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

İYİ FARMAKOVİJİLANS UYGULAMALARI (İFU) KILAVUZU MODÜL X- PAZARLAMA ÖNCESİ YARAR/RİSK DEĞERLENDİRMESİ

FVK-KLVZ-10

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	20.06.2022
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
1.2. Amaç 2
1.3. Gösterilen yararlar ve belirsizlikler 2
1.4. Gösterilen riskler ve belirsizlikler 3
1.5 Yarar/risk dengesi.....4

Yarar/risk değerlendirme şablonu 7

BÖLÜM I
Giriş ve Kapsam

1.1. Giriş

Tıbbi ihtiyacı yararlar ve kabul edilebilir riskler açısından belirlemek için hastalığın arka planını ve tedavilerini (örn; yaşamı tehdit eden versus (vs.) spesifik tedavi ile veya tedavi olmaksızın kendiliğinden düzelen bir hastalık, farklı tedavilerin mevcudiyeti) kısaca özetleyin. Endikasyon, farklı yarar/risk kategorilerine sahip farklı durumları (birden fazla endikasyon, popülasyon veya dozaj) içeriyorsa bu durum karmaşıklık yaratabilir.

- Sorunu kısaca belirtin. Talep edilen terapötik endikasyonun açıkça belirtildiğinden emin olun. Diğer tedavi yöntemleri, bunların amaçları veya amaçlanan sonuçları da dâhil olmak üzere bu yarar/risk değerlendirmesiyle ilgili terapötik alternatifleri belirtin (Yeni tedavi, mevcut tedavi seçenekleri ve standart tedaviye göre değerlendirilir).
- Tedavilerin amaçlarını genel terimlerle tartışın ve kabul edilebilirlik sınırlarını, yani bir ilacın yerine getirmesi gereken değerlendirme ölçütlerini belirlemeye çalışın.

1.2. Amaç

Bu kılavuzun amacı, yarar/risk değerlendirmesini yönlendiren temel gözlemleri ve belirsizlikleri belirlemektir. Özellikle çeşitli testlerin ve araştırmaların yöntemleri ve sonuçlarıyla ilgili olarak, başka yerlerde zaten açıklanan teknik ayrıntıların gereksiz tekrarından kaçınmak önemlidir. Burada sadece kilit bulgular kısaca tanımlanmalı, ancak kapsamlı bir açıklama yapılmamalıdır.

- İlk olarak, yarar/risk değerlendirmesi için kilit olarak kabul edilen **ana kanıtların ve belirsizliklerin tespit edilmesi** tavsiye edilir. Bu doğrultuda bir yarar ve risk kriterleri listesi sunulmaktadır. Liste kapsamlıdır ve dâhil edilmesi gerekenler duruma göre değerlendirilmelidir.
- İkinci olarak, önemli yararlar ve riskler spesifik terapötik bağlamda birbirleriyle karşılaştırılır ve yarar/risk dengesi hakkında, mümkün olduğu kadar, ilkeler, veriler ve sonuçlar arasındaki ilişkiler ve çözülmemiş konular açıklanarak bir sonuca varılır.

Sonuçları desteklemek için kullanılan kanıtlar hakkında tarafsız ve açık olunmalı, sonuçlarla açıkça belirtilen ilişki olmaksızın, kalite konularının, klinik dışı konuların, klinik etkililik ve güvenlilik sonuçlarının tekrarından ve ayrı ayrı sayılmasından kaçınılmalıdır. Bunun yerine, yararların ve risklerin değerlendirilmesi üzerindeki etkileri açısından önemli bulguların ve belirsizliklerin tanımına yer verilmelidir.

1.3. Gösterilen yararlar ve belirsizlikler

Bu bölümün amacı yararları belirlemek ve bunları eleştirel olarak tartışmaktır. **Yalnızca yarar/risk dengesi üzerinde etkisi olan önemli sonuçlar ve konular açıklanmalıdır.** Ayrıca, **çözülmemiş sorunlar veya belirsizlikler tespit edilmeli** ve bunların denge değerlendirmesi üzerindeki etkileri açıkça belirtilmelidir.

Birincil gereklilik, etkililiğin ikna edici bir şekilde kanıtlanmış olmasıdır. Yararlar genellikle bir birey veya toplum için olumlu sonuçlar ve bu sonuçlara ulaşma olasılığı olarak tanımlanır. Bu bölüm için aşağıdaki noktalardan herhangi birini açıklayın (Bu, açıklanacak zorunlu noktaların bir listesi değildir. Her bir noktanın tartışılıp tartışılmaması gerektiği, duruma göre değerlendirilmelidir).

Ana araştırmalar için,

- Karşılaştırma ürününe (Klinik araştırmada referans olarak kullanılan ürün veya plasebo) kıyasla temel yararları, örneğin birincil sonlanım noktalarını ve temel ikincil sonlanım noktaları açısından tanımlayın. Etkinin büyüklüğünü ve istatistiksel kanıtları (güven aralıkları ve p-değerleri) tartışın. Yararları ilgili alt gruplarda (örn;

yaş, cinsiyet, etnik köken, organ fonksiyonu, hastalık şiddeti ve genetik polimorfizm) tanımlamayı düşünün

Diğer yararlar için, eğer bunlar yarar/risk değerlendirmesinde kilit öneme sahipse, aşağıdakileri göz önünde bulundurun:

- Pivotal olmayan araştırmalarda ve uzatmalarında gözlemlenen yararları açıklayın.
- Diğer mevcut yarar sonuç ölçütlerini tanımlayın (hasta tarafından bildirilen sonuçlar, hastanın tercihi vb. dâhil).
- Klinik araştırmalarda gözlemlenen hasta uyumunu tanımlayın.
- Yeni tedavinin yarar potansiyelini tanımlayın. (örn; farmasötik sınıfı için bilinen herhangi bir yarara dayalı olarak)

Sonuçları eleştirel bir şekilde gözden geçirin. Etkililiğin (efficacy) bilimsel değerlendirmesinin en önemli bulgularını özetleyin. Burada amaç, kanıtların gücünü ve belirsizlikleri tanımlamaktır. Aşağıdakilerden herhangi birini göz önünde bulundurun:

- Doz, karşılaştırma ürünü ve sonlanım noktalarının seçimini tartışın (uygunsa yerini tutucular (surrogates) dâhil).
- Önemli metodolojik kusurları veya eksiklikleri tanımlayın. Kılavuzlara veya bilimsel literatüre başvurun ve varsa kılavuzlardan veya bilimsel tavsiyelerden sapmaların nasıl gerekçelendirildiğini açıklayın.
- Metodolojik eksikliklerin tahmini yarar üzerindeki etkisini tanımlayın, örn; çokluk (multiplicity) , keşif teknikleri, post hoc analizler vb. konuları dikkâte alın.
- Ölçümler ve ölçeklerin validasyonu yapıldı mı? Çözülemeyen konular nelerdir? Daha ileri çalışmalara ihtiyaç var mı?
- Negatif çalışmaları ve fark göstermeyen çalışmaları tanımlayın.
- Destekleyici bilimsel literatürün kalitesini açıklayın.
- Tahmini yararlar üzerinde etkisi olabilecek diğer konuları açıklayın.
- Sonuçlar farklı faktörler arasında tutarlı mı? pivotal araştırmalar ve destekleyici çalışmalar, sunulan tüm çalışmalar ve literatür, farklı popülasyonlar, merkezler, dozlar, vb.?

1.4. Gösterilen riskler ve belirsizlikler

Bu bölümün amacı, önemli negatif olayların meydana gelme olasılığının yüksek düzeyde bir özetini vermektir. Yalnızca yarar/risk dengesinin parçası olan risklere ve barındırılan isklere atıfta bulunulmalıdır. Farklı olayların önemi düşünüldüğünde, advers olayın yoğunluğuna (örneğin şiddeti), olayın zamanına (başlangıç, süre) ve olasılığın geçerli olduğu zaman dilimine atıfta bulunmak faydalı olabilir. Bu, başka bir yerde açıklanan güvenlilik profilinin ayrıntılı bir açıklaması olmamalıdır.

Ayrıca, çözülmemiş sorunlar veya potansiyel risklere ilişkin belirsizlikler tanımlanmalıdır.

- Klinik veriler tarafından yeterince ele alınmamış **en önemli klinik dışı güvenlilik bulguları**nı sunun. Varsa, örneğin toksisite (tekrarlanan doz toksisitesi, üreme/gelişimsel toksisite, nefrotoksisite, hepatotoksisite, genotoksisite, karsinojenisite vb. dâhil), genel farmakoloji (QT aralığı uzaması dâhil kardiyovasküler; sinir sistemi vb.) ve ilaç etkileşimleri açısından temel bulgulara bakın. Bulguların insanlarda kullanımla ilişkisi tartışılmalıdır.
- **Klinik bulgular**la ilgili olarak, raporun klinik güvenlilik bölümünde açıklanan **en önemli toksisite** ve diğer risklere bakın, yani en önemli advers ilaç reaksiyonlarının

(veya olaylarının) neler olduğunu özetleyin. Bu risklerin, risk profiline ne ölçüde katkıda bulunduğunu belirtin.

- Durum bazında, örneğin aşağıdaki güvenlilik hususlarının etkisini tartışmayı düşünün:
  - Advers etkilerin genel insidansı.
  - En ciddi/önemli tanımlanmış riskler.
  - Durasyon ve gözlemlenen reaksiyonların tersine çevrilebilir olup olmadığı.
  - Olası mekanizmalar (toksisite ve genel farmakoloji hakkında klinik öncesi veriler).
  - Bilinen ve potansiyel etkileşimler.
  - Veri setinin sınırlamaları (örn; eksik veriler, olası risk faktörleri, araştırılmamış ancak potansiyel olarak olumsuz etkilere duyarlı hasta alt grupları). İlacın güvenliliğini tahmin etmede bu tür sınırlamaların etkisini tartışın.
  - Gerçekleştirilen/devam eden güvenlilik çalışmalarının süresi ve uzun dönem çalışmalardan elde edilen sonuçlara duyulan ihtiyacın değerlendirilmesi. Güvenlilik profilinin, amaçlanan kullanımla tutarlı olarak uygun bir süre boyunca nicelleştirilip nicelleştirilmediğini ve tanımlanıp tanımlanmadığını tartışın.
  - Sınıf etkilerini tartışın.
    - Risk vs. standart tedavi
    - Risk vs. aynı farmakolojik sınıftan karşılaştırma ilaçları
  - Ruhsat dışı kullanım potansiyelini ve bu kullanımla ilişkili riskleri tartışın.
- Tanımlanmış ve potansiyel farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimleri, aşırı doz potansiyeli, kötüye kullanım ve yanlış kullanım potansiyeli, bulaşıcı ajanların bulaşma potansiyeli, yasa dışı amaçlarla kötüye kullanım potansiyeli, ruhsat dışı kullanım potansiyeli, vb. unsurların yarar/risk dengesini önemli ölçüde etkilemesi koşuluyla tartışmayı düşünün.

1.5. Yarar/risk dengesi

Bu bölümün amacı, alternatif tedavileri veya müdahaleleri (mümkün ve ilgili olduğunda) perspektife koyarak yukarıda açıklanan yararları ve riskleri karşılaştırmak ve belirtilen hedef popülasyon(lar)da yarar/risk dengesinin pozitif olup olmadığı konusunda sonuca varmaktır.

Dengenin değerlendirilmesinde, gözlemlenen yararlar ve zararlar ile belirsizlikler ve riskler dikkâte alınmalıdır.

Ruhsatlandırma kararları alınırken yapılan değerlendirme sırasında, ilgili tıbbi ürünün kalitesi, güvenliliği ve etkililiğine ilişkin nesnel bilimsel kriterler temelinde alınmalı, maliyet-etkinlik gibi ekonomik hususlar dışlanmalıdır.

Yarar/risk dengesinin değerlendirilmesi, ürünün normal kullanım koşulları altında etkililiğini ve güvenliliğini belirlemek için tasarlanmış ve genellikle ideal koşullar altında gerçekleştirilen mevcut test ve araştırmalara dayanmalıdır.

Yarar/risk dengesinin değerlendirilmesinde dikkâte alınan farklı paydaşların bakış açıları, özellikle hastaların ve tedavi eden hekimlerin bakış açıları hakkında açık olmak önemlidir.
Yarar ve risk dengesinin değerlendirilmesi için tavsiye edilecek standart nicel yöntemler yoktur. Genel olarak, dengenin değerlendirilmesi, her biri farklı öneme sahip birkaç farklı olaydan oluşan ve değişken kesinlikte tahmin edilen, yarar ve zararları olabildiğince tarafsız olarak dengelemeye dayanır.

Dengenin tahmini genellikle kesin değildir ve genellikle geniş tahminler kullanılır. Yararlar risklerden açıkça çok daha büyük olduğunda (veya tam tersi) bu genellikle bir sorun değildir. Yararlar ve riskler aynı olay (örneğin ölümler) açısından ifade edilirse, denge de kolaylıkla niceliksel olarak ifade edilebilir. Benzer şekilde, farklı tedaviler yalnızca bir olay türü (örn; bir etkinin büyüklüğü veya bir advers olayın sıklığı) açısından farklılık gösteriyorsa, diğer tedavilerle karşılaştırıldığında denge kolayca ölçülebilir.

Bununla birlikte, fark daha az belirgin olduğunda ve yararlar ve riskler farklı olay türlerinden oluşuyorsa, katkıda bulunan tüm faktörleri mümkün olduğunca kesin bir şekilde belirlemek ve tahmin etmek ve çeşitli faktörlere verilen önemi mümkün olduğunca fazla ayrıntıyla tanımlamak önemlidir. Ayrıca, herhangi bir önemli kestirimin sonuçlar üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi de önemlidir.

Ruhsatlandırma için farklı düzenleyici seçeneklerini (standart pazarlama izni, şartlı pazarlama izni, istisnai durumlarda ruhsatlandırma) dikkâte almak da önemlidir. Varsa, bu farklı düzenleyici seçenekler için uygunluğu ve gereksinimleri tartışın.

<u>Genel olarak, aşağıdakileri açıklamak önemli olacaktır (ayrıntı düzeyi, duruma göre değerlendirilmelidir):</u>

- Yarar-risk dengesini karakterize etmek için mevcut kanıt miktarı. Karşılaştırmalı verilerin mevcudiyeti, karşılaştırmalı analizlerin sınırlamaları ve potansiyel tuzakları.
- Temel yararların ve risklerin büyüklüğünü farklı paydaşların, özellikle de hastaların ve tedavi eden doktorların bakış açılarından yorumlayın.
- Spesifik bir bağlamda algılanan klinik yarar derecesine karşılık gelen risklerin kabul edilebilirlik düzeyini tartışın.
- Mümkün olan her yerde ilgili yararları risklerle karşılaştırılabilir bir şekilde belirtin (örn; tedavi sonucu kurtarılan olası hayatlar vs. advers reaksiyon sonucu kaybedilen olası hayatlar)
- Yarar/risk dengesinin farklı faktörler, örneğin farklı hasta veya hastalık özellikleri arasında nasıl değişebileceğini tanımlayın. Genel risk veya yarar ifadesinin eleştirel olmayan bir şekilde kullanılmasına karşı ihtiyatlı olun.
- Yarar/risk dengesi değerlendirmesinin farklı varsayımlara duyarlılığını tartışın. Örneğin, varsayımlar ihlal edilirse "en kötü durum senaryosunu" tanımlayın.
- Aşağıdaki potansiyel noktalar uygun şekilde dikkâte alınmalıdır. Bu, açıklanması gereken zorunlu noktaların bir listesi değildir. Her bir noktayı tartışmak ya da tartışmamak, duruma göre değerlendirilmelidir.
    - Önerilen tedavi mevcut seçeneklere kıyasla daha az etkili olduğunda, etkililik kaybının etkisini tartışın.
    - Denge negatif olarak değerlendirilirse, ilacın iddia edilen endikasyonda kullanılması halinde neden olabileceği zararı (örneğin, etkisizlik, toksisite açısından) tanımlayın (bkz. aşağıda açıklandığı gibi duyarlılık analizlerinin önemi).
    - Yarar/risk dengesinin zaman içinde nasıl gelişmesinin beklendiğini açıklayın (örneğin, geç yan etkiler ortaya çıktığında veya uzun dönemde etkililik azaldığında).
    - Bekleyen sorunları, bu sorunlara cevap olmak üzere şirket tarafından sunulması gereken ek raporları tanımlayın.
    - Farmakovijilans planının ve (varsa) risk minimizasyon planının değerlendirilmesine atıfta bulunun. Sağlık mesleği mensuplarına, hastalara

veya halka önemli bilgilerin duyurulması için yapılacak işlemleri tanımlayın. Ürün bulunabilirliği veya kullanımına ilişkin kısıtlamaları açıklayın.
    - Daha ileri çalışmalara duyulan ihtiyacı tanımlayın (örneğin, ileri optimizasyon çalışmaları ile yarar/risk dengesini iyileştirmek için yapılacak çalışmalara duyulan ihtiyaç, yoğun ek takip önlemleri veya özel yükümlülüklere duyulan ihtiyaç ve herhangi bir pediyatrik gelişim planı dâhil olmak üzere daha fazla geliştirme ihtiyacı) .
    - Yarar-risk değerlendirmesine bilimsel uzmanların, hastaların, tüketicilerin ve diğer paydaşların katılımını tanımlayın.
- İddia edilen her endikasyon için yarar/risk dengesinin pozitif olup olmadığına dair net bir sonuç verin.

YARAR/RİSK DEĞERLENDİRMESİ ŞABLONU

<İlacın adı>

<Etkin maddesi>

Başvuru sahibi: <xxx>

İlacın adı	
Etkin maddenin INN adı	
Başvuru sahibi	
Başvurulan endikasyon	
Farmakoterapötik grup (ATC kodu)	

1. Terapötik Bağlam

1.1. Hastalık veya durum

- Başvuru sahibinin talep ettiği endikasyonu belirtin. Uygunsa, üzerinde çalışma yapılan hastalık veya durumun yarar/risk değerlendirmesi için önemli olan kilit yönlerini (varsa) kısaca tanımlayın (örn; tanımlar).
- Tedavinin amaçlarını (örn; hayatta kalma süresini uzatmak) ve kilit etkililik (efficacy) sonlanım noktalarını tanımlayın.

1.2. Mevcut tedaviler ve karşılanmamış tıbbi ihtiyaç

- Mevcut ana tedavi seçeneklerini ve varsa karşılanmayan tıbbi ihtiyacı (örn; hastalığın şiddeti, yaşamı tehdit edip etmemesi, etkilenen nüfus) kısaca özetleyin.

1.3. Ana klinik çalışmalar

- Ana araştırmaların ve seçilen popülasyon(lar)ın tasarımını kısaca tanımlayın.

Yorumlar

- Durumun hedef kitle ve ilaç için en ilgili olan ve bu nedenle çalışmalarda değerlendirilmek üzere ilgili kilit etkiler olarak kabul edilebilecek yönlerini tanımlayın. (Örn; hayatta kalma süresini uzatması amaçlanan bir ürün için mortaliteyi tanımlayın.)
- Karşılanmayan tıbbi ihtiyaç, mümkün olduğunca doğru epidemiyolojik terimlerle (örn; insidans, mortalite) tanımlanmalıdır. Durumun toplumsal veya halk sağlığı üzerindeki etkileri (örn; bulaşıcı hastalığın yeterli kontrolünün ve önleme tedbirlerinin yeterli olmayışının etkisi) de ilgili olduğunda ele alınmalıdır.
- Ana klinik araştırmalar, randomizasyon, körleme, kontrol, dozlama ve çalışma büyüklüğüne göre tanımlanmalıdır.
- Bu temel hususları sadece kısaca tanımlayın.

Varsayımsal örnek [Nihai rapordan silinmesi gerekmektedir]

1. Terapötik bağlam

1.1. Hastalık veya durum

Başvuru sahibi tarafından talepte bulunulan hedef endikasyon, nüksetmiş/dirençli multipl miyelomlu (MM) yetişkin hastaların tedavisi içindir. Nüks ve refrakter tanımları Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu'nun (IMWG) tanımlarıdır.

Yeni tedavilerin amacı, toksisiteyi en aza indirirken progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı uzatmak veya semptomları iyileştirmektir.

1.2. Mevcut tedaviler ve karşılanmamış tıbbi ihtiyaç

Relaps/refrakter MM tedavisi için, geleneksel doz kemoterapi ve kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi, biyofosfonatlar dâhil destekleyici bakımın yanı sıra mevcut bakım standardı olmaya devam etmektedir (Palumbo, 2008b). Mevcut tedavi ve yönetimindeki ilerlemeye rağmen, MM tedavi edilemez durumdadır. Konvansiyonel ajanlarla tedavi sonrası hastalığı nüks eden/direnç gösteren hastaların tedavi seçenekleri sınırlıdır ve ortalama yaşam süresi yaklaşık 9 aydır (Kumar, 2012).

1.3. Ana klinik çalışmalar

Sunulan etkililiğin ana kanıtı, lenalidomid ve bortezomib de dâhil olmak üzere daha önceden en az iki tedavi rejimi almış ve son tedaviden sonra hastalığın progresyon gösterdiği yetişkin relaps/refrakter MM hastalarında pomalidomid + düşük doz deksametazon (n=302)'a karşı yüksek doz deksametazon (n=153)'un kıyaslandığı tek, faz III, çok merkezli, randomize, açık-etiketli çalışmadan elde edilen etkililik verileri

Varsayımsal örnek – Biyobenzer[nihai rapordan silinmesi gerekmektedir]

1. Terapötik Bağlam

1.1 Hastalık veya durum

[X], referans ürün olarak Remicade kullanılarak biyobenzer bir infliximab olarak geliştirilmiştir ve referans ürünle aynı endikasyonlarda kullanılması amaçlanmıştır.

1.2 Ana çalışmalar

Kalite karşılaştırılabilirlik çalışması, infliximabın ilgili tüm yapısal, fizikokimyasal ve biyolojik özelliklerini kapsayan kapsamlı ve son teknoloji ürünü karakterizasyonu içeriyordu. Klinik olmayan program, bir dizi in-vitro çalışmayı, bir in-vivo etkililik çalışmasını, sıçanlarda tek ve tekrarlanan doz farmakokinetik çalışmalarını ve bir Tg197 fare artrit modelini içeriyordu.

Klinik gelişme, sağlıklı gönüllülerde üç infliximab formülasyonunu (X, Avrupa Birliği (AB) kaynaklı Remicade ve Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı Remicade) karşılaştıran bir tek doz PK çalışmasından ve metotreksat tedavisine rağmen orta ilâ şiddetli romatoid artriti olan hastalarda (N=450) bir ana klinik çalışmadan oluşmuştur. Ana çalışma, AB Remicade ile karşılaştırıldığında X'in etkililiğini, güvenliliğini, farmakokinetiğini ve immünojenisitesini değerlendirmek için randomize, çift kör, paralel gruplu, çok merkezli bir klinik çalışmaydı.

2. Olumlu etkiler

- Önemli olumlu etkileri (yani, birincil sonlanım noktası ve ikincil sonlanım noktaları) belirtin ve bunları kısaca tanımlayın (örneğin, nokta tahminleri, güven aralıkları).

- Önemli alt gruplarda (örn; yaş, cinsiyet, etnik köken, organ işlevi, hastalık şiddeti veya genetik polimorfizm) kilit etkileri tanımlamayı düşünün.
- Çalışmalar ve önceki bilgiler arasındaki bulguların tutarlılığını (tutarlı değilse, bu bölüm 1.3'te bir belirsizlik olarak belirtilmelidir) ve verilerin sağlamlığını da açıklamayı düşünün.

Yorumlar

- Açık ve anlaşılır olun. Örn; X tedavisi için Y tedavisine kıyasla medyan genel sağkalımda 6.8 aylık bir fark gözlendi, HR=0.8 (%95 CI: 0.6, 0.9; logrank P=.001).
- Yorum yapmaktan ve yargıda bulunmaktan kaçının (Örn; X tedavisi için genel sağkalımın büyük ölçüde iyileştiği ikna edici bir şekilde gösterildi).
- Bu bölüm, 1.6'da açıklanan olumlu etkilerle, Etkiler Tablosuyla ve KÜB'ün 5.1 bölümü. ile uyumlu olmalıdır. Önceki bölümlerde ayrıntılı olarak açıklanmayan hiçbir yeni sonuç burada sunulmamalıdır.
- Yeni kilit sonuçlar sunulmadıkça, prosedür sırasında bu bölümün güncellenmesine gerek yoktur.

Olumlu etkiler nelerdir?

Bu bölümün amacı, hedef popülasyon için ilaçla ilişkili kilit yararlı etkileri (genellikle "yarar(lar)" veya "klinik yarar(lar)" olarak anılır) gerçek terimlerle açıklamaktır. Olumlu etkiler, etkililikle sınırlı değildir (örn; toksisitede bir azalma da olumlu bir etki olabilir). Bazen aynı etki (örn; toksisite) olumlu bir etki (bu toksisite düşük olduğunda ve yeni tedavinin amacı bu olduğunda) veya olumsuz bir etki (toksisite yüksek olduğunda) olarak tanımlanabilir. Uygulamada, bir etkinin iki kez tanımlanmadığı sürece olumlu veya olumsuz olarak sınıflandırılması önemli değildir.

"Kilit" Olumlu Etkiler nelerdir?

Yarar/risk değerlendirmesinde hangi mevcut çalışma sonuçlarının açıklanacağına karar verirken göz önünde bulundurulması gereken önemli husus, fazla detaylandırılmadan yapılmasıdır. Uygulamada, bu genellikle birincil etkililik (efficacy) sonlanım noktalarının ve ek olarak klinik açıdan en önemli olduğu düşünülen ikincil sonlanım noktalarının (yani, kilit ikincil sonlanım noktalarının) dâhil edilmesiyle başarılabilir. Bu strateji çoğu durumda işe yarayacak olsa da, kilit etkilerin seçiminin daha derin düşünmeyi gerektireceği daha karmaşık durumlar olacaktır. Bu gibi durumlarda, ana çalışmanın birincil sonlanım noktası en önemli etki olmayabilir ve bu durumda ikincil sonlanım noktaları (veya çalışma yeterince doğru tasarlanmadıysa, çalışmada sonlanım noktaları ölçülmemişse) öncelikli olabilir.

Çokluk (multiplicity) hakkında ("Çift-Sayma")

Çokluk, ilişkili sonlanım noktalarını tanımlarken (örn; yerini tutucu sonlanım noktası ve gerçek sonlanım noktasının her ikisi de dâhil edildiğinde), çok az farklı kesim noktalarına dayalı farklı cevap değişkenleri kullanırken veya etkiyi daha geniş bir grup ve onun içerdiği bir alt grup içinde tanımlarken gibi bir dizi durumda ortaya çıkabilir. Prensip olarak, belirli etkileri aşırı vurgulayabileceğinden bu tür fazlalıklardan kaçınılmalıdır.

3. Olumlu etkilerle ilgili belirsizlikler ve sınırlamalar

- Sonuçların güvenilirliğine ilişkin konular da dâhil olmak üzere, yarar/risk dengesi için önemli olan olumlu etkiler hakkındaki önemli belirsizlikleri ve sınırlamaları tanımlayın.

- Yarar/risk dengesi üzerinde etkisi olan belirsizlikler ve sınırlamalar yoksa bu bölüm "Yarar/risk dengesi üzerinde etkisi olan herhangi bir belirsizlik ve sınırlama yoktur (bkz. bölüm 1.7. Yarar- risk değerlendirmesi ve tartışma)." şeklinde tamamlanmalıdır.

Yorumlar

- Yarar/risk değerlendirmesi üzerinde etkisi olan önemli belirsizliklere odaklanın. Açıklama gerçek olmalı ve yargıda bulunmaktan kaçınılmalıdır.
- Karara duyulan güven, belirsizliklerin yarar/risk dengesi üzerindeki etkisi ve herhangi bir aksiyon (örn., endikasyon kısıtlaması) alınması hakkındaki yargılar, bölüm 7.1 Olumlu ve olumsuz etkilerin önemi ve 7.2.'de açıklanmalıdır.
- Yarar/risk değerlendirmesi üzerinde etkisi olmayan ve kolayca yönetilebilen (örn; ürün bilgileri) olumlu etkilere ilişkin küçük belirsizliklerin burada tekrar edilmesine gerek bulunmamaktadır. Hâlâ bahsetmeye değer görülüyorsa, belirsizliği ve nasıl yönetileceğini kısaca belirtin.
- Belirsizlik ve sınırlama örnekleri;
    - Belirsiz tahminler, örn; çok küçük örneklem büyüklüğü, çok geniş güven aralıkları, yetersiz istatistiksel anlamlılık, sonuçların yorumlanmasını etkileyebilecek geri çekme modelleri
    - İstatistiksel yönler örn; istatistiksel modelin uygunluğu, varsayımların geçerliliği, değerlendirme, birleşik analizler, eksik veriler, nedensellik değerlendirmesi yöntemleri, çokluk
    - Analiz duyarlılığı sorunları (daha kötü olmama çalışmaları/eşdeğerlik çalışmaları, tedaviye uyum)
    - Ürünle tedavi edilmesi beklenen hasta popülasyonunun temsil edilebilirliği (dış geçerlilik)
    - Karşılaştırma ürününün seçimi
    - Seçilen "kilit" etkilerin, 1.1 Terapötik Bağlam'da açıklanan tedavinin amaçlarından farklı olması
    - Birincil etkililik sonlanım noktalarına ilişkin olumlu bulguların, belirtilen ikincil etkililik ölçütlerinde en azından olumlu eğilimler tarafından desteklenmemesi, tek bir pivotal çalışma
    - İyi klinik uygulamalar (GCP) uyunç sorunları
    - Klinik araştırmalarda kullanılan ilacın, ruhsatlandırması talep edilen ilacı uygun şekilde temsil etmiyor olması
    - Ürünün formülasyonunun (bileşim veya geliştirme)güvenli ve etkili kullanımını etkileyen herhangi bir spesifik yönünün olması
    - Çalışmalar ve önceki bilgiler arasındaki bulguların tutarsızlığı
    - Önemli alt gruplarda (örn; yaş, cinsiyet, hastalık özellikleri ve eşlik eden tedavi) tutarsız bulgular, coğrafi bölgeler arasındaki farklılıklar
- İlgiliyse, seriden seriye tutarlılığı ve sabit bir etkililik profilini (özellikle olumsuz görüşler için dikkâte alınmalıdır) tehlikeye atabilecek (işlem içi) kontroller veya stabilite, karakterizasyon, üretim yöntemi ile ilgili belirsizlik kaynakları olup olmadığını belirtin.

Varsayımsal örnek – [nihai rapordan silinmesi gerekmektedir]

2. Olumlu etkiler

OS için HR (ikincil sonlanım noktası), POM+LoDEX v. HiDEX lehine 0,53'tü (%95 GA: 0,37–0,74; logrank P değeri <0,001). Medyan progresyonsuz sağkalım (birincil sonlanım

noktası) POM+LoDEX ve HiDEX için 15.7 haftaya karşı 8.0 haftaydı (HR=0.45; %95 CI=0.35–0.59; logrank P<0.001).

3. Olumlu etkilerle ilgili belirsizlikler ve sınırlamalar
Medyan OS henüz değerlendirilemez ve hastaların yüksek bir kısmı için analiz sırasında hayatta kalma süresi bilinmiyordu (sırasıyla randomize hastaların %75'i ve %62'si), bu nedenle verilerin olgunluğuna ilişkin sınırlamalar var. .

4. Olumsuz etkiler

"Olumsuz Etki" Tanımı

Bu bölümün amacı, ürüne atfedilebilecek veya hasta sağlığı veya halk sağlığı üzerindeki istenmeyen etkileri nedeniyle endişe uyandıran kilit olumsuz etkileri (genellikle hem bilinen hem de bilinmeyen "riskler", "zararlar", "tehlikeler" olarak adlandırılır) olgusal terimlerle açıklamaktır.

Olumsuz etkiler sadece klinik güvenlilik sonlanım noktaları ile sınırlı değildir. Örneğin, olumsuz etkiler, bazı önemli etkililik (efficacy) sonlanım noktalarında etkililik kaybı veya diğer istenmeyen etkiler de olabilir. Ayrıca, farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimleri, spesifik klinik dışı ve kalite yönlerini, özellikle Genetiği Değiştirilmiş Organizma (GDO'lar)ın halk sağlığı veya çevre açısından önemli olumsuz etkileri, olumsuz etkiler olarak nitelendirilebilecek kötüye kullanım ve yanlış kullanım potansiyelini göz önünde bulundurun.

"Kilit" Olumsuz Etkiler nelerdir?

Etkilerden hangisinin açıklanacağına karar verirken göz önünde bulundurulması gereken önemli bir husus, aşırı ayrıntıya kaçmamaktır. Uygulamada bu, genellikle Risk Yönetim Planında yer alan önemli (ve bazı durumlarda potansiyel) tanımlanmış risklerle tutarlı ana olumsuz etkileri dâhil ederek başarılabilir.

Bireysel yan etkilerin uzun listelerinden kaçınmaya çalışın. Mümkünse, bunları sonuçlara göre gruplandırmaya çalışın, örneğin, üzerinde anlaşmaya varılan kriterleri kullanarak tüm yan etkileri şiddet derecesine göre gruplayın.

En önemli olumsuz etkilerin mutlaka en yaygın olanlar olmadığını unutmayın. Anlaşılırlığı artırmak için gerektiğinde alt başlıklar (veya kalın yazı tipi) kullanın. Sonuçları kapsamlı bir şekilde tekrarlamayın, bunlar raporun başka yerlerinde ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Olumsuz Etkiler nasıl tarif edilir?

Kilit olumsuz etkiler belirlendikten sonra, bunlar serbest metin kullanılarak açıklanmalıdır. Aşağıda, nicel ve nitel terimlerle kilit olumsuz etkileri açıklamak için duruma göre dikkâte alınması gereken öğelerin bir listesi bulunmaktadır. Her olumsuz etki için tüm yönlerin açıklanması gerekmez, sadece en ilgili olanlar açıklanmalıdır.

Nicel olarak	
En önemli olumsuz etkiyi yandaki kriterlere göre özetleyin	Süre, şiddet, sıklık ve geri döndürülebilirlik (ilişkili mutlak sonlanım vs. karşılaştırma ilacı, ilişkili mutlak sonlanım vs. ilacı alanlar dışındaki standart tedaviyi alanlar)
	Standart bakıma, aynı farmakolojik sınıftan ilaçlara kıyasla göreceli güvenlilik
	Tedavinin kesilmesi

	Önemli alt gruplar (yaş, cinsiyet, etnik köken, organ fonksiyonu, hastalığın şiddeti gibi)
Nitel olarak	
Olumsuz etkiyi yandaki kriterlere göre tanımlayın:	Etki mekanizması
	Standart bakımın veya aynı farmakolojik sınıftaki ilaçların toksisite profilinine kıyasla göreceli güvenlilik
	Etki türü (sübjektif, idiyosenkrazik, laboratuvar…)
	Doz-cevap ilişkisi
	Tedavi edilen hastalığın şiddeti
	Bu advers reaksiyon, aynı sınıftaki ilaçlar için tipik olmayan bir advers reaksiyon mudur?
	Riski tahmin etme, izleme, tedavi etme ve önleme becerisi
	Olumsuz etki ile ilişkili halk sağlığı ve çevre riski

- Kilit olumsuz etkileri belirtin ve bunları kısaca tanımlayın (örn; insidans, şiddet, süre, geri döndürülebilirlik, doz-cevap ilişkisi; ilacın kesilmesine ve/veya hastaneye yatışlara yol açan advers olayların insidansı).
- Önemli alt gruplarda (örneğin; yaş, cinsiyet, etnik köken, organ işlevi, hastalık şiddeti veya genetik polimorfizm) kilit olumsuz etkileri tanımlamayı düşünün.

Yorumlar

- Açık ve anlaşılır olmaya çalışın (örneğin, X tedavisi, hastaların %95'inde 1-2. derece toksisite ile ilişkilendirildi).
- Yorum yapmaktan ve yargıda bulunmaktan kaçının (örneğin, X tedavisi için düşük dereceli toksisite önemliydi).
- Bu bölüm, 1.6 Etkiler Tablosu, Bölüm 1.4 önemli tanımlanmış riskler, risk yönetim planı ve KÜB Bölüm 4.8.'de açıklanan olumsuz etkilerle tutarlı olmalıdır. Önceki bölümlerde (genellikle Klinik Yönler başlığı altında) ayrıntılı olarak açıklanmayan hiçbir yeni sonuç burada sunulmamalıdır.
- Yeni önemli sonuçlar gönderilmedikçe bu bölümün prosedür sırasında güncellenmesi gerekmez.

5. Olumsuz etkilerle ilgili belirsizlikler ve sınırlamalar

- Yarar/risk dengesi için önemli olan olumsuz etkiler hakkındaki önemli belirsizlikleri ve sınırlamaları tanımlayın.
- Bu bölüm işlem sırasında güncellenmelidir. Yarar/risk dengesi üzerinde etkisi olan herhangi bir sınırlama ve belirsizlik kalmamışsa, bu bölüme "Yarar/risk dengesi üzerinde etkisi olan herhangi bir sınırlama ve belirsizlik bulunmamaktadır (bkz. bölüm 1.7. Yarar/risk değerlendirmesi ve tartışma)" yazılmalıdır.

Yorumlar

- Yarar/risk değerlendirmesi açısından etkisi olan önemli belirsizliklere odaklanın. Açıklama gerçeğe uygun olmalıdır.
- Karara duyulan güven, belirsizliklerin yarar/risk dengesi üzerindeki etkisi ve herhangi bir aksiyon (örn; endikasyon kısıtlaması) hakkındaki yargı 1.7.1 Olumlu ve olumsuz etkilerin önemi ve 1.7.2. Yarar ve risk dengesi bölümlerinde açıklanmalıdır.
- Yarar/risk değerlendirmesi üzerinde etkisi olmayan ve kolayca yönetilebilen (örn; ürün bilgileri) küçük belirsizlikler önceki bölümlerde ayrıntılı olarak açıklanacaktır.

- Klinik etkililiğe ve klinik güvenliliğe ilişkin tartışmaların burada tekrarlanmasına gerek yoktur. Hâlâ bahsetmeye değer görülüyorsa, belirsizliği ve nasıl yönetileceğini kısaca belirtin.

Aşağıda, olumsuz etkilerle ilgili yaygın belirsizlik kaynaklarının kapsamlı olmayan bir listesi bulunmaktadır.

Veri tabanının yeterliliğini/sınırlarını yandaki kriterlere göre tanımlayın.	Örneklem büyüklüğü
	Çalışma tasarımı
	Takip süresi
	Kilit (alt) popülasyonların boyutu
	Önemli kalite sorunları
	Klinik dışı güvenlilik bulguları
	Dozlama
	Kontrol grubu türü
	Klinik uygulamaya genelleme olasılığı
	Eksik veri
	Tedavinin kesilmesi
	Takibin yeterliliği

6. Etki Tablosu

Etki Tablosu, yeni etkin maddelerin (biyobenzerler hariç) ilk uygulamaları ve endikasyonların genişletilmesi için kullanılmalıdır.

Etkiler Tablosu değerlendirme boyunca güncel tutulmalıdır. Sonunda, Genel Değerlendirme Raporu'na dâhil edilmelidir. Değerlendirme sırasında talep edilen endikasyonda değişiklikler varsa, Etki Tablosu bu değişiklikleri yansıtmalıdır. Nihai Etki Tablosu, nihai endikasyonu yansıtmalı ve yalnızca onaylanmış hedef popülasyonla ilgili verileri ve belirsizlikleri belirtmelidir.

- Etki sütunu: Etkinin kısaltmasına veya çok kısa bir tanımlayıcısına yer verilir (örneğin, cevap oranı için RR; Reporting Rate). Amaç, alanında uzman olan okuyucuların aşina olacağı kısa bir tanımlayıcı sağlamaktır. Etki Tablosu, değerlendirme raporunun yarar/risk dengesi bölümündeki anlatımı tamamlamaya hizmet ettiğinden, belirsizlikler de dâhil olmak üzere, değerlendirme raporunun bu bölümünde bahsedilen olumlu ve olumsuz kilit etkileri içermelidir. Mümkün olduğunda, istatistiksel belirsizliğin derecesi, standart hatalar veya güven aralıkları sağlanarak ölçülmelidir.
- Açıklama sütunu: Etkinin çok kısa bir tanımı yapılır [örn; etki genel sağkalım (overall survival; OS) ise, bu "nedenden bağımsız olarak randomizasyondan ölüme kadar hayatta kalma süresi" olabilir]. Karmaşık kısaltmaların veya spesifik araçların açıklandığından emin olun (amaç, terapötik alana tam olarak aşina olmayan bir okuyucunun açıklanan etkinin ne olduğunu hızlı bir şekilde anlayabilmesidir). Gerekirse, daha fazla açıklama dipnotlara dâhil edilir (örn; literatüre atıfta bulunarak).
- Birim sütunu: Her etki için ölçü birimi belirtilir (örn; mmHg, aylar, %). Amaç, sonraki sütunlarda tahminlerin net bir açıklamasını sağlamaktır.
- Tedavi grubu sütunları: Yarar/risk tartışmasını yönlendiren endeks ilacının temel etkilerini özetleyin. Amaç, net ve özlü bir karşılaştırmalı sunuş sağlamaktır. Yeterli klinik verinin mevcut olduğu her tedavi grubu için ayrı sütun(lar) dâhil edilmiştir (örneğin, plasebo, yeni maddenin farklı dozajları, aktif kontroller). Gerekirse, etkiyi açıklayan spesifik çalışmalara referans(lar) dipnotlara dâhil edilebilir. Sütun başlıkları

("Tedavi", "Kontrol"), farklı ilaçların adı veya kısaltmasıyla değiştirilebilir (ve uygun şekilde sütunlar eklenebilir). Harici (tarihi kontroller) kullanılıyorsa, bunlar uygun sütuna girilmelidir.

- Kanıtın gücü/Belirsizlikler sütunu: Bu bölümde, her bir etki için kanıtın gücü ve herhangi bir önemli belirsizlik veya sınırlama kısaca açıklanır. Amaç, tedavi tahminlerinin yanlış anlaşılmaması için yukarıda açıklanan güçlü ve zayıf yönlerden en azından kısaca bahsetmektir.
- Referanslar sütunu (isteğe bağlı): Bu sütunun birden çok amacı vardır. Özellikle karmaşık sorunların ortaya çıktığı etkiler için, bu sütun metnin ilgili kısmına referans sağlar, örn; temel itirazlar veya diğer endişelerin sayısı, risk minimizasyon önlemi, KÜB'ün ilgili bölümü. Tablonun değerlendirme raporu bağlamı dışında okunması durumunda aşırı basitleştirmeden kaçınmak için bu önemlidir. Bu sütun ayrıca belirli veri kaynaklarına atıfta bulunmak için de kullanılabilir (örneğin, birden fazla çalışma veya yayından elde edilen kanıt olması durumunda bir çalışmanın kısaltması).

Tablo 1. Etki Tablosu [ilacın adı ve endikasyonunu yazınız] < (veri kesim tarihi:….) >

Etki	Kısa açıklama	Ünite	Tedavi	Kontrol	Belirsizlikler/Kanıtın gücü	Kaynaklar
Olumlu Etkiler						
Olumsuz Etkiler						

Yorumlar

- Etki Tablosu, tamamen, önceki bölümlerde açıklanan kilit olumlu ve olumsuz etkilerin, kanıtların gücünün, sınırlamaların ve belirsizliklerin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bu nedenle, tabloda başka bir yerde açıklanmayan yeni bir unsur yoktur.
- Tablo ile yukarıda açıklanan olumlu, olumsuz etkiler ve kanıtların gücü, belirsizlikler ve sınırlamalar arasında tutarlılığı sağlayın.
- Bazı sayısal ayrıntılar yalnızca tabloda görünebilse de Etkiler Tablosu, ilgili bölümlerdeki etkilerin metinsel açıklamasının yerini almamalıdır.

Çoklu Çalışmalar Nasıl Tanımlanır

Etkiler Tablosu, iletişimi kolaylaştırmak için anlamlı olduğunda mümkün olduğu kadar entegre ("birleştirilmiş") veri sağlamalıdır. Tamamen aynı soruları ele alan bireysel çalışmalardan elde edilen verilerin tekrarlanması genellikle daha az bilgilendiricidir.

Birden fazla çalışma olması durumunda, yarar/risk tartışmasının kanıtlarını yönlendiren ana çalışmalara odaklanılmalıdır. Gerekirse, etkileri açıklayan spesifik çalışmalara referans(lar) Referans sütununa veya dipnotlara dâhil edilebilir. Destekleyici çalışmalardan elde edilen etkiler benzer şekilde kanıtın gücü altında tanımlanabilir ve ayrı nokta tahminleri olarak belirtilmesi gerekmez.

Çalışmalar tasarım ve önem açısından karşılaştırılabilir olduğunda, bazı toplu istatistikler (örneğin, birleştirilmiş veriler veya meta-analiz) sağlamak mümkün olmadığı takdirde birden

çok çalışmadan elde edilen bilgiler, etki tahmin aralıkları olarak gösterilmelidir (örneğin, üç klinik çalışmanın başlangıca göre ortalama değişiklikliği 1.1, 1.3 ve 1.4 ise, 1.1 ile 1.4 arasında bir aralık olarak gösterilebilir).

Varsayımsal örnek – [nihai rapordan silinmesi gerekmektedir]

Aşağıda, 28 Kasım 2012'de yayınlanan EPAR EMEA/H/C/002445'in yarar/risk bölümünün anlatımında sunulan olumlu ve olumsuz etkilerin seçimine dayalı olarak varsayımsal bir Etki Tablosu örneği verilmiştir.

Tablo 1. Oral antidiyabetiklerle yeterince kontrol edilmeyen hastalarda glisemik kontrol sağlamak üzere tip 2 diyabetli yetişkinlerin tedavisi için liksisenatid için varsayımsal ET (veri kesme noktası 2-10 Nisan 2011).

Etki	Tanım	U	LIX	PBO	EXE	Belirsizlikler/ Kanıtın gücü	Kaynak
Olumlu Etkiler							
HbA1c	HbA1c'nin temel seviyeden ort. değişimi	%	-0.79 (-0.95,-0.63)	-0.19 (-0.43,0.05)		Liksisenatid'in etkisi Asyalı hastalarda Kafkas hastalarına göre daha belirgindi. Kafkasyalılarda daha düşük etki, özellikle bazı coğrafi bölgelerdeki büyük bir plasebo etkisi ile kısmen açıklanmaktadır.	(1)
			-0.83 (-0.91,-0.75)	-0.39 (-0.51,0.28)			(2)
			-0.79 (-0.89,-0.68)		-0.96 (-1.06,-0.86)		(3)
			-0.82 (-0.91,-0.73)	-0.10 (-0.24,0.04)			(4)
Vücut ağırlığı	Vücut ağırlığının temel seviyeden ort. değişimi	kg	-1.94 (-2.40,-1.48)	-1.98 (-2.65,-1.31)			(1)
			-2.12 (-2.42,-1.82)	-1.64 (-2.07,-1.20)			(2), (3)
			-2.19 (-2.47,-1.91)		-3.98 (-4.43,-3.53)		(3)
			-2.87 (-3.26,-2.48)	-0.93 (-1.39,-0.47)			
Olumsuz Etkiler							
Bulantı	Bulantı insidansı	%	26.9	7.3		Bulantı veya kusma şikayeti olan hastaların yaklaşık %70-80'i tedaviyi tamamlamıştır.	(5)
Kusma	Kusma insidansı	%	11.4	2.7			(5)
İshal	İshal insidansı	%	11.1	8.0			(5)
Hipoglisemi	Hipoglisemi insidansı	%	1.7	1.6		Hipoglisemi esas olarak liksisenatid tedavisi sülfonilüre ile kombine edildiğinde görülür.	(1)
			7.0	4.8			(2)
			2.5		7.9		(3)
			22.7	15.2			(4)
ISRs	ISRs insidansı	%	5.3	1.9			(5)

Allerjik reaksiyonlar	Allerjik reaksiyonların insidansı	%	0.4	<0.1			(5)
Çarpıntı	Çarpıntı insidansı	%	1.5	0.7		Plaseboya kıyasla hafif artan çarpıntı ve taşikardi insidansı, liksisenatidin kalp hızını artırma eğilimini gösterir. Ancak toplam KV olay sayısı, liksisenatid ve plasebo arasında önemli ölçüde farklılık göstermedi (HR 1.25, %95 güven aralığı 0.67-2.35).	(5)
Taşikardi	Taşikardi insidansı	%	0.7	<0.1			(5)

Kısaltmalar: U: ünite, LIX: liksisenatid, PBO: plasebo, EXE: eksenatid, kg: kilogram, ISRs: injeksiyon bölgesi reaksiyonları, Hipo: hipoglisemi.

7. Yarar/risk değerlendirmesi ve tartışması

7.1. Olumlu ve olumsuz etkilerin önemi

- Hedef hastalık ve hedef popülasyon ve karşılanmayan tıbbi ihtiyaçla ilgili olarak gözlemlenen olumlu etkilerin (yukarıda açıklandığı gibi) önemini (tipik olarak klinik uygunluk açısından) tartışın. Bu hastalıkta tedavinin amaçları olarak verilen en önemli etkiler nelerdir? Etkinin hangi büyüklüğü anlamlı olarak kabul edilebilir ve gözlemlenen etkiler bununla nasıl karşılaştırılır?
- Etkiler yerini tutucu sonlanım nokta(lar)ı açısından ölçülüyorsa, beklenen sonucun ne olabileceğini ve gerçek klinik sonlanım nokta(lar)ı açısından önemini tartışın.
- Verilerin (yukarıda açıklandığı gibi) belirsizliklerinin ve sınırlılıklarının olumlu etkilerin önemi üzerindeki etkisini tartışın. Örneğin, eğer tedavi etkisinin gerçek büyüklüğü, tanımlanan belirsizlikler nedeniyle potansiyel olarak tahmin edilenden daha küçükse, bu, etkinin klinik uygunluğunu nasıl etkiler?
- Olumsuz etkilerin şiddeti, geri döndürülebilirliği açısından tedavinin kesilmesine yol açıp açmadıklarını tartışın. Olumsuz etkiler hastanın yaşam kalitesini nasıl etkiler?
- Verilerin (yukarıda açıklandığı gibi) belirsizliklerinin ve sınırlılıklarının olumsuz etkilerin önemi üzerindeki etkisini tartışın.
- Uygunsa, önerilen hedef popülasyonun alt grupları arasında olumlu ve olumsuz etkilerin öneminin farklılık gösterip göstermediğini tartışın.

Yorumlar

- Önceki bölümler esas olarak verilerin tanımına odaklanırken, bu bölüm genellikle gözlemlenen etkilerin önemi ve verilerin belirsizlikleri ve sınırlılıkları hakkında yargıda bulunularak verilerin yorumlanmasına odaklanır.
- Bu bölümde nicel veriler ve çalışmalar ile ilgili açıklamaların tekrar edilmesine gerek yoktur. Bunun yerine, daha önceki bölümlerde açıklanan verilerin belirsizlikleri ve sınırlılıklarının etkilerini ve bu etkilerin önemini yorumlamak için yargıda bulunun.

Bu bölümün amacı, yukarıda açıklanan belirsizliklerin etkilerini ve bu etkilerin önemini yargıda bulunarak açıklamaktır. Yarar/risk dengesi açık olmadığında, bu bölüm tüm yarar/risk değerlendirmesinin merkezinde olacaktır. Bu nedenle, bu bölüm, yargıları mümkün olduğunca açıklamayı ve gerekçelendirmeyi amaçlayarak dikkâtli bir şekilde yazılmalıdır.

Yargıları tanımlamak için genel bir yaklaşım, farklı etkilerin önemini birbiriyle karşılaştırmaktır. Örneğin, genel sağkalımı artırmanın en önemli sonuç olduğu durumda; genel sağ kalımın; 1 ay veya daha fazla bir süre uzaması klinik olarak anlamlı; 2 ilâ 4 ay arasında uzaması klinik olarak çok anlamlıdır.

Uygulanabilirse, belirli alt gruplardaki etkilerin önemini tartışın (örneğin, semptomatik bir durumda sağkalım süresinin önemi, daha genç bir popülasyona kıyasla yaşlı bireylerde daha düşük olabilir).

Belirsizliklerin ve sınırlılıkların etkisinin tanımlanması

Bu bölümde, belirsizliklerin ve sınırlılıkların yargılar üzerindeki etkisini açıklamak önemlidir. Örneğin, önemli olumlu etkiler açısından yüksek bir belirsizlik genellikle bunların değerini azaltabilir. İlacın zararlı olmadığına dair belirsizlik de güvenlilik konularına verilen önemi etkileyebilir. Önemli belirsizliğin varlığını ekarte etmek için örneğin, çalışmanın metodolojik olarak sağlam olduğunu, sonuçların istatistiksel analizler, önemli alt gruplar, çalışmalar, kesin ve tarafsız tahminler veya çok önemli p-değerleri arasında tutarlı olduğunu açıklayarak da "kanıt gücünü" vurgulamak önemli olabilir.

Daha önceki değerlendirmelerde, çözülmemiş birçok konu nedeniyle, kanıtların gücünü tam olarak takdir etmek zor olabilir, bu nedenle odak, eksiklikler ve ortaya çıkan belirsizlik üzerinde olacaktır. Değerlendirme olgunlaştıkça, kilit bulgular, kanıtların gücü ve çözülmemiş belirsizlikler tanımlanmış olacak ve yarar/risk dengesine ilişkin sonuçların temelini inşa edecektir.

7.2. Yararların ve risklerin dengesi

- Değiş tokuşları (trade offs) tanımlayın. Mevcut bilgi durumu, belirsizlikler ve sınırlılıklar göz önüne alındığında olumlu etkiler, olumsuz etkilerden daha ağır basıyor mu? Açıklayın. Mümkünse, ürün bilgilerindeki uyarılar, endikasyon kısıtlaması, kontrendikasyon, gelecekteki çalışmalara ihtiyaç (yukarıda daha önce açıklanmadıysa) gibi önemli sınırlamaları veya belirsizlikleri ele almak için gereken aksiyonları tartışın.

Yorumlar

- Yarar/risk dengesine olan güven üzerinde etkisi olan kalan belirsizliklerin etkisinin ve herhangi bir sınırlamanın ayrıntılı olarak açıklanması gerekmedikçe, bu bölüm nispeten kısa olabilir. Değerlendirme prosedürünün ilk aşamalarında "yarar/risk dengesi şu anda olumsuz" veya "yarar/risk dengesi şu anda belirlenmemiş" gibi ifadeler en uygun seçim olabilir.
- Önerilen endikasyonun nedenini açıklayın (araştırma verilerine kıyasla kısıtlama veya genelleme; aynı terapötik alan içinde endikasyonların önceki ifadelerinden büyük sapmalar). Tedavideki yeri ve tedavi süresi de daha fazla tartışmayı gerektirebilir.

Özünde, ödünleşmeleri tanımlama görevi, başka bir hedefe ulaşılmasına karşı, bir hedefe ulaşılmasından vazgeçme isteğini belirtmekten ibarettir (örneğin, tedavinin amaçları toksisiteyi en aza indirmek ve etkililiği artırmak ise, o zaman soru; toksisiteyi en aza indirme başarısı, etkililiği artırmaktan vazgeçmeye değer midir? şeklinde olabilir).

Bu değerlendirme subjektif yargılar gerektirecektir, ancak uzman (literatürden veya uzman toplantılarından) ve hastalardan gelen geri bildirimlerin yanı sıra alandaki diğer ürünler için alınan önceki kararlar dikkâte alınmalı ve varsa açıklanmalıdır.

Yarar/risk değerlendirmesinin yararındaki ödünleşmelerin ağırlığının nasıl tanımlanacağına dair birkaç yaklaşım vardır. Farklı etkilerin önemi ve değiş tokuşların nasıl tartıldığı hakkında açık düşünceler içeren bir "tanımlayıcı" yaklaşım genellikle uygun olacaktır.

- "Tanımlayıcı" yaklaşım

Bu yaklaşım genellikle gözlemlenen farklı etkilerin önemini tanımlayarak başlar. Farklı etkiler önemlerine göre sıralandığında, değer değiş tokuşları, sonraki en önemli etki üzerinde bir kazanç elde etme olasılığını artırmak için belirli bir etki açısından kabul edilebilecek olan maksimum kaybın ne olacağı belirtilerek, etkiler hiyerarşisi boyunca tanımlanabilir. Bu değiş tokuşlar daha sonra olumlu ve olumsuz etkilerin dengesini belirlemek için hep birlikte değerlendirilir. Bu değiş tokuşlar daha sonra olumlu ve olumsuz etkilerin dengesini belirlemek için hep birlikte değerlendirilir.

- "Temel" yaklaşım

Takasların ağırlığının tanımlanmasında yüksek kesinliğin gerekli olmadığı veya takasın aşikâr olduğu durumlarda makul bir seçenek olabilecek daha temel bir yaklaşım, her bir etkiye verilen ağırlığı ortak bir dil kullanarak tanımlamaktır (Örneğin; klinik uygunluk açısından ilgisiz, makul, az ilgili, çok ilgili). Bu durumlarda, yararlar ve riskler sezgisel olarak tartılabilir ve yalnızca genel ifadelerin sağlanması gerekir (örneğin; "yarar/risk dengesi açıkça pozitiftir").

- "Niceliksel" yaklaşımlar

Bu yöntemler, daha sonra farklı analiz türleri kullanılarak birleştirilen takasların (yukarıda açıklanan "tanımlayıcı" yaklaşımda olduğu gibi) açık bir göreli ağırlığını kullanır. Mevcut haliyle optimal olarak henüz tek bir yöntem ortaya çıkmamıştır ve hangi yöntemlerin en iyi ve hangi durumlarda işe yaradığını görmek için daha fazla deneyime ihtiyaç vardır. Yarar/risk değerlendirmesi için herhangi bir nicel yöntemin yararlı olduğu düşünülürse, yöntemler açıklanmalı ve sonuçlar bu bölümde özetlenmeli ve tartışılmalıdır.

- Özel durumlar

Yarar/risk değerlendirmesinde ödünleşmelerin kesin olarak tartılmasının gerekli olmadığı durumlar vardır. Örneğin, iyi kurgulanmış ve kabul edilmiş bir altın standarda karşı karşılaştırmalı çalışmalar olduğunda, hem etkililik hem de güvenlilik, tüm önemli sonuçlar açısından altın standarda benzer veya daha üstünse, herhangi bir değiş tokuşa gerek yoktur (yarar/risk dengesi tanım gereği pozitif olacaktır).

Terapötik endikasyonun doğrulanması

Kanıtların ve varsayımların dikkâtli bir şekilde gerekçelendirilmesi, özellikle terapötik endikasyonun hasta (örn; ana klinik araştırmalara kıyasla bir alt grupla sınırlı veya sınırsız bir popülasyonla yarar/risk), hastalık (örn; ana klinik araştırmalara kıyasla yüksek riskli alt grupla sınırlı veya sınırsız yarar/risk,) veya tedavi özellikleri (örn; ana klinik araştırmalara kıyasla birinci basamak - ikinci basamak; monoterapi - kombinasyon) açısından kısıtlanması veya genelleştirilmesi durumunda kritik öneme sahiptir.

Varsayımsal örnek (açıklamalı) – [nihai rapordan silinmesi gerekmektedir]
7.1. Olumlu ve olumsuz etkilerin önemi [Önemini açıklayın:] Gözlenen en önemli etkiler (önem sırasına göre), genel sağkalımda 4 aylık bir uzama, 3-4. derece toksisitede %10'luk bir artış ve kronik 3-4. derece toksisitede %10'luk bir artıştır.

[Bunların neden önemli olduğunu gerekçelendirin] Genel sağkalımda 2 aylık bir iyileşme, saptanmaya değer klinik olarak anlamlı minimal etki olarak kabul edilir. 3 ila 5 ay aralığındaki farklılıkların hastalar için büyük önem taşıdığı kabul edilir. 6 ayın üzerindeki herhangi bir şey dramatik bir etki olarak kabul edilecektir.
[Kanıtın gücü:] Etkililik kanıtı istatistiksel olarak ikna edici olarak kabul edildi ve etkililik sonlanım noktaları arasında iyi bir uyum var.
[Belirsizliğin etkisi:] Klinik uygulamada popülasyon daha az uygun olsa ve yarar biraz daha düşük olsa bile, büyük farklılıklar beklenmemektedir.

Geleneksel olarak %20 3-4. derece toksisite, genel sağkalımda 2 ay veya daha fazla bir uzama olması koşuluyla, 6 aylık medyan sağkalıma sahip ve mevcut yerleşik tedavisi olmayan ilerlemiş kanserin tedavisi için kabul edilebilir olarak kabul edilmiştir. Prensipte, %40-50'nin üzerinde 3-4. derece toksisitenin kötüleşmesi çok kötü bir sonuç olarak kabul edilir ve bunun üzerindeki herhangi bir şey pratik olarak kabul edilemez.
[Belirsizliğin etkisi:] Klinik uygulamada toksisite biraz daha yüksek olsa bile, bunun sonuçları değiştirmesi beklenmemektedir. Bu potansiyel riski en aza indirmek için eğitim materyali ve pazarlama sonrası gözetim uygulanmaktadır (bkz. RYP).

Bu hastalıkta benzer ajanlar için 1-2. derece toksisite insidansı genellikle %40 civarındadır. Daha yüksek insidanslar gözlenmiştir ve bazı hastalar için klinik açıdan önemlidir. Bu, hastaların büyük çoğunluğunda (%75 veya daha fazla) meydana gelirse, bu, önceden kabul edilemez olarak görülmese de, dikkâtli bir değerlendirme gerektiren kötü bir sonuç olarak kabul edilecektir.

7.2. Olumlu ve olumsuz etkilerin dengesi

- “Tanımlayıcı” yaklaşımı kullanma

[3-4.- derece toksisite ve sağkalım arasındaki değiş-tokuşları tartın:] Kötü prognoz ve mevcut tedavilerin eksikliği göz önüne alındığında, bu toksisite seviyesini kabul etmek mümkün olabilir, ancak genel sağkalım üzerinde en az üç aylık bir etkinin gözlemlenmesi gerekir. Pivotal çalışmalarda gözlemlenen genel sağkalım üzerindeki etkisi, yaklaşık 4 aylık bir uzamaydı. Kötü uzun vadeli prognoz göz önüne alındığında, aktif kontrol üzerindeki 4 aylık iyileşme, toksisitedeki %10'luk artıştan daha önemli olarak kabul edilir ve toksisite %20'ye kadar bir artış olsa bile muhtemelen olumlu olacaktır. Bu nedenle, toksisitedeki artış, genel hayatta kalmadaki önemli artıştan açıkça daha ağır basmaktadır.

[1-2. derece ve 3-4. derece toksisite arasındaki değiş-tokuşları tartın:] Gözlenen kronik 1-2. derece toksisitesi de standart tedavi için %40 olan toksisiteye kıyasla daha yüksek ve %50 civarındaydı. 3-4. derece toksisitedeki %10'luk bir artışla karşılaştırıldığında, 1-2. derece toksisitedeki %10'luk artışın daha az endişe verici olduğu düşünülmektedir. Bunlar ancak hastaların büyük çoğunluğunu (örneğin, %75 veya daha fazlasını) etkilemesi ve büyük ölçüde geri döndürülemez olması halinde, benzer bir endişe oluşturacaktır.

[Ağırlıkları sezgisel olarak toplayın ve şu sonuca varın:] Genel sağkalımda 4 aylık uzama, 3-4. derece ve kronik 3-4. derece toksisitesindeki %10'luk artıştan daha ağır basar. Genel sağkalım üzerinde gözlemlenen etki ile, 3-4. derece %20'ye yakın bir kötüleşme veya 3-4. derece toksisitede %75'e yakın bir kötüleşme gibi çok daha yüksek toksisite bile kabul edilebilir olarak değerlendirilebilir. Tüm olumlu ve olumsuz etkiler göz önüne alındığında, yarar/risk dengesi olumlu kabul edilir.

• “Temel” yaklaşımı kullanma

[Ağırlıkları sezgisel olarak toplayın ve şu sonuca varın:] Gözlemlenen medyan genel sağkalımda 4 aylık uzamanın klinik açıdan çok anlamlı olduğu kabul edildi, 3-4. derece toksisitedeki %10'luk artışın sınırlı klinik önemi olduğu ve 1-2. derece toksisitedeki %10'luk artışın klinik açıdan anlamlı olmadığı kabul edildi. Tüm olumlu ve olumsuz etkiler göz önüne alındığında, yarar/risk dengesi olumlu kabul edilir.

7.3. Yarar/risk dengesine ilişkin ek hususlar

- Onay için düzenleyici seçenekleri tartışın (standart ruhsatlandırma, koşullu ruhsatlandırma, istisnai durumlarda ruhsatlandırma). Varsa, koşullu onay veya istisnai durumlarda onay için ayrıntılı nedenleri (kapsam, gereksinimler) açıklayın. Bu tartışma çerçevesinde, ruhsat başvurusunda sunulan klinik verilerin kapsamlı kabul edilip edilemeyeceği değerlendirilirken aşağıdaki kriterlerin her biri dikkâte alınmalı ve tartışılmalıdır:

1. **Kanıtın kalitesi (fizibilite değerlendirmeleri dâhil)**
   a. Pivotal çalışma odaklı klinik programın metodolojik açıdan güçlü ve zayıf yönleri
   b. Etkinin ve güvenlilik bulgularının güvenilirliği/atfedilebilirliği (hem etkililik, hem de güvenlilik)
   c. Çalışmanın yürütülmesi ve GCP (GCP bulgularının yasaklayıcı sonuçlara yol açması?)
   d. "Kanıt kalitesi" kararının, fizibilite hususlarını içermesi
   e. Epidemiyolojik hususlara dayalı olarak hangi veri/çalışma tasarımları (örneğin, randomize kontrollü klinik çalışma gibi) makul olarak değerlendirilebilir?
   f. Hastalığın nadir olması nedeniyle sınırlamalar var mı?
   g. Randomizasyon uygulanabilir mi?
2. **Etkililik: etki büyüklüğünün kesinliği**
   a. Etki büyüklüğünün/etkililiğin nicel olarak hassasiyetle ölçülmesi
   b. Biyoistatistiksel hususlar
3. **Etkililik: sonlanım noktasının klinik anlamlılığı**
   a. Klinik sonlanım noktası vs. biyobelirteç
   b. Klinik sonlanım noktası vs. klinik sonuç ölçümüne açık mekanik bağlantı içeren sonlanım noktası

   Biyobelirteç ayrıca farmakolojik aktiviteyi de yansıtabilir, ancak klinik olarak ilgili sonucu yansıtmayabilir.
4. **Etkililik: etkililik süresi**
   a. Hastalık oluşumu ve tedavinin amacı bağlamında etkililik takibinin olgunluğu
5. **Güvenlilik: maruziyet**
   a. Örneğin; güvenlilik profilini anlamak için hasta sayıları, beklenenler bağlamında örneğin ürünün etki mekanizması ve hastalığın spesifik özellikleri hakkında.
   b. Özel ilgi alanına giren advers olaylar tespit edildi mi?
6. **Güvenlilik: takip süresi**
   a. Akut, orta, uzun vadeli toksisitelerin tespiti
   b. Advers olay/advers ilaç reaksiyonu algılamasının takibinin olgunluğu ve ayrıntı düzeyi
7. **Hedef popülasyon vs. çalışma popülasyonu**
   a. Çalışma popülasyonu hedef popülasyonu (örn; yaş, endikasyonun kaçıncı basamak olduğu) kapsamış mı?

b. Ekstrapolasyon kullanılıyorsa, verilerin teyiti (ruhsatlandırma sonrası) gerekli mi?

c. Etkililik, hedef popülasyonu temsil etmeyen bir alt popülasyon tarafından mı yönlendiriliyor?

8. **Farmakolojik gerekçe**
   a. Güçlü farmakolojik gerekçe, örn; kusurlu genin veya gen ürününün gen terapisi veya enzim replasman tedavisi ile değiştirilmesiyle tedavi edilen monogenetik hastalık
9. **Hastalığın doğal seyri**
   a. Verilerin yorumlanmasına yardımcı olan ek bilgiler eklendi mi/dâhil edildi mi

Yukarıdakilere dayanarak, klinik veriler kapsamlı <değil> olarak kabul edilir.

- Bilgiyi artırmak için neyin tavsiye edildiğini tartışın (örneğin, daha önceki bölümlerde açıklanmamışsa, önerilen ileri çalışmalar).
- Bu yarar/risk değerlendirmesi için geçerli olan ek hususlar yoksa, bu bölüm "uygulanamaz" ile tamamlanabilir.

Yorumlar
• Önceki bölümleri tekrarlamayın. Özellikle, bu bölümü önemli yararları, riskleri, belirsizlikleri ve bunların karar üzerindeki etkilerini yeniden belirtmek için kullanmayın; bunlar önceki bölümlerde açıklanmış olmalıydı. • Bu yarar/risk değerlendirmesinin tutarlılığını geçmişteki benzer değerlendirmelerle tartışmayı düşünün ve farklılıkları açıklayın. • Yarar/risk dengesinin tedavi süresi boyunca aynı olması mı bekleniyor?

1. <Biyobenzerlik değerlendirmesi>

1.1. Karşılaştırılabilirlik çalışması ve iddia edilen endikasyonlar

Talep edilen endikasyonları ve başvuru sahibinin referans ürünün onaylanmış endikasyonlarının tamamını veya sadece bir kısmını talep edip etmediğini belirtin.

Yürütülen karşılaştırılabilirlik çalışmasının ana yönlerini (analitik, fonksiyonel (örn; biyolojik aktivite), klinik dışı ve klinik veriler dâhil) ve geliştirme planının ilgili yönetmelik ve kılavuzlara uyup uymadığını kısaca özetleyin (birkaç cümleyle).

1.2. Biyobenzerliği destekleyen sonuçlar

Biyobenzerlik iddiasını destekleyen kalite, klinik dışı ve klinik PK/PD, etkililik, güvenlilik ve immünojenisite verileri açısından karşılaştırılabilirlik çalışmasının sonuçlarını tanımlayın.

1.3. Biyobenzerlik ile ilgili belirsizlikler ve sınırlamalar

- Analitik, fonksiyonel, klinik dışı ve/veya klinik yönlerde gözlemlenen farklılıklar nedeniyle biyobenzerlik ile ilgili endişeleri/belirsizlikleri tanımlayın (örn; karşılaştırılabilirlik marjlarının karşılanmaması, immünojenisite veya infüzyonla ilgili reaksiyonlardaki farklılıklar; referans ürün ile karşılaştırıldığında yeni ilaç reaksiyonları veya sinyalleri) veya eksik ilgili veriler nedeniyle.
- Bu bölüm işlem sırasında güncellenmelidir. Biyobenzerlik sonucuna etkisi olan belirsizlikler ve sınırlamalar kalmamışsa, bu bölüme "Biyobenzerlik sonucuna etkisi olan herhangi bir belirsizlik ve sınırlama yoktur." yazın.

1.4. Biyobenzerlik üzerine tartışma

Etkililik ve güvenlilik açısından benzerliği destekleyen veya sorgulayan verilerin önemini açıklayın.

Herhangi bir belirsizliğin veya sorunun etkisini, etkililik ve güvenlilik açısından karşılaştırılabilirlik çalışmasıyla tartışın, örn. Gözlenen farklılıklar uygun mu ve referans ürüne kıyasla biyobenzer adayın etkililiği ve/veya güvenliliği/immünojenitesi üzerinde bir etkisi olması bekleniyor mu?

Karşılaştırılabilirlik çalışmasının başarılı olup olmadığını açıklayın ve kalite özellikleri, biyolojik aktivite, güvenlilik ve etkililik açısından referans tıbbi ürüne benzerlik sağlayıp sağlamadığını açıkça belirtin. Kanıtın gücünü tartışın.

Başarılı karşılaştırılabilirlik çalışmaları (örneğin, biyobenzer başvurular için) takaslar gerektirmez (genel kılavuza bakın), ancak karşılaştırılabilirlik çalışmasının etkililik ve güvenlilik açısından "benzerlik" sonucuna varılması için geleneksel bilimsel standartlara göre başarılı olup olmadığına dair teyit edilmesi gerekir.

Geçerliyse, önemli sınırlamaları veya belirsizlikleri ele almak için gereken eylemleri tartışın (örneğin, tanımlanmış bir riskin daha kesin bir tahminini sağlamak için pazarlama sonrası çalışma).

1.5. Güvenlilik ve etkililik ekstrapolasyonu

Bir endikasyonda klinik karşılaştırılabilirlik gösterildiğinde ve başvuru sahibi referans ürünün birkaç endikasyonu için başvuruda bulunuyorsa, diğer endikasyonlara benzer bir

güvenlilik ve etkililik sonucunun ekstrapolasyonu olasılığı, bu bölümde aşağıdakiler dikkâte alınarak tartışılmalıdır:

- Karşılaştırılabilirlik çalışmasından elde edilen verilerin toplamı.
- Uygun kalite, klinik dışı, klinik veriler, etki mekanizması ve etkilere aracılık eden reseptörlerin, ekstrapolasyonu destekleyip desteklemediğini ve referans ürünün iddia edilen tüm endikasyonları için biyobenzer aday ile referans arasında karşılaştırılabilirlik sonucuna ulaşılıp ulaşılamayacağını tartışın.

1.6. İlâve hususlar

- Bilgiyi artırmak için neyin tavsiye edildiğini tartışın (örneğin, daha önceki bölümlerde açıklanmamışsa, önerilen ileri çalışmalar).
- Uygulanan ek hususlar yoksa, bu bölüm "Uygulanamaz" ile tamamlanabilir.
- Yanlış kullanım ve ruhsat dışı kullanım potansiyelini tartışın (örneğin, referans ürünün tüm endikasyonları veya uygulama yollarının biyobenzer için onaylanmaması durumunda).

1.7. Biyobenzerlik ve yarar risk dengesi hakkında sonuçlar

Gönderilen verilerin incelemesine göre, <ürün adı>, <referans ürün> ile biyobenzer <değil> olarak kabul edilir. Bu nedenle, referans ürünle karşılaştırılabilir bir yarar/risk dengesi <vardır><yoktur>.

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
1	15.11.2022	Format güncellendi