişesi, birden fazla risk minimizasyon önlemi kullanılarak ele alınabilir veya bir risk minimizasyon önlemi, birden fazla güvenlilik endişesini ele alabilir.

Bu Modül, aşağıdakilere ilişkin ilkeler hakkında rehberlik sağlar:

- Risk minimizasyon araçları için örnekler de dâhil olmak üzere ilâve risk minimizasyon önlemlerinin geliştirilmesi ve uygulanması,
- Risk minimizasyon önlemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi.

Bölüm II, risk minimizasyon önlemlerinin geliştirilmesi, uygulanması, koordinasyonu ve bunların etkinliğinin değerlendirilmesine ilişkin genel ilkeleri, Bölüm III ise, sorumlukları açıklar.

BÖLÜM II
Yapı ve Süreçler

2.1. Genel ilkeler

Risk minimizasyon önlemleri, bir tıbbi ürünün yaşam döngüsü boyunca güvenli ve etkili kullanımını optimize etmeyi amaçlar. Bir tıbbi ürünün yarar/risk dengesi, hasta seçiminin hedefe yönelik olması ve tedavi yönetimi (örn; spesifik doz rejimi, ilgili testler, hasta takibi) yoluyla advers reaksiyon yükünü azaltarak veya yararı optimize ederek iyileştirilebilir. Bu nedenle, risk minimizasyon önlemleri, klinik uygulamada doğru ilacın, doğru dozda, doğru zamanda, doğru hastaya verilmesi, doğru bilgi sunulması ve takibinin yapılmasını destekler.

Güvenlilik endişelerinin çoğu, rutin risk minimizasyon önlemleri ile ele alınmaktadır (bkz. İFU Modül VI). İstisnai olarak, seçilmiş önemli riskler için rutin risk minimizasyonu yetersiz kabul edilebilir ve ilâve risk minimizasyon önlemleri gerekli görülebilir. İlâve risk minimizasyon faaliyetlerine ihtiyaç olup olmadığı belirlenirken, güvenlilik endişelerinin sıklığı, ciddiyeti, şiddeti, halk sağlığı üzerindeki etkisi ve önlenebilirliği açısından önceliklendirme yapılmalıdır. Daha sonra, rutin minimizasyon faaliyetleriyle hedefe ulaşılıp ulaşılamayacağı değerlendirilmelidir. Rutin risk minimizasyon faaliyetleri yeterli görülmediği takdirde, hangi ilâve minimizasyon önleminin en uygun olduğu konusunda dikkâtli bir inceleme yapılmalıdır. İlâve risk minimizasyon önlemleri en önemli, önlenebilir risklere odaklanmalı ve ilâve risk minimizasyonu uygulamanın yükü hastaların yararı ile dengelenmelidir.

İlâve risk minimizasyonu için şu anda çeşitli araçlar mevcuttur. Bu alan sürekli gelişmektedir ve gelecekte yeni araçların geliştirilmesi muhtemeldir. Kâğıt tabanlı eğitim materyallerine ek olarak interaktif internet tabanlı araçlar gibi teknolojik gelişmeler ön plana çıkabilir.

İlâve risk minimizasyon önlemlerinin başarılı bir şekilde uygulanması, ruhsat/başvuru sahipleri, hastalar ve sağlık mesleği mensubu dâhil tüm paydaşların katkılarını gerektirir. Bu önlemlerin sağlık sistemlerindeki performansı, ürünün yarar/risk dengesi ve sağlık mesleği mensuplarının ve hastaların önlemleri uygulamak için gereken çabaları dikkâte alınarak, hedeflerin yerine getirildiğinden ve uygulanan önlemlerin orantılı olduğundan emin olmak için değerlendirme yapılmasını gerektirir. Bu nedenle, etkinliklerin değerlendirilmesi de dâhil olmak üzere ilâve risk minimizasyon önlemlerinin sağlık hizmeti sunum sistemi, ruhsat sahipleri, Kurum ve benzeri düzenleyiciler ve en önemlisi hastalar üzerinde aşırı yük oluşturmasını önlemek son derece önemlidir. Bu amaçla, belirli risklerin en aza indirilmesi ve/veya yarar/risk dengesinin optimizasyonu ile ilgili açıkça tanımlanmış hedefler bulunmalıdır. Açık hedefler ve dönüm noktaları ile tanımlanmış başarı ölçütleri, ilâve risk minimizasyon önlemlerinin geliştirilmesine rehberlik etmelidir ve hem bunların uygulanmasının hem de nihai etkinliğin yakından izlenmesi gereklidir. Ürünün yarar/risk dengesi bağlamındaki güvenlilik endişesinin doğası, ürüne yönelik terapötik ihtiyaç, hedef popülasyon ve risk minimizasyonu için gerekli klinik aksiyonlar, risk minimizasyon araçları seçilirken ve istenilen halk sağlığı sonucunu elde etmek için uygulama stratejisi geliştirilirken dikkâte alınması gereken faktörlerdir. Etkinliğin değerlendirilmesi, gerekirse erken düzeltici eylemleri kolaylaştırmalıdır ve zaman içinde risk minimizasyon önlemlerinde değişiklikler gerektirebilir. Bunun, evrensel olarak kabul edilmiş standartlar ve yaklaşımlar olmadan gelişen bir tıp bilimleri alanı olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, farmakoepidemiyoloji ve sosyal/davranış bilimleri ve nitel araştırma yöntemleri gibi diğer disiplinlerin yöntemlerinin ilgili öğelerinden yararlanmak önemlidir.

İlâve risk minimizasyonu, bir uygulama şeması ve değerlendirme stratejisi ile birlikte belirli araçların geliştirildiği bir "program" olarak düşünülmelidir. Bu nedenle RYP'nin ayrılmaz bir parçası olan risk minimizasyon önlemleri aşağıdaki hususları uygun şekilde değerlendirmelidir:

- Gerekçe: İlâve risk minimizasyon önlemleri uygulamaya konulduğunda, bu ilâve önlemler için bir gerekçe sunulmalıdır.

- Hedefler: Önerilen her ilâve risk minimizasyon önlemi, tanımlanmış hedefleri ve önerilen ilâve risk minimizasyon önlemleri ile nasıl ve hangi güvenlilik endişesinin ele alındığının açık bir tanımını içermelidir.
- Açıklama: RYP'nin bu bölümü, kullanılacak araçlar ve içeriğin temel unsurları dâhil olmak üzere seçilen ilâve risk minimizasyon önlemlerini tanımlamalıdır.
- Uygulama: RYP'nin bu bölümü, ilâve risk minimizasyon önlemlerinin uygulanması için ayrıntılı bir öneri sunmalıdır (örn; müdahalenin belirlenmesi, zamanlaması veya sıklığı, hedef kitlenin ayrıntıları, eğitim araçlarının dağıtım planı; birden fazla ruhsat sahibinin dâhil olduğu durumlarda eylemin nasıl koordine edileceği).
- Değerlendirme: RYP'nin bu bölümü, ilâve risk minimizasyon önlemlerinin etkinliğini değerlendirmek için dönüm noktalarını içeren ayrıntılı bir plan içermelidir.

2.2. Risk minimizasyon önlemleri

Risk minimizasyon önlemleri, bir tıbbi ürün reçetelenirken, dağıtılırken ve/veya kullanılırken risk minimizasyonunu desteklemek için bilinçli karar vermeyi kolaylaştırmayı amaçlar. Her tıbbi ürüne rutin önlemler uygulanırken (bkz. İFU Modül VI), ilâve risk minimizasyon faaliyetleri, yalnızca tıbbi ürünün güvenli ve etkili kullanımı için gerekli oldukları kabul edildiğinde başlatılmalı, uygun niteliklere sahip kişiler tarafından geliştirilmeli ve hazırlanmalıdır.

İlâve risk minimizasyon önlemleri amaç, tasarım, hedef kitle ve karmaşıklık açısından büyük farklılıklar gösterebilir. Bu önlemler, kullanımın kontrendike olduğu hastalar hariç tutularak uygun hasta seçimine rehberlik etmek, önemli risklerle ilgili tedavi sırasında takibi ve/veya bir advers reaksiyonun yönetimini desteklemek için kullanılabilir. Ek olarak, ilaç kullanım hatası riskini en aza indirmek ve/veya sadece ürün bilgisi ve etiketleme aracılığıyla bunu başarmanın mümkün olmadığı durumlarda ürünün doğru şekilde uygulanmasını sağlamak için özel önlemler geliştirilebilir.

Bu bölüm rutin önlemlere ek olarak dikkâte alınabilecek ilâve risk minimizasyon önlemlerini açıklar:

- Eğitim programları,
- Kontrollü erişim programları,
- Diğer risk minimizasyon önlemleri.

2.2.1. Eğitim programları

Eğitim programları, KÜB ve KT'deki bilgileri desteklemek amacıyla yapılan hedeflenmiş iletişimlerdir. Herhangi bir eğitim materyali, aksiyona dönüştürülebilir hedeflere odaklanmalı ve seçilen riskleri önlemek ve en aza indirmek için yapılması gerekenleri açıklayan net ve kısa mesajlar vermelidir.

Bir eğitim programının amacı, sağlık mesleği mensuplarının ve hastaların riskleri en aza indirmeye yönelik tutumlarını olumlu yönde etkileyerek ilaç kullanımını daha iyi hale getirmektir. Bu nedenle eğitim materyalleri, hedeflenen eğitim için aksiyona geçirilebilir bir öneri olduğu ve bu önlemin uygulanmasının önemli bir riski en aza indirmek ve/veya yarar/risk dengesinin optimizasyonu için gerekli olduğu düşünülerek oluşturulmalıdır. Bir eğitim programı bağlamında araçlar birkaç farklı hedef kitleye sahiptir, birden fazla güvenlilik sorununu ele alabilir ve araç ile medyanın bir kombinasyonu kullanılarak sunulabilir (örn; kâğıt, ses, video, internet, yüz yüze eğitim). İdeal olarak, erişimin bir engel veya internet erişimiyle sınırlı kalmamasını sağlamak için eğitim materyalleri çeşitli formatlarda mevcut olmalıdır.

Mümkün olduğunda, uygulama aşamasının başarısını optimize etmek için aracın ve ortamın hedef kitleye uygunluğu (örn; uygun dil, resimler, şekiller veya diğer grafiksel destek) önceden kullanıcı tarafından test edilmelidir.

Herhangi bir eğitim materyalinin içeriği, KÜB ve KT gibi bir tıbbi ürün için hâlihazırda onaylanmış ürün bilgileriyle tamamen uyumlu olmalı, ancak mükerrer KÜB ve KT bilgileri vermek yerine ilâve bilgiler içermelidir. Doğrudan veya örtülü promosyon unsurları (örn; logolar, ürün marka renkleri, telkin edici şekil ve resimler) dâhil edilmemelidir. Eğitim materyalinin odak noktası ürünle ilgili riskler ve ilâve risk minimizasyonu gerektiren bu risklerin yönetimi olmalıdır.

Herhangi bir eğitim programı tanıtım faaliyetlerinden tamamen ayrılmalı ve eğitim programları aracılığıyla toplanan hekim veya hastaların iletişim bilgileri tanıtım faaliyetlerinde kullanılmamalıdır.

Aşağıda açıklanan eğitim araçları, ilâve risk minimizasyonu amacıyla bir eğitim programı geliştirilirken ayrı ayrı veya kombinasyon halinde değerlendirilebilir.

2.2.1.1. Eğitim araçları

Bir eğitim aracının açıkça tanımlanmış bir kapsamı olmalı ve önerilen araçla ele alınacak önemli risklere, bu tür risklerin doğasına ve bu riskleri en aza indirmek için sağlık mesleği mensupları ve/veya hastalar tarafından atılacak belirli adımlara ilişkin açık ifadeler içermelidir. Bu bilgiler, RYP'de açıklanan belirli güvenlilik endişeleriyle ilgili açıkça tanımlanmış aksiyonlara odaklanmalı, güvenlilik endişesiyle direkt olarak ilgili olmayan ve KÜB veya KT'de zaten yeterince sunulmuş olan bilgiler dâhil edilmemelidir. Eğitim araçları, okuyucuyu KÜB'e ve KT'ye yönlendirmelidir. İlacın güvenli ve etkili kullanımını sağlamak ve seçilmiş önemli riskleri uygun şekilde yönetmek için eğitim materyalinin gerekliliğine dair bir giriş ifadesine ek olarak, bir eğitim aracına dâhil edilecek unsurlar şunları sağlayabilir:

- Hasta seçimi, test etme ve takip dâhil olmak üzere reçete yazma konusunda rehberlik,
- Bu tür risklerin yönetimine ilişkin rehberlik (sağlık mesleği mensuplarına ve hastalara veya hastaların bakımını sağlayan kişilere),
- Özel ilgi gerektiren advers reaksiyonun nasıl ve nereye raporlanacağına dair rehberlik.

Başvuru/ruhsat sahibinin sorumlulukları hakkında daha fazla bilgi Bölüm III'te verilmektedir.

2.2.1.1.1.Sağlık mesleği mensuplarını hedefleyen eğitim araçları

Sağlık mesleği mensubunu hedefleyen herhangi bir eğitim aracı, ilacın kullanımı ve/veya kontrendikasyonları ve/veya uyarıları ve ilâve risk minimizasyon önlemlerini gerektiren spesifik önemli riskleri içermelidir. Bu önlemlere örnek olarak aşağıdakiler verilebilir:

- Hastaların seçimi,
- Tedavi yönetimi (Doz ayarlama, laboratuvar testleri ve izleme gibi),
- Özel uygulama prosedürleri veya tıbbi ürünün dağıtımı,
- Hastalara verilmesi gereken bilgilerin ayrıntıları.

Belirli bir aracın formatı, iletilecek mesaja bağlı olmalıdır. Örneğin, bir hasta için reçete yazmadan önce bir dizi aksiyonun gerekli olduğu durumlarda, bir kontrol listesi en uygun format olabilir. Advers reaksiyonların erken tanınması ve yönetimine odaklanarak belirli önemli risklere ilişkin farkındalığı artırmak için bir broşür daha uygun olabilirken; kliniklerde asılacak posterler, doktorlara yardımcı olacak tedavi veya dozaj referans kılavuzlarını içerebilir. Aracın amacına bağlı olarak diğer formatlar tercih edilebilir.

2.2.1.1.2. Hastaları ve/veya onların bakımını sağlayan kişileri hedefleyen eğitim araçları

Hastaları ve/veya onların bakımını sağlayan kişileri hedef alan araçların amacı, ilâve risk minimizasyon önlemlerine ihtiyaç duyan belirli advers reaksiyonların erken belirti ve

semptomlarına ilişkin farkındalıklarını artırmak ve bu belirti veya semptomlardan herhangi birinin ortaya çıkması durumunda yapılacak en iyi aksiyon planının uygulanmasını sağlamaktır.

Uygun olduğunda, ürünün doğru uygulanması hakkında bilgi vermek ve hastaya önemli bir aktiviteyi hatırlatmak için bir hasta eğitim aracı kullanılabilir. Örneğin, ürünün güvenli ve etkili kullanımı için gerekli tüm adımlara uyulduğundan emin olmak üzere hasta tarafından dozların veya diyagnostik prosedürlerin kayıtlarının tutulması ve nihayetinde sağlık mesleği mensuplarıyla görüşülmesi.

Hasta uyarı kartı

Bu aracın amacı, hastanın mevcut tedavisine ve önemli risklerine (örn; diğer tedavilerle yaşamı tehdit eden olası etkileşimler) ilişkin özel bilgilerin her zaman hastanın yanında bulunmasını ve gerektiğinde ilgili sağlık mesleği mensubuna ulaşmasını sağlamak olmalıdır. Bilgiler, acil durum da dâhil olmak üzere her koşulda temel risk minimizasyon mesaj(lar)ını ve gerekli aksiyonu iletmek için gereken minimum düzeyde tutulmalıdır. Hasta uyarı kartı kolaylıkla taşınabilir şekilde tasarlanmalıdır (örn; cüzdana sığabilecek boyutta).

Hasta uyarı kartları dış ambalaja da dâhil edilebilir.

2.2.2 Kontrollü erişim programları

Kontrollü erişim programı, bir tıbbi ürüne erişimi rutin risk minimizasyon önlemleri tarafından sağlanan kontrol seviyesinin ötesinde kontrol etmeye çalışan müdahalelerden oluşur. Kontrollü bir erişim programının tüm paydaşlar için büyük etkileri olduğundan, böyle bir programın kullanımı sınırlı olmalı ve ancak aşağıdaki durumlarda kullanılması düşünülmelidir:

- Ürünün kanıtlanmış yararına dayalı açık bir terapötik ihtiyaç olması (örn; alternatif tedaviler olmaksızın ciddi bir hastalığı tedavi etmesi, mevcut tedavilerde başarısız olan hastaları tedavi etmesi),
- Riskin doğası (örn; riskin yaşamı tehdit etmesi),
- Riskin böyle bir program tarafından yönetilme olasılığının olması

Bu nedenle kontrollü erişim, yalnızca, yararları açıkça kanıtlanmış ancak önemli riskleri olan ilaçların risklerini en aza indirerek güvenli kullanımını sağlamak için reçete edilmeden veya ilaç dağıtılmadan önce hasta erişiminin birtakım koşulların yerine getirilmesine bağlı olduğu bir program çerçevesinde kullanılmalıdır.

Ürün reçete edilmeden ve/veya dağıtılmadan ve/veya kontrollü bir erişim programında kullanılmadan önce yerine getirilmesi gereken gerekliliklere aşağıdaki örnekler verilebilir (bunlar tek tek veya kombinasyon halinde dâhil edilebilir):

- Hastanın sıkı tanımlanmış klinik kriterlere uygunluğunu saptamak için spesifik testler ve/veya muayene yapılması,
- Hekimin, eczacının ve/veya hastanın ürünün ciddi riskine ilişkin bilgileri anladığını belgelemesi,
- Hastanın belirli bir veri toplama sistemine kayıt edilmesi ve bu şekilde hasta takibinin sistematik olarak yapılmasına olanak sağlayan açık prosedürler uygulanması (örn; hasta kayıt sistemi (registry)),
- İlaçların kayıtlı eczaneler tarafından dağıtıma sunulması.

Bazı durumlarda, bir hastayı belirli bir değerlendirmeye tâbi tutmak veya takip etmek de kontrollü bir erişim aracı olarak kullanılabilir. Örneğin, tedavi öncesinde ve/veya tedavi sırasında hastanın sağlık durumunun, laboratuvar değerlerinin veya diğer özelliklerinin izlenmesi, örn; elektrokardiyogram, karaciğer fonksiyon testleri, düzenli kan testleri, gebelik testleri (gebeliği önleme programının bir parçası olabilir).

2.2.3. Diğer risk minimizasyon önlemleri

2.2.3.1. Kontrollü dağıtım sistemi

Kontrollü dağıtım sistemi, bir tıbbi ürünün reçetelenmesinden eczane tarafından sağlanmasına kadar dağıtım zincirinin tüm aşamalarının takip edilmesi için uygulanan bir dizi önlemi ifade eder. Tek veya birden fazla tanımlanmış dağıtım noktasından ürün siparişleri ve sevkiyatları, ürünün izlenebilirliğini kolaylaştırır.

2.2.3.2. Gebelik önleme programı

Gebelik önleme programı (PPP; Pregnancy Prevention Programme), bilinen veya potansiyel teratojenik etkileri olan bir tıbbi ürünle tedavi sırasında gebelik maruziyetini en aza indirmeyi amaçlayan bir dizi müdahaledir. Böyle bir programın kapsamı, kadın hastaların tedaviye başlarken, tedavi süresince ve/veya tedaviyi bıraktıktan hemen sonra gebe kalmamalarını sağlamaktır. Paternal maruziyetin gebelik sonucu üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceği durumlarda erkek hastaları da hedef alabilir.

PPP'de, ilaca uygun şekilde erişimi kontrol etmek için birden fazla eğitim aracı kullanılabilir. Bu nedenle, PPP'nin geliştirilmesinde aşağıdaki unsurlar tek tek ve/veya kombinasyon halinde dikkâte alınmalıdır:

- Sağlık mesleği mensuplarını ve hastaları teratojenik risk ve bu riski en aza indirmek için gerekli aksiyonlar hakkında bilgilendirmeyi hedefleyen eğitim araçları (örn; Birden fazla doğum kontrol yöntemi kullanma ihtiyacına ilişkin rehberlik, farklı doğum kontrol yöntemlerine ilişkin rehberlik, tedavi durdurulduktan sonra hastanın ne kadar süre gebe kalmaması gerektiğine ilişkin bilgi, erkek partnerin ne zaman tedavi edildiğine dair bilgi),
- İlacın reçetelenmesinden veya dağıtılmasından önce bir gebelik testinin yapılmasını ve negatif sonuçların sağlık mesleği mensubu tarafından doğrulanmasını sağlamak için reçete yazma veya dağıtım düzeyinde kontrollü erişim,
- Maksimum 30 günlük tedarikle sınırlı reçete,
- İstemeden gebe kalınması durumunda danışmanlık ve gebeliğin sonucunun değerlendirilmesi.

Bir gebelik kayıt sisteminin tasarımı ve uygulanması (bağımsız bir faaliyet olarak veya bir PPP'nin parçası olarak), tedavi sırasında veya tedavinin bitiminden sonra uygun bir süre içinde (örn; 3 ay) gebe kalan hastaların genel kaydı için de düşünülmelidir. Gebelik sonuç bilgilerini toplamak için bu sistematik aracın kullanılması, özellikle insan gebelik verilerinin çok sınırlı olabileceği ruhsatlandırma sonrası erken dönemde ve/veya potansiyel endişenin yalnızca klinik olmayan verilere dayanabileceği durumlarda PPP'nin etkinliğini değerlendirmede ve/veya riskin daha fazla karakterizasyonunu sağlamada yardımcı olabilir.

2.2.3.3. Sağlık mesleği mensuplarıyla doğrudan iletişim

Sağlık mesleği mensubuyla doğrudan iletişim (SMMDİ); ilaçların güvenli ve etkili kullanımını sağlamayı amaçlayan önemli güvenlilik bilgilerinin ruhsat sahibi veya Kurum tarafından sağlık meslek mensuplarına doğrudan iletildiği bir iletişim müdahalesidir. Örneğin, bir SMMDİ, belirli riskleri en aza indirmek ve/veya bir tıbbi ürünle advers reaksiyon yükünü azaltmak için reçete yazma davranışını uyarlamayı amaçlayabilir. Bir SMMDİ'nin yaygınlaştırılmasının düşünülmesi gereken durumlar İFU Modül VIII'de detaylandırılmıştır.

2.3. Risk Minimizasyon önlemlerinin uygulanması

İlâve risk minimizasyon önlemleri, tanımlanmış bir hedef grupta sürdürülebilir bir şekilde uygulanması gereken bir veya daha fazla müdahaleden oluşabilir. Herhangi bir müdahalenin zamanlaması ve sıklığı ile hedef popülasyona ulaşmak için gerekli prosedürler üzerinde dikkâtli

bir şekilde düşünülmelidir. Örneğin, eğitim araçlarının tek seferlik dağıtımı, yeni reçete yazanlar ve kullanıcılar da dâhil olmak üzere tüm potansiyel reçete yazanlara ve/veya kullanıcılara ulaşılmasını sağlamak için yetersiz olabilir. Araçların periyodik olarak yeniden dağıtımı gerekli olabilir. Tersine, yeni bir tıbbi ürünün piyasaya sürüldüğü sırada gerekli olan eğitim materyalleri, bir müddet sonra artık gerekli veya ilgili olmayabilir (bkz. İFU Modül VI). Risk minimizasyon önlemleri farklı özel hedeflere hizmet ettiğinden, uyarı kartları, kontrollü erişim programları ve PPP gibi bazı önlemler genellikle aynı tıbbi ürün için gelecekteki tüm başvurular için geçerli olurken, SMMDİ'ler ve eğitim materyalleri gibi diğerleri gelecekteki tüm uygulamalar için zorunlu olmayabilir. Her bir önlemin uygunluğu ve bunların aynı tıbbi ürünlere yönelik gelecekteki başvurular için gerekli olup olmayacağı, ürünün ruhsatlandırılması sırasında dikkâte alınmalı ve RYP'de açıkça belirtilmelidir. Dağıtılan herhangi bir tanıtım materyalinden net bir ayrım sağlamak için eğitim araçlarının düzenine ve içeriğine dikkat edilmelidir. Ayrıca eğitim araçları "bağımsız" bir iletişim olarak tanıtım materyallerinden ayrı olarak dağıtılmalı ve araçların tanıtım materyali olmadığı, risk minimizasyon amaçlı olduğu açıkça belirtilmelidir. Kalite güvence mekanizmaları, mevcut dağıtım sistemlerinin amaca uygun ve denetlenebilir olmasını sağlamalıdır.

2.4.Risk minimizasyon önlemlerinin etkinliği

İlâve risk minimizasyon önlemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi; bir müdahalenin etkili olup olmadığını, değilse neden etkili olmadığını ve hangi düzeltici eylemlere ihtiyaç duyulduğunu belirlemek için gereklidir. Değerlendirme, ilâve risk minimizasyon araçları için ayrı ayrı ve bir bütün olarak risk minimizasyon programı için yapılmalıdır.

Etkinlik değerlendirmesi, risk minimizasyon önlemlerinin başlatılması için gereken süre, ürünün sağlık sistemi tarafından tahmini kullanımı ve ilgili diğer koşullar hesaba katılarak en uygun zamanda yapılmalıdır.

Bir veya daha fazla spesifik aracın veya genel programın etkinliğinin aşağıdaki süreler dikkâte alınarak periyodik olarak gözden geçirilmesi planlanmalıdır:

- Gerekli olması halinde programda değişiklik yapabilmek için risk minimizasyon programının ilk uygulamasından sonra (örn; 12-18 ay içinde),
- Ruhsat yenilemesinin yapıldığı zaman.

Etkinlik değerlendirildiğinde, ilâve risk minimizasyon önlemine devam etme ihtiyacı üzerinde dikkâtli bir şekilde düşünülmelidir.

Etkinlik değerlendirmesi, risk minimizasyonunun farklı yönlerini ele almalıdır:

- Sürecin kendisi (programın planlandığı gibi uygulanıp uygulanmadığı),
- Hedef kitledeki bilgi ve davranış değişiklikleri üzerindeki etkisi (davranış değişikliğini etkileyen önlemler)
- Sonuç (kısa ve uzun vadede önceden tanımlanmış risk minimizasyonu hedeflerine ne ölçüde ulaşıldığı).

Bir değerlendirme stratejisi tasarlarken, yanlış veya yanıltıcı verilerin üretilmesini veya sağlık sistemi veya diğer paydaşlar üzerinde gereksiz bir yük oluşturmasını önlemek için sürecin ve sonuçların hangi yönlerinin gerçekçi bir şekilde ölçülebileceğine ilişkin gerekli değerlendirme yapılmalıdır. Müdahalenin her bir yönünün değerlendirilmesi için başlamadan önce sürenin yanı sıra aracın etkinliğinin değerlendirildiği gerçekçi ölçütler belirlenmeli ve plan ona göre yapılmalıdır.

İlâve risk minimizasyon önlemlerinin etkinliğini değerlendirmek için iki indikatör kategorisi dikkâte alınmalıdır:

- Süreç indikatörleri,
- Sonuç indikatörleri.

İlâve risk minimizasyon önlemlerinin uygulama adımlarının başarılı olduğuna dair kanıt toplamak için süreç indikatörleri gereklidir. Bu süreç indikatörleri, programın planlandığı gibi ne ölçüde yürütüldüğü ve davranış üzerinde amaçlanan etkilerin gözlemlenip gözlemlenmediği konusunda fikir vermelidir. Uygulama ölçütleri önceden belirlenmeli ve zaman içinde izlenmelidir. Uygulama sürecinin değerlendirilmesi, ilâve risk minimizasyon önleminin önemli risklerin istenilen kontrolünü sağladığı veya sağlamadığı süreçlerin ve nedensel mekanizmanın anlaşılmasını da kolaylaştırabilir.

Sonuç indikatörleri, herhangi bir risk minimizasyon önlemi ile elde edilen risk kontrol seviyesinin genel bir ölçüsünü sağlar. Örneğin, bir müdahalenin amacı, bir advers reaksiyonun sıklığını ve/veya şiddetini azaltmaksa, nihaî başarı ölçüsü, bu hedefle bağlantılıdır.

Nadir durumlarda, sonuç indikatörlerinin değerlendirilmesinin mümkün olmadığı gerekçesi ile (örneğin, maruz kalan hasta sayısının yetersiz olması, çok nadir advers olaylar), etkinlik değerlendirmesi yalnızca süreç indikatörlerine ilişkin verilerin dikkâtli bir şekilde yorumlanmasına dayanabilir.

Değerlendirmenin sonucu, risk minimizasyon faaliyetlerinin değişmeden kalması veya mevcut faaliyetlerde değişiklikler yapılması olabilir. Alternatif olarak, değerlendirme, risk minimizasyonunun yetersiz olduğunu ve güçlendirilmesi gerektiğini gösterebilir (örneğin, KÜB veya KT'deki uyarı veya tavsiyelerin değiştirilmesi, risk minimizasyon tavsiyesinin netliğinin artırılması ve/veya ek araçlar eklenmesi veya mevcut araçların iyileştirilmesi yoluyla). Başka bir karar, risk minimizasyon faaliyetlerinin orantısız olması veya net bir odaktan yoksun olması ve azaltılabileceği veya basitleştirilebileceği (örneğin, araçların sayısını veya müdahale sıklığını azaltarak veya risk minimizasyonuna katkısı olmadığı kanıtlanan müdahaleleri ortadan kaldırarak) olabilir. Her koşulda hasta ve sağlık sistemi üzerindeki yük dikkâtle düşünülmelidir.

Güvenlilik endişelerinin yönetilmesinde risk minimizasyon önlemlerinin etkinliğini değerlendirmenin yanı sıra, risk minimizasyon müdahalesinin, söz konusu halk sağlığı sorunuyla ilgili olarak kısa ve/veya uzun vadede istenmeyen (negatif) sonuçlara sahip olup olmadığını izlemek de önemlidir. İstenmeyen sonuçlara örnekler, sağlık sistemi üzerinde aşırı yük veya yarar/risk dengesi söz konusu hastalar için pozitif olsa bile hastalarda bir ürünün kullanılmasının durdurulmasını içerebilir.

İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik, ruhsatlı bir ilacın güvenliliğini tehdit edebilecek risklerini tespit ederek, tanımlayarak ve risklerin boyutunu belirleyerek ilacın güvenlilik profilini teyit etmek ya da risk yönetim tedbirlerinin etkinliğini ölçmek amacıyla yürütülen çalışmaları ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışması olarak tanımlamaktadır. Bu nedenle, davranışsal veya güvenlilik sonuç indikatörlerini değerlendirmek için bir çalışma yürütülüyorsa, ilgili Yönetmelik ve kılavuzlar takip edilmelidir.

2.4.1. Süreç indikatörleri

Süreç indikatörleri, orijinal planın uygulama kapsamının ve/veya plan uygulamaya geçtikten sonra yapılan değişikliklerin oranıdır. Süreç indikatörleri, risk minimizasyon önlemlerinin (sonuç indikatörlerinin) hedeflerine ulaşılmasına ilişkin değerlendirmeyi tamamlamalı, ancak onun yerine geçmemelidir. Müdahalelerin doğasına bağlı olarak, performansların değerlendirilmesi için çeşitli süreç indikatörleri tanımlanabilir.

2.4.1.1.Hedef popülasyona ulaşmak

Risk minimizasyon önlemleri, eğitim araçları aracılığıyla sağlık mesleği mensuplarına ve/veya hastalara bilgi ve rehberlik sağlanmasını içerdiğinde, uygulama hakkında temel bilgileri elde etmek için materyalin ne miktarda dağıtıldığı ve ne kadar ilgiliye ulaştığı bilgileri

kullanılmalıdır. Bu metrikler, materyallerin hedef kitleye teslim edilip edilmediğini ve gerçekten hedef kitle tarafından alınıp alınmadığını değerlendirmeye odaklanmalıdır.

2.4.1.2. Klinik bilginin değerlendirilmesi

Hedef kitlenin farkındalığını ve eğitim müdahaleleri veya diğer bilgi sağlama (örn; gebelik sırasında ilaca maruz kalmayı önleme amaçlı bir eğitim programı aracılığıyla) yoluyla elde ettikleri tutum ve bilgi düzeylerini değerlendirmek için, bilimsel temelli anket yöntemleri uygulanmalıdır. Ek I, bir anketin tasarımı ve uygulanması için dikkâte alınması gereken temel metodolojik hususları özetlemektedir.

Bir anket genellikle telefonla iletişim, yüz yüze görüşme veya posta/elektronik iletişim yoluyla kendi kendine uygulanan ve zamanla tekrarlanan bir dizi standart soru içerir. Bu tür bir yaklaşım, sağlık mesleği mensupları ve/veya hastalardan oluşan hedef popülasyondaki ilgili her bir hedef kitle segmentinden temsilcileri içeren çeşitli bir örneklemde tutum ve bilginin izlenmesine uygun hale getirilebilir. Psikometrik ölçümler uygun şekilde kullanılmalıdır. Uygulanabilir olduğunda, randomize bir örneklem ve yeterli bir örneklem büyüklüğü seçilmelidir. Buna karşılık, anket yaparken hasta destek grupları gibi doğal olarak yanlı olabilecek grupların dâhil edilmesinden kaçınılmalıdır.

Araştırma hedeflerine, çalışma tasarımına, örneklem büyüklüğüne ve temsil gücüne, bağımlı ve bağımsız değişkenlerin operasyonel tanımına ve istatistiksel analize dikkât edilmelidir. En uygun veri toplama araçlarının (örn; anketler) seçimine de dikkât edilmelidir.

2.4.1.3. Klinik aksiyonların değerlendirilmesi

Eğitim müdahalelerinin etkinliğini değerlendirmek için sadece klinik bilgi değil, aynı zamanda ortaya çıkan klinik aksiyonlar (yani reçete yazma davranışı) ölçülmelidir. Elektronik kayıtların ikincil kullanımı veya tıbbî kayıtların çıkarılması yoluyla yapılan ilaç kullanım çalışmaları, eğer hedef popülasyonun temsil edilebilirliği ve yeterli veri tabanları sağlanmışsa, klinik aksiyonları ölçmek için değerli seçeneklerdir. Reçete kayıtlarının analizi, özellikle diğer hasta kayıtlarıyla (örn; klinik veya demografik veriler) bağlantılı olarak, etkileşim halindeki iki tıbbi ürünün birlikte reçetelenmesi, laboratuvar izlem tavsiyelerine uyum ve ayrıca hasta seçimi ve takip dâhil olmak üzere reçete yazma davranışının değerlendirilmesine izin verebilir. Uygun istatistiksel yöntemlerin (örn; zaman serisi analizleri, hayatta kalma analizleri, lojistik regresyon) bir ilaç kullanıcıları kohortuna uygulanmasıyla, reçete yazmanın veya kullanımının farklı yönleri analiz edilebilir, bu da salt tanımlayıcı kanıtların ötesinde bir fikir sağlayabilir. Reçete kalıpları yalnızca ürün bilgilerini ve herhangi bir risk minimizasyon müdahalesini değil, aynı zamanda ulusal kılavuzları, sağlık hizmetleriyle ilgili hususları, yerel tıbbî uygulamaları ve geri ödeme kısıtlamalarını da yansıtabileceğinden, ilacın yasal statüsü ve nasıl reçete edilip dağıtıldığı da dâhil olmak üzere, ülkeler arasında ilaç kullanım çalışmalarının yürütülmesi ve yorumlanması konusunda dikkâtli bir değerlendirme yapılmalıdır.

Anketler yoluyla toplanan verilere dayalı davranış çalışmaları, yalnızca klinik aksiyonları değerlendirmek için önceden mevcut veriler olmadığında düşünülmelidir (örn; sağlık mesleği mensupları ve/veya hasta anketlerinde toplanan kendi bildirdiği verilere dayalı bir ilaç kullanım çalışması yürütmek).

2.4.2. Sonuç indikatörleri

Bir risk minimizasyon programının başarısının nihaî ölçütleri, güvenlilik sonuçlarıdır, yani hastaların bir girişimsel çalışma ortamı dışında ilaca maruz kalmasıyla ilgili advers reaksiyonların sıklığı ve/veya şiddetidir. Bu güvenlilik sonuçları, sonuç indikatörleri olmalıdır. Böyle bir değerlendirme, insidans hızı veya elde edilen bir advers reaksiyonun kümülatif insidansı gibi sonuç sıklığının epidemiyolojik ölçümlerinin karşılaştırmasını içermelidir (örn;

ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmaları bağlamında). Güvenlilikle ilgili uygun sonuçların kullanımı, eğer böyle bir yaklaşım etkililik değerlendirmesini kolaylaştırıyorsa, dikkâte alınmalıdır (örn; klinik bir sonlanım noktasının yerine yeterli bir biyobelirteç olarak vekil (surrogate) sonlanım noktası). Herhangi bir yaklaşımda, bilimsel titizlik ve epidemiyolojik araştırmanın kabul görmüş ilkeleri, her zaman ilgili nihaî sonuç indikatörlerinin değerlendirilmesine rehberlik etmelidir. Risk minimizasyon önlemlerinin uygulanmasından önce ve sonra (yani, pre-post tasarımlar) sıklık karşılaştırmaları dikkâte alınmalıdır. Bir pre-post tasarımın mümkün olmadığı durumlarda (örn; ilk ruhsatlandırma sırasında risk minimizasyon önlemleri uygulamaya konulduğunda), müdahale sonrası elde edilen bir sonuç sıklık indikatörünün literatür taramasından elde edilen önceden tanımlanmış bir referans değer ile karşılaştırılması, geçmiş veriler, genel popülasyonda beklenen sıklık kabul edilebilir olacaktır (gözlenen vs. beklenen analizi) ve stimüle edilmiş bildirimleri, hasta bakımındaki değişiklikleri ve/veya zaman içinde risk minimizasyon önlemlerini hesaba katmalıdır. Herhangi bir özel referans grubunun seçimi gerekçelendirilmelidir.

Risk minimizasyon önlemlerinin etkinliğini ölçme yöntemleri, minimize edilen risklerle orantılı olmalıdır. Bu nedenle, spontan raporlama hızlarının (yani, belli bir zaman aralığı içinde şüpheli advers reaksiyon raporlarının sayısı) bu şekilde kullanılması, rutin risk minimizasyonu bağlamında kabul edilebilir. Tedavi edilen popülasyondaki advers olayların sıklığı tahmin edilirken spontan raporlama ancak çok özel durumlarda faydalı olabilir, örneğin ilaçla advers reaksiyonun nadir olarak ortaya çıktığı durumlarda, genel olarak popülasyonda advers olayın arka plan insidansı ihmal edilebilir düzeydedir ve tedavi ile advers olay arasında güçlü bir ilişki vardır. Tedavi edilen popülasyondaki riske ilişkin doğrudan bir önlemin mümkün olmadığı durumlarda, ürün kullanımı bağlamında raporlama hızını değerlendirmek için makul olarak geçerli verilerin elde edilebilmesi koşuluyla, spontan raporlama tedavi edilen popülasyondaki advers reaksiyon sıklığına ilişkin bir tahmin sunabilir. Ancak, şüpheli advers reaksiyonların rapor edilmesini etkileyen yanlılık (bias) sonuçların yanıltıcı olmasına neden olabilir. Örneğin, bir tıbbi ürünün ruhsatlandırma sonrası aşamasında tespit edilen bir güvenlilik sorununa cevap olarak bir risk minimizasyon önleminin uygulamaya konulması, ilgili advers reaksiyonlara ilişkin farkındalığı artırabilir ve bu da sonuçta raporlama hızının artmasına neden olabilir. Bu koşullar altında, spontan raporlamanın analizi, müdahalenin etkisiz olduğu yönünde hatalı bir sonuca yol açabilir. Zamanla azalan raporlama hızları da müdahalenin etkili olduğu konusunda hatalı sonuçlara yol açabilir.

2.5. Koordinasyon

Aynı etkin maddeyi içeren birden fazla ürün piyasada mevcut ise, Kurum tarafından koordine edilen ve denetlenen ek risk minimizasyon önlemlerinin kullanımında tutarlı bir yaklaşım olmalıdır.

Bir ürün sınıfı için koordineli bir eyleme ihtiyaç duyulduğunda, eğer uygunsa uyumlu bir yaklaşım üzerinde anlaşmaya varılmalıdır. Bu koşullar altında gelişmiş planlama, risk minimizasyon önlemlerinin (bkz. 2.4.) etkinliğinin, toplu olarak ürünler için olduğu kadar her bir bireysel ürün için de dikkâte alınabilmesini sağlamalıdır.

2.6. Risk minimizasyon önlemlerinin kalite sistemleri

Risk minimizasyon önlemlerinin geliştirilmesi ve uygulanmasında birçok uzman yer alsa da, bu önlemlerin kalitesi, doğruluğu ve bilimsel bütünlüğü ile bunları açıklayan planın nihai sorumluluğu, ruhsat sahibine ve farmakovijilans yetkilisine aittir.

Ruhsat sahibi, yeni bilgiler mevcut olduğunda RYP'yi güncellemekten sorumludur ve İFU Modül IV'de ayrıntıları verilen kalite ilkelerini uygulamalıdır. RYP güncellemelerinde yapılacak değerlendirmeyi kolaylaştırmak için yeni yapılan değişikliklerin izlenebildiği

sürümler Kuruma sunulmalıdır. Bu kayıtlar, RYP ve ilgili risk yönetim sistemleri ile risk minimizasyon önlemlerine ilişkin tüm belgeler yoklama veya denetime tâbidirler.

Ruhsat sahibi, tüm sağlık mesleği mensupları ve hastaların güncel risk minimizasyon araçlarını zamanında almasını ve dolaşımdaki araçların Kurum tarafından onaylı ürün bilgileri ile tutarlı olmasını sağlamak için risk minimizasyon araçlarının uygun versiyon kontrolünü sağlamalıdır. Bu amaçla, ruhsat sahiplerinin her türlü risk minimizasyon aracının hedef kitle tarafından alınıp alınmadığını takip etmeleri gerekmektedir. Bu kayıtlar denetim ve incelemeye konu olabilir.

Ruhsat sahibi, risk minimizasyon önlemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesine yönelik çalışmaların veya analizlerin sonuçlarının rapor edilmesine yönelik mekanizmaların belgelenmesini sağlamalıdır. Bunlar yoklamaya veya denetime tâbi olabilir.

BÖLÜM III
Sorumluluklar

3.1. Başvuru/ruhsat sahibinin sorumlulukları

- Başvuru/ruhsat sahibi, tıbbi ürünlerinin Ülkemizde ruhsat şartlarına uygunluğunu sağlamaktan sorumludur. Ürünün güvenli kullanımına ilişkin tüm koşulların veya kısıtlamaların uygulanması ruhsat sahibinin sorumluluğundadır.
- Başvuru/ruhsat sahibi, önerilen herhangi bir ilâve risk minimizasyon önleminin hedeflerini ve bunların etkinliğini değerlendirmek için gerekli indikatörleri açık olarak tanımlamalıdır.
- Başka ülkelerde onaylı olan bazı risk minimizasyon faaliyetlerinin Ülkemizde yürürlükte olan sağlık sistemlerine uyarlanması gerekeceğinden başvuru/ruhsat sahibi, risk minimizasyon planlarını mümkünse başvuru yapmadan Kurumla görüşmelidir.
- Herhangi bir ilâve risk minimizasyon müdahalesi, 2.1. ve 2.2.'de ana hatları verilen genel ilkelere uygun olarak geliştirilmeli ve RYP'de tam olarak belgelenmelidir.
- RYP'de alınan önlemler, Kurum ile mutabakata varıldıktan ve uygunluk alındıktan sonra ruhsat sahibi tarafından uygulanmalıdır.
- Başvuru/ruhsat sahibi, Kuruma ilâve risk minimizasyon önlemlerinin uygulanma durumu hakkında bilgi vermeli ve onları, ilgili mevzuatta karşılaşılan herhangi bir değişiklik, zorluk veya sorun hakkında bilgilendirmelidir.
- Araçların uygulanmasına ilişkin herhangi bir değişiklik yapılmak istenildiğinde, uygulamadan önce Kurum'dan onay alınmalıdır.
- Başvuru/ruhsat sahibi, internet tabanlı araçların uygulanmasında erişilebilirlik, tanınabilirlik, sorumluluk, mahremiyet ve veri koruması ile bağlantılı konuları özellikle dikkâte alarak, ilgili Kanun ve yönetmeliklere göre hareket etmelidir.
- Jenerik ürünlerin başvuru/ruhsat sahibi, risk minimizasyonunu referans tıbbi ürün için kullanılan araçların kapsamı, içeriği ve formatı ile uyumlu olarak geliştirmelidir.
- Sağlık sistemleri üzerindeki yükü en aza indirmek için müdahalelerin programlanması ve planlanması dikkâtli bir şekilde koordine edilmelidir.
- Ruhsat sahibi, RYP'de yer alan ve ruhsatlandırmanın koşulu olarak belirtilen risk minimizasyon önlemlerinin sonuçlarını izlemelidir.
- Başvuru/ruhsat sahibi, RYP'yi güncellerken ilâve risk minimizasyon faaliyetlerinin etkisini de değerlendirerek plana eklemelidir (bkz. İFU Modül VI 2.14).
- Başvuru/ruhsat sahibi, güvenlilik veya yarar/risk değerlendirmesi üzerinde etkisi olabilecek risk minimizasyon önlemlerinin etkinliğinin değerlendirme sonuçlarına periyodik yarar/risk değerlendirme raporu (PYRDR)'nda yer vermelidir (bkz. İFU Modül III.2.5.16. 5. ve İFU Modül III 3.4.5.).

- Başvuru/ruhsat sahibi, ilgili düzenleyici değerlendirme ve aksiyonlar için Kurum ile zamanında iletişim sağlamalıdır (ayrıca bkz. İFU Modül III ve VI).
- Risk minimizasyon önlemleri kapsamında yürütülecek faaliyetler sırasında kişisel verilerin gizliliği hakkındaki kanun ve yönetmeliklere uygun hareket edilmelidir.

3.2. Sağlık mesleği mensupları ve hastalar

Sağlık mesleği mensupları ve hastaların farmakovijilans mevzuatının uygulanmasına ilişkin herhangi bir yasal yükümlülüğü bulunmamaktadır. Bununla birlikte, yarar/risk dengesini optimize etmek için sağlık mesleği mensupları ve hastaların işbirliği, eğitim programlarının ve/veya kontrollü erişim programlarının başarısı için çok önemlidir.

3.3. Risk minimizasyon önlemlerinin etkinliğinin RYP/PYRDR üzerindeki etkisi

PYRDR ve RYP güncellemeleri, önemli riskleri azaltmak için uygulanan belirli risk minimizasyon önlemlerinin sonuçlarının özet bir değerlendirmesini içermelidir. RYP'de, bunun risk minimizasyonunu ve/veya farmakovijilans planlamasını nasıl etkilediği üzerinde odaklanılmalıdır. PYRDR'de, uygulanan önlemlerin ürünün güvenlilik profilini ve/veya yarar/risk dengesini nasıl etkilediğinin değerlendirmesi de olmalıdır. Genel olarak, odak, raporlama döneminde veya Ülkemizdeki en son risk minimizasyon önlemlerinin uygulanmasından bu yana ortaya çıkan bilgiler üzerinde olmalıdır. Kuruma bir PYRDR ve bir RYP güncellemesinin paralel olarak sunulması durumunda, ortak bir içerik modülünün kullanılması düşünülmelidir (bkz. İFU Modülleri III ve VI). Değerlendirme için 2.4.'deki rehberlik geçerlidir.

Risk minimizasyon önlemlerinin etkinliğine ilişkin değerlendirmelerin sonuçları her zaman RYP'ye dâhil edilmelidir. Ruhsat sahibi, bu kritik değerlendirmenin bir parçası olarak, risk minimizasyon önlemlerinin başarısına veya zayıflığına katkıda bulunan faktörler hakkında gözlemler yapmalıdır. Bu kritik analiz, ilgili olduğu durumlarda, Ülkemiz dışındaki deneyimlere referans içerebilir.

Risk minimizasyon önlemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi, bunların riski en aza indirmede başarılı olup olmadığına odaklanmalıdır. Bu, 2.3.'de açıklandığı gibi süreç ve sonuç indikatörlerinin bir kombinasyonu kullanılarak analiz edilmelidir. Ruhsat başvurusu sırasında uygulanan ve daha sonra ruhsatlandırma sonrası aşamada uygulanan risk minimizasyonu arasında ayrım yapmak uygun olabilir.

Bir risk minimizasyon önleminin etkinliğine ilişkin bir değerlendirmenin sonucunu sunarken, aşağıdaki hususlar dikkâte alınmalıdır:

1. Değerlendirme,
    a. Uygulanan risk minimizasyon önlemlerini kısaca tanımlayarak,
    b. Hedefleri belirleyerek ve
    c. Seçilen süreç ve sonuç indikatörlerinin ana hatlarını vererek yapılmalıdır.

2. Değerlendirme, şiddeti ve önlenebilirliği dâhil olmak üzere advers reaksiyonların doğasına ilişkin ilgili analizleri içermelidir. Uygun olduğu durumlarda, risk minimizasyon önleminin klinik uygulamasını etkileyebilecek lojistik faktörler de dâhil edilmelidir.

3. Değerlendirme, orijinal plandan herhangi bir sapma da dâhil olmak üzere, rutin klinik uygulamada risk minimizasyon önlemlerinin uygulanmasının bir incelemesini içermelidir. Böyle bir değerlendirme, ilaç kullanım çalışmalarının sonuçlarını içerebilir.

4. Risk minimizasyon önlemlerinin hedeflerine ulaşması değerlendirilirken sonuç indikatörleri son nokta olmalıdır.

Risk yönetimini geliştirmeye yönelik değişiklik önerileri, PYRDR'nin bölgesel ekinde sunulmalıdır (bkz. İFU Modül III). RYP, risk minimizasyon önlemlerinin etkinliği hakkında ortaya çıkan bilgileri dikkâte alacak şekilde güncellenmelidir.

RYP güncellemelerinin sıklığı, ürünün riskleriyle orantılı olmalıdır. Genel olarak, RYP güncellemelerinin odak noktası, risk minimizasyon önlemleri ve uygulanabilir olduğunda bu önlemlerin uygulanmasına ilişkin güncellemeleri sağlama olmalıdır. Özet RYP'de sonuç olarak bir değişiklik varsa, bu da kapak mektubunda vurgulanmalıdır. Ürün bilgilerindeki değişiklikler, bağımsız bir RYP güncellemesi yoluyla önerilmemeli, bunun yerine bir varyasyon başvurusu yapılmalıdır. Bir PYRDR ayrıca doğrudan ürün bilgilerinin güncellenmesiyle de sonuçlanabilir (eğer belirli bir jenerik ürün için ruhsat sahibi tarafından PYRDR'ler sunuluyorsa).

3.4. Şeffaflık

Kurum, risk minimizasyon önlemlerine ilişkin bilgilerin şeffaflığını sağlamak için resmi internet sitesinde söz konusu önlemleri ilân eder.

Ek 1. Anket metodolojisinin temel unsurları

Anketler, büyük bir popülasyonun katılımcılarından oluşan bir örneklemden doğrudan birincil verileri sistematik olarak toplama yöntemleridir. Bunlar, daha büyük popülasyonu karakterize etmek için yürütülür ve enine kesitli (yalnızca bir defalık) veya longitüdinal (zaman içinde tekrarlanan) olabilir.

Risk minimizasyon önlemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi bağlamında, bir tıbbi ürünün güvenliliği ve risk yönetimi ile ilgili olarak belirli bir hedef popülasyonda eğitim müdahalelerinden kaynaklanan anlayış, bilgi ve davranışı değerlendirmek için anket yapılabilir.

Anketler genellikle sağlık mesleği mensupları ve hastalardan kendileri tarafından bildirilen verileri toplayıp analiz ettiğinden, davranışın değerlendirilmesi için en uygun yaklaşım olmayabilir. Ayrıca, katılımın ilgili sağlık mesleği mensupları ve/veya daha motive veya eğitimli bireyler arasında daha olası olduğu göz önüne alındığında, bir ankete katılım kendi başına davranış değişiklikleri getirebilir veya hedef kullanıcıları temsil etmeyebilir.

Asgari olarak, potansiyel yanlılığı en aza indirmek ve sonuçların hedeflenen popülasyona genellenebilirliğini optimize etmek amacıyla bir anketin tasarımında ve uygulanmasında aşağıdaki unsurlar dikkâte alınmalıdır:

1. Örnekleme prosedürleri ve ankete alım stratejisi,
2. Veri toplama araçlarının tasarımı ve yönetimi,
3. Analitik yaklaşımlar,
4. Çalışmanın etiği, mahremiyeti ve fizibilitesi.

Ek 1.1. Örnekleme prosedürleri ve ankete alım stratejisi

Herhangi bir ankette, örnekleme çerçevesi ve katılımcıların ankete alınması, bir veya daha fazla açıdan hedeflenen popülasyona benzemeyen veya onu temsil etmeyen bir çalışma popülasyonuna yol açan seçim yanlılığına neden olabilir. Ayrıca, bir yanlılığın sadece örneklem çerçevesi, örneklem büyüklüğü ve cevap oranı artırılarak ortadan kaldırılamayacağı da göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışma popülasyonunun yaşı, cinsiyeti, coğrafi dağılımı ve ek özellikleri dikkâte alınarak optimal örnekleme çerçevesi seçilerek yanlılık en aza indirilebilir. Yanlılık ayrıca, örneğin ana popülasyon özelliklerine göre (örneğin, küçük ama önemli bir alt grubu aşırı örnekleyerek) sonuçların katmanlaştırılmasına izin verecek uygun çeşitliliği içerdiğinden emin olarak en aza indirilebilir. Örnekleme çerçevesinde dikkate alınması gereken temel unsurlar arasında yaş, cinsiyet, coğrafi dağılım ve çalışma popülasyonunun ek özellikleri yer almaktadır. Örneğin, bir doktor anketinde, çalışma örneklemini rastgele seçme stratejisi, genel bir rastgele örneklemin yeterli olup olmayacağını veya örneğin uzmanlık, uygulama türü gibi temel özelliklere göre katmanlara ayrılması gerekip gerekmediğini dikkâte almalıdır (örneğin, birinci basamak, şehir hastanesi, üniversite hastanesi). Bir hasta anketinde, gelir ve eğitim, tıbbi durumlar, kronik ve akut kullanım dikkate alınmalıdır.

Hedef kitlenin genel temsiliyetine ek olarak, bir anketin alım stratejisi, potansiyel alım kaynaklarının dikkâtli bir şekilde değerlendirilmesini sağlamalıdır. Sağlık çalışanlarının ankete alınması için sponsor listeleri, internet panelleri ve uzmanlık dernekleri uygulanabilir yaklaşımları temsil edebilir. Ancak, hedeflenen hekim popülasyonu için temsil edilebilirliklerinin her çalışma için dikkatlice gözden geçirilmesi gerekir. Hasta alımı için ilgili klinik ortam ve mevcut internet panelleri dikkâte alınmalıdır. Doğru ve eksiksiz veri toplama şansını hesaba katarak ankete alım stratejisi tasarlanmalıdır. Örneklemin temsil edilebilirliği üzerindeki potansiyel etkileri değerlendirmek için cevap vermeyenlerin oranını ve özelliklerini belgelemek için çaba gösterilmelidir.

Ek 1.2. Veri toplama araçlarının tasarımı ve yönetimi

Bir anketteki veri toplama yaklaşımları, yüz yüze görüşme, test etme ve rutin klinik uygulamalar için biyolojik numunelerin ölçülmesi veya toplanmasından telefon görüşmesi, internet tabanlı veya kağıt tabanlı anketlere kadar değişebilir. Ses bilgisayar destekli kendi kendine görüşme (audio computer-assisted self-interviewing; A-CASI;), etkileşimli ses cevap sistemleri (interactive voice response systems; IVRS;) veya karma mod yaklaşımları da uygun olabilir. En uygun veri toplama yaklaşımının seçimi, hedef popülasyon özelliklerine, hastalığa ve tedavi özelliklerine ve toplanacak veri türüne bağlı olacaktır.

Her veri toplama yaklaşımı, bir veya daha fazla spesifik enstrümanın özel tasarımını gerektirecektir. Bununla birlikte, tüm enstrümanlar için geçerli olabilecek genel tasarım hususları aşağıdakileri içerir:

- Katılımcıya vereceği yük (örn; anketin uzunluğu veya alacağı zaman, bilişsel yük, katılımcıya duyarlı olması),
- Soruların net olup olmaması ve sırası (örn; açık bir dilin kullanılması, varsayımların en aza indirilmesi, en önemli sorulardan başlanması ve hassas soruların sonraya bırakılması),
- Cevapların eksiksiz olması (örn; soruları tek bir açık cevaba götürmek için yapılandırılması, "bilinmiyor" veya "bilmiyorum" gibi seçeneklere izin verilmesi),
- Veri toplama enstrümanının düzeni (örn; anket sorularının düzgün bir akış göstermesi, teknoloji destekli olması; kalıplardan kaçınılması, cevap verilmesini sağlamak için hatırlatıcılar ve görsel görüntüler kullanılması),
- Enstrümanın test edilmesi ve revizyonu (örn; testten önce bire bir görüşmeler, araştırma soruları, görüşme kılavuzu veya eğitimli görüşmeci ve "sesli düşünme" süreci gibi bilişsel ön testlerin kullanılması),
- Cevap oranını iyileştirmeye yönelik teşvikler (örn; toplanan verilerin anket katılımcılarına geri bildirimi).

Ek 1.3. Analitik yaklaşımlar

Bir anketin temel analitik unsurları şunları içermelidir:

- Tanımlayıcı istatistikler, örneğin:
  - Bilgi ölçen sorulara doğru cevap veren katılımcıların yüzdesi,
  - Seçilen değişkene göre tabakalaşma,
  - Cevap verilmemesine veya eksik cevap verilmesine ilişkin veriler.
- Cevap verenler ve vermeyenlerin özelliklerinin karşılaştırılması (veri mevcutsa),
- Cevap verenlerin ve genel hedef kitle özelliklerinin karşılaştırılması.

Anket sonuçları ağırlıklandırılırken aşağıdaki kilit noktalar dikkate alınmalıdır:

- Seçim olasılıklarındaki farklılıklar (örn; belirli alt gruplar aşırı örneklenmişse),
- Cevap oranlarındaki farklılıklar,
- Dış nüfusa göre tabakalandırma sonrası ağırlıklandırma,
- Kümelenme.

Doktor anketinin tabakalandırılmış analiz örnekleri aşağıdakileri içerir:

- Doktorun uzmanlığı,
- Coğrafi konum,
- Herhangi bir eğitim materyalinin teslim alınması,
- Reçeteleme hacmi.

Ek 1.4. Etik, mahremiyet ve genel çalışma fizibilitesi

Ülkemizde yürürlükte olan etik, veri gizliliği ve mahremiyet ile ilgili Kanun, Yönetmelik ve kılavuzlara uygun hareket edilmesi gerekmektedir.

Bir çalışmanın genel fizibilite değerlendirmesi, bir anketin başarılı bir şekilde uygulanmasında önemli bir adımdır. Klinik tabanlı veri toplama için, böyle bir değerlendirmenin temel unsurları şunları içerir:

- Çalışma popülasyonunun (hastalar veya sağlık mesleği mensupları) yeri ve özellikleri hakkında bilgi toplamak,
- Makul çalışma örneklem büyüklüğünü, örneklem büyüklüğünü elde etmek için gereken sahaların sayısını ve veri toplama süresinin yaklaşık uzunluğunu tahmin etmek (örn; tahmini hasta hacmine, hastaya yapılan vizitlerin sıklığına ve beklenen hasta cevap oranına dayalı olarak),
- Saha kaynaklarını ve çalışmaya olan ilgiyi değerlendirmek.

Fizibilite değerlendirmesinin temel unsurları, diğer çalışma tasarımları (örn; internet tabanlı ankete alım ve veri toplama) ve doktor değerlendirmeleri için farklı olabilir.

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
1	15.11.2022	Format güncellendi