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

İYİ FARMAKOVİJİLANS UYGULAMALARI (İFU) KILAVUZU MODÜL XI- PAZARLAMA SONRASI YARAR/RİSK DEĞERLENDİRMESİ

FVK-KLVZ-11

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	20.06.2022
1.Revizyon Yürürlük Tarihi	15.11.2022
2.Revizyon Yürürlük Tarihi	30.11.2022
3.Revizyon Yürürlük Tarihi	20.01.2023

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

İçindekiler

BÖLÜM I
Giriş ve Kapsam
1.1. Giriş 2
1.1.1. Amaç 2
BÖLÜM II
Yapı ve Süreçler
2.1. Pazarlama Sonrası Dönemde Yarar/Risk Değerlendirmesi Yapılması 2
2.1.1. Arka Plan Bilgileri 2
2.1.1.1. Amaç 2
2.1.1.2. Ürün Bilgileri 2
2.1.1.3. Mevzuat Geçmişi 3
2.1.1.4. Mevcut Risk Minimizasyon Stratejileri 3
2.1.1.5. Maruziyet Tahminleri 3
2.1.1.6. Hastalık(lar) veya Durum(lar)a İlişkin Bilgiler 3
2.1.1.7. Diğer Tedavi Alternatifleri 3
2.2. Yararın Değerlendirilmesi 4
2.2.1. Yararların Karakterizasyonu 4
2.2.2. Karşılaştırmalı Yararların Tartışılması 4
2.3. Riskin Değerlendirilmesi 5
2.3.1. Riskin Karakterizasyonu 5
2.3.2. Konuya İlişkin Hususlar (Belirlenen Risk) 7
2.3.3. Karşılaştırmalı Risklerin Tartışılması 7
2.4. Yarar/Risk Profilinin Değerlendirilmesi 7
2.4.1. Tanımlanan Risk için Yarar/Risk Profilinin Özeti ve Analizi 7
2.4.2. Potansiyel Risk için Yarar/Risk Profilinin Özeti ve Analizi 8
2.4.3. Nicel Yarar/Risk Analizi 8
2.4.4. Yarar/Risk Analizi Bağlamı 8
2.5. Sonuçlar ve Risk Azaltma Seçenekleri 8
2.5.1. Sonuçlar 8
2.5.2. Risk Minimizasyon Seçenekleri 8
2.5.3. Pazarlama Sonrası Rutin Yarar/Risk Değerlendirilmesi 10
2.6. Kurum Tarafından Yapılacak İşlemler 10

Ek 1. PGGR ya da PYRDR'den faydalanılabilecek ya da tekrar kullanılabilecek bölümler ...11
Yararlanılan Kaynaklar 11

BÖLÜM I
Giriş ve Kapsam

1.1. Giriş

1.1.1. Amaç

Yarar/risk değerlendirmesinin amacı, bir ürünün yararlarının risklerinden daha ağır basmaya devam ettiğini göstermek için yeterli kanıtın mevcut olup olmadığını belirlemektir. Bu rehber, ilaçların pazarlama sonrası yarar/risk değerlendirmesinin tutarlı ve şeffaf bir şekilde yapılabilmesi ve karar verme sürecinin kolaylaştırılması için ruhsat sahiplerine yol göstermek için hazırlanmıştır. Bu kılavuzun gereklerinin yerine getirilmesi sırasında Modül X - Pazarlama Öncesi Yarar/Risk Değerlendirmesi Kılavuzunun yarar/risk değerlendirme şablonunda yer alan yorumlar ve örneklerden faydalanılabilir.

Bu belgede yer alan bilgiler, Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporu (PGGR) ve Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu (PYRDR)'nda kullanılabilecek bölümler içermesine karşın, onlardan farklıdır (bkz. Ek 1).

BÖLÜM II
Yapı ve Süreçler

2.1 Pazarlama Sonrası Dönemde Yarar/Risk Değerlendirmesi Yapılması

Bu kılavuz, bir yarar/risk değerlendirmesinin parçası olarak Kurum tarafından genel olarak talep edilen bilgilerin nasıl düzenleneceğini özetlemektedir. Duruma bağlı olarak Kurum ek taleplerde bulunabilir. Talebin yöneltildiği ruhsat sahibi, yalnızca kendi ilacının yarar/risk değerlendirmesini destekleyecek kanıtları sağlamaktan sorumludur. Kurum, örneğin aynı etkin maddelere sahip daha geniş bir ilaç grubunun yarar/riskini değerlendiriyorsa, her ruhsat sahibi kendi ilaçları için aynı gerekliliklere tâbi olacaktır. Aşağıdaki bilgiler, değerlendirmenin her bölümü için önerilen bilgileri özetlemektedir.

2.1.1 Arka Plan Bilgileri

Bu bölüm, kullanımı, varsa önceki güvenlilik müdahaleleri ve ilacın endike olduğu hastalıklar/durumlar dâhil olmak üzere ilaca ilişkin arka plan bilgilerini açıklar. Yarar/risk değerlendirmesinde karşılaştırılan veya tartışılan aynı tedavi grubundan diğer olası alternatifleri ve bunların hasta tedavisindeki yerini tanımlar veya bunlara atıfta bulunur.

2.1.1.1 Amaç

Bu bölüm, yarar/risk değerlendirmesi talebine yol açan ana konular hakkında kısa bir genel bakış sağlar.

2.1.1.2 Ürün Bilgileri

Bu bölüm, değerlendirilmekte olan ilacı açıklar. Bu bilgiler, Ülkemizde onaylanan endikasyonları, sınıf bilgilerini, inceleme altındaki güvenlilik riskiyle ilgili formülasyon ve/veya etiketleme bilgilerini (Kontrendikasyonlar, Advers reaksiyonlar, vb.) içerebilir. Diğer Ülkelerin yetkili otoriteleri tarafından izin verilen diğer endikasyonlar da bu bölüme dâhil edilmelidir.

2.1.1.3 Mevzuat Geçmişi

Bu bölüm, ürünün Ülkemizdeki ve ayrıca ruhsatlı olduğu diğer ülkelerin düzenleme makamlarındaki mevcut yasal düzenleme ve pazarlama durumu da dâhil olmak üzere ürünün yasal düzenleme geçmişini ve (uluslararası ve Türkiye'de) ruhsat tarih(ler)ini açıklamaktadır.

2.1.1.4 Mevcut Risk Minimizasyon Stratejileri

Bu bölüm, yarar/risk değerlendirmesine kadar yürürlükte olan önceki ve mevcut risk azaltma stratejileri hakkında bilgi sağlar. Bunlar, en son Türkiye Ürün Monografındaki etiketlemeyi, mevcut tüm eğitim materyallerini ve yayınlanmış olabilecek herhangi bir risk bildirimini içerebilir, ancak bunlarla sınırlı değildir.

Geçerli olduğunda, Türkiye ve diğer Uluslararası Uyum Konseyi (ICH) üyelerinin etiketlemesi arasındaki temel farklılıklar vurgulanmalıdır. Türkiye'de ve diğer ülkelerde geçmişteki düzenleyici müdahaleler yoluyla ele alınan güvenlilik ilgili konular listelenmelidir.

2.1.1.5 Maruziyet Tahminleri

Bu bölüm maruziyet bilgilerini içerir:

- Uluslararası ve Türkiye'ye özgü veriler için, maruziyetin nasıl hesaplandığına ilişkin aşağıdaki bilgileri içeren bir açıklama yapılmalıdır:
    - Kullanılan veriler
    - Verilerin nasıl kullanıldığı
    - Hesaplama için kullanılan başlangıç ve bitiş tarihleri
- Maruz kalma oranlarını etkilemiş olabilecek herhangi bir ilgili karıştırıcı (confounding) ve/veya yanlılığa dikkât çekecek şekilde Türkiye'deki maruziyet ile uluslararası maruziyet arasında karşılaştırma yapılmalıdır.

2.1.1.6 Hastalık(lar) veya Durum(lar)a İlişkin Bilgiler

Bu bölüm, ilacın kullanıldığı altta yatan hastalıkları/durumları açıklar ve Türkiye'ye özgü bilgileri içermelidir. Bu bölüm, örneğin şunları içerebilir:

- Bulgu ve belirtiler
- Endikasyonun geçerli olduğu popülasyon
- Patofizyoloji
- Epidemiyoloji (risk faktörlerinin yanı sıra Türkiye ve uluslararası insidans ve prevalans oranları dâhil)

Bu bölüm ayrıca, bireysel hastalar/popülasyonlar için tedavi seçenekleri ve ayrıca hastalığın ve tedavilerinin belirsizlikleri dâhil olmak üzere hastalığın/durumun nasıl yönetildiğine dair kısa bir açıklama içermelidir.

2.1.1.7 Diğer Tedavi Alternatifleri

Bu bölüm, ilacın kısa ürün bilgilerinde listelenen yararları ve riskleri de dâhil olmak üzere diğer ilgili tıbbi tedaviler hakkında arka plan bilgileri sağlar. Bu bilgi, yarar/risk değerlendirmesi kapsamında karşılaştırma amaçlıdır. Varsa dâhil edilebilecek diğer konular, güvenli ve etkili kullanım veya hasta tercihinin önündeki engellerdir. Bu bilgiler, Türkiye'de kullanılmasına izin verilen ilgili tıbbi tedaviler için dâhil edilmelidir. Ek bağlam sağlamak için durumu tedavi etmek için kullanılan tüm endikasyon dışı tedaviler de tartışılmalıdır.

2.2 Yararın Değerlendirilmesi

2.2.1 Yararların Karakterizasyonu

Bu bölüm şunları tanımlar:

- Onay verilen endikasyon için ürünün amaçlanan yararları
  - Örneğin, hastalığı önlemek, ciddi bir sonuç riskini azaltmak için akut bir durumu tedavi etmek, kronik bir bozukluğu azaltmak veya stabil hale getirmek
- İlgili, sonraki veya daha ciddi koşullar üzerindeki olası etkiler
- Pazarlama öncesi veya sonrası kanıtlardan elde edilen etkililik ile ilgili bilgiler;
  - Bu, etkililik kanıtının gücüyle ilgili bilgileri içermelidir, örneğin; klinik çalışmalardan, sistematik derlemelerden ve meta-analizlerden (klinik araştırmalar veya gözlemsel çalışmalardan) elde edilen veriler ve/veya terapötik etkililik çalışmalarından elde edilen veriler. Kanıtın kalitesini veya gücünü tartışırken Cochrane gibi referanslar kullanılabilir.
- Pazarlama sonrası kanıtlardan gerçek yaşam etkililiğine ilişkin bilgiler.

Belirli bir sırayla listelenmeyen bu bölüme aşağıdakileri ekleyin:

- Endikasyonun geçerli olduğu popülasyon
- İlaç ve metabolitlerinin bilinen/ilgili farmakolojik özellikleri
- Değerlendirilen yararların gidişatlarının, kalıplarının ve/veya korelasyonlarının belirlenmesi
- Verilerin tutarlılığı
- Yanlılık ve karıştırıcı faktörlerin belirlenmesi
- Klinik araştırmalar sırasındaki etkililik (efficacy) ve pazarlama sonrası (gerçek yaşam) etkililik (effectiveness) arasındaki karşılaştırmalar
- Ülkemizdeki tıbbi uygulamalar bağlamında bir yarar sağlamada ilacın rolü
- Birincil ve ikincil etkililik, terapötik sonuçlar (sonlanım noktaları)
- Beklenen veya potansiyel yararlar
- Hasta tarafından bildirilen sonuçlarda gelişmeler
- Tutarlılık, kalıcılık ve/veya kullanım kolaylığında gelişmeler

2.2.2 Karşılaştırmalı Yararların Tartışılması

Bilgi mevcutsa, bu bölüm ilacın (veya varsa sınıfının) klinik araştırmalardaki etkililiğini/gerçek yaşam etkililiğini aşağıdakilerle karşılaştırdığı için bir yarar/risk değerlendirmesiyle ilgili bağlamsal bilgi sağlamada faydalı olabilir:

- Müdahale yok
- Diğer geleneksel tedaviler veya müdahaleler

Onay verilen endikasyon(lar) için karşılaştırmalı etkililik/gerçek hayat etkililiği yararlarının piyasaya arz öncesi veya sonrası kanıtlarının bir açıklaması dâhil edilmelidir. Faz I-III klinik araştırmalara ek olarak, açıklama şunları içerebilir:

- Faz IV klinik araştırmalar (uygulanabildiğinde)
- Gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri ve meta-analizleri
- Karşılaştırmalı terapötik etkililik gözlemsel çalışmaları
- Veri seçim süreci
- Kanıt kalitesi

Analize dâhil edilmeyen ürünlerle ilgili çalışmalar açıkça tanımlanmalı ve hariç tutulma gerekçeleri açıkça sunulmalıdır.

Varsa, karşılaştırmalı ürünlere veya diğer mevcut tedavilere göre bilinen bir yararın olduğu durumlarda, ürünün benzersizliğine veya sınırlı bir popülasyona ilişkin kanıt içermesi gereken karşılaştırmalı etkililik hakkında bilgi sağlayın, örn;

- Çalışma tasarımı ve metodolojileri
- Sonuçların istatistiksel ve klinik önemi
- İstatistiksel metodların ve analizlerin yeterliliği
- Pazarlama öncesi başvurularında etkililik ve gerçek hayat etkililiği verileri arasındaki tutarlılık ve tutarsızlıklar
- Kısa ve uzun dönem yararlar arasındaki ilişki
- Klinik araştırmalardaki etkililiğe karşı gerçek hayattaki etkililik
- Maruziyet-cevap ilişkileri
- Araştırma kanıtlarını sentezlemek için metodolojiler
- Gözlemsel çalışmaların sistematik derlemelerini yürütmek için en iyi uygulamalara (örn; Cochrane) uyunç
- Farklı gözlemsel tasarımlardan elde edilen verileri birleştirmek için metodolojilerin yeterliliği
- Randomize klinik araştırma verileriyle gözlemsel verileri birleştirmek için metodolojiler

Karşılaştırmalı yararların analizinde dikkâte alınması gereken diğer faktörler şunlardır:

- Advers ilaç reaksiyonları / doğrulanmış sinyaller
- Önemli tanımlanmış riskler
- Önemli potansiyel riskler/farmakolojik sınıf etkileri
- Hasta tarafından bildirilen olumlu sonuçlarda düşüş
- Uyum, kalıcılık ve/veya kullanım kolaylığında azalma
- Etkisizlik

2.3 Riskin Değerlendirilmesi

2.3.1 Riskin Karakterizasyonu

Bu bölüm, yarar/risk değerlendirmesini başlatan konuya odaklanarak tartışılacak konuları tanımlar. Sorunla ilgili olarak, (tanımlanan risk), epidemiyoloji, klinik özellikler, tıbbi ciddiyet, ilişkili sonuç (geri dönüşebilirlik, morbidite, mortalite), süre, önlenebilirlik, öngörülebilirlik, ölçülebilirlik, sorunu izleme kapasitesi, yarar/risk değerlendirmesindeki belirsizlikler ve daha önce sunulmamışsa bilinen risk faktörleri hakkında uygun bilgileri içeren kısa bir tıbbi özet sağlayın. Önemli potansiyel riskler /eksik bilgiler de tanımlanmalıdır.

Yalnızca istenmeyen klinik sonuçlara yol açan, tıbbi ürün ile arasında nedensel bir ilişki olasılığından şüphelenmek için bilimsel kanıt bulunan, fakat bu ilişkinin mümkün olduğu sonucuna varmak için de şu anda yeterli kanıt bulunmayan **potansiyel riskleri** ele alın.

Önemli potansiyel riskler, daha fazla karakterize edildiğinde ve doğrulandığında tıbbi ürünün yarar/risk dengesi üzerinde etkisi olacak önemli potansiyel risklerdir. Olumsuz bir klinik sonucun; endikasyon dışı kullanım, üzerinde çalışılmamış popülasyonlarda kullanım veya ürünün uzun süreli kullanımından kaynaklanabileceğine dair bilimsel bir gerekçe varsa, advers reaksiyon potansiyel bir risk olarak kabul edilmelidir ve eğer önemli kabul edilirse, önemli bir potansiyel risk olarak güvenlilik endişeleri listesine dâhil edilmelidir. Önemli potansiyel riskler, genellikle farmakovijilans planının bir parçası olarak daha fazla değerlendirme gerektirir.

Risk yönetimi planlamasıyla ilgili **eksik bilgiler**, ilacın belli bir öngörülen kullanımı (örn; uzun dönem kullanım) için güvenliliğinin veya güvenlilik profilinin şimdiye kadar karakterize edilenden farklı olup olmadığını belirlemek için yeterli bilgi bulunmayan belirli hasta popülasyonlarında kullanım için güvenliliği hakkındaki bilgi eksikliklerini ifade eder. Verilerin yokluğu (örn; bir popülasyonun klinik çalışmalardan hariç tutulması) otomatik olarak bir güvenlilik sorunu oluşturmaz. Bunun yerine risk yönetimi planlaması, bilinen güvenlilik profilinden farklı olabilecek durumlara odaklanmalıdır.

Konuyla ilgili kanıtlar (tanımlanmış risk), en uygun kanıtlardan başlayarak tanımlanmalı ve eleştirel olarak analiz edilmelidir. Kanıt türü, advers olayın doğasına, insidansına ve/veya şiddetine bağlı olabilir. Birden fazla kanıt türü mevcut olduğunda, önce daha yüksek kaliteli kanıtların sunulması ve ardından daha düşük kanıt derecelerine geçilmesi önerilir. Aşağıdakileri içerebilecek kanıtların geçerliliğini tartışın:

- Meta-analizler ve sistematik incelemeler:
    - Veri kaynağı ve türü (Literatür için kullanılan arama stratejilerini/terimlerini kısaca tanımlayın)
    - Veri kaynağı, seçim kriterleri, ağırlıklandırma, risk farklılıkları veya oran farklılıkları (varsa) vb. dâhil olmak üzere çalışma tasarımı ve metodolojileri
    - Sonuçların istatistiksel ve klinik önemi (eğer mümkün ve anlamlıysa)
    - Çalışma tasarımı, uygulanması veya yorumlanmasındaki sınırlamalar
- Klinik araştırma verileri, özellikle Faz IV çalışmaları:
    - Veri kaynağı ve türü (Literatür için kullanılan arama stratejilerini/terimlerini kısaca tanımlayın)
    - Kullanılan sonlanım noktaları, tedavi ve takip süresi ve bırakma oranları gibi bilgilerle birlikte çalışma kalitesi dâhil olmak üzere çalışma tasarımı ve metodolojileri
    - Plasebo veya diğer tedavilere kıyasla klinik araştırmalarda güvenlilik sorununun insidansı/yaygınlığı
    - Sonuçların istatistiksel ve klinik önemi
    - Çalışmalar arasında tutarlılık
    - Çalışma seçim süreci
    - Klinik araştırma verilerinin sınırlamaları (örn; örneklem büyüklükleri, hariç tutulan popülasyonlar, takip süresi)
- Gözlemsel çalışmalar:
    - Veri kaynağı ve türü (Literatür için kullanılan arama stratejilerini/terimlerini kısaca tanımlayın)
    - Kullanılan sonlanım noktaları, tedavi süresi ve takip gibi bilgilerle birlikte çalışma kalitesi de dâhil olmak üzere çalışma tasarımı ve metodolojileri
    - Güvenlilik sorununun sıklığı/yaygınlığı
    - Risk miktarının ölçümünün klinik/bilimsel önemi
    - Potansiyel yanlılıklar ve eksik veriler gibi karıştırıcı faktörleri düzeltme yöntemleri de dâhil olmak üzere, çalışmanın/çalışmaların klinik/bilimsel geçerliliği
- Advers İlaç Reaksiyonu Raporları:
    - Veri kaynağı ve türü: Sistem Organ Sınıfı (SOC; System Organ Classes) veya Düzenleyici Faaliyetler için Tıbbi Sözlük (MedDRA; Medical Dictionary for Regulatory Activities) sınıflandırma şemasına göre gruplandırılmış spontan

pazarlama sonrası advers ilaç reaksiyonu (ADR; Adverse Drug Reactions) raporları
- Raporlama dönemi, arama stratejileri ve/veya Standartlaştırılmış MedDRA Sorgusu (SMQ; Standardised MedDRA Queries) terimleri
- (İlgili) ciddi vakaların sayısı, niteliği ve sonucu
- ADR'lerin ilgili alt gruplardaki (örn; yaş, cinsiyet, doz, predispozan risk faktörleri, latens, tedavi süresi, demografi, birlikte kullanılan ilaçlar, altta yatan hastalıklar, aşırı doz ve/veya gıda veya ilaç etkileşimleri ve maruz kalmayan popülasyondaki insidans/prevalans değerleri) gidişatları, modelleri ve/veya korelasyonları
- Önemli vaka raporlarının özeti
- Seçilmiş vakaların nedensellik değerlendirmesi
- Mümkün olduğunda, ilişkinin nicel analizleri (örneğin, raporlama hızı, orantılı raporlama oranı, raporlama olasılık oranı, bilgi bileşeni (IC; information coefficient) & IC025, gibi)
- ADR raporlarının ve nicel analizlerin sınırlamaları (örn; raporların kalitesi, raporlama hızı, eksik bilgiler, veri madenciliği varsayımları, validite).

2.3.2 Konuya İlişkin Hususlar (Belirlenen Risk)

Bu bölüm, güvenlilik konusuna ilişkin kanıtları özetlemektedir. Tartışmalar şunları içerebilir:

- İlacın ve metabolitlerinin ilgili farmakolojik özellikleri (örn; bilinen/önerilen etki mekanizması/mekanizmaları, olası sınıf etkisi);
- İlacın aşırı dozu
- Farmakogenomik dâhil olmak üzere duyarlı/hassas popülasyonlar
- İlgili maruz kalma/kullanım verileri
- Onaylı kullanım vs. endikasyon dışı kullanım
- İlaçla ilgili uygulama veya tedavi sorunları
- İlaç kullanımı ile tanımlanmış güvenlilik sorunu arasındaki ilişkinin nicel gücü;
- Kanıtların gücünü ve kalitesini değerlendirin. Cochrane veya GRADE gibi referanslar uygun olduğu şekilde kullanılabilir.

2.3.3 Karşılaştırmalı Risklerin Tartışılması

Bu bölüm, ilacın (veya varsa sınıfının) sorun(lar)ını (tanımlanmış risk) aşağıdakilerle ilişkili risk sorunlarıyla (eğer bilgi mevcutsa) karşılaştırdığından, yarar/risk değerlendirmesiyle ilgili bağlamsal bilgi sağlamada faydalı olabilir:

- Diğer geleneksel tedaviler
- Cerrahi tedaviler/diğer müdahaleler
- Müdahale yok
- Diğer hususlar

2.4 Yarar/Risk Profilinin Değerlendirilmesi

2.4.1 Tanımlanan Risk için Yarar/Risk Profilinin Özeti ve Analizi

Bu bölüm, ürünün yarar/risk profiline ilişkin genel karar için bağlam ve gerekçe sağlar. Öncelik sırasına göre listelenen ilacın temel yararlarının ve kilit risklerinin bir özetini ve ilgili olduğunda destekleyici açıklamayı içermelidir. Bu bölüm ayrıca, aşağıdaki gibi kaynaklardan

her sorun için onaylı endikasyonlar altında kullanıldığında ürünün yararlarını ve risklerini karşılaştırmalıdır:

- Meta-analizler ve sistematik derlemeler
- Faz IV çalışmaları dâhil olmak üzere klinik araştırma verileri
- Gözlemsel çalışmalar
- Advers İlaç Reaksiyonu raporları (önce uluslararası kaynaklar, ardından Türkiye kaynakları)

Kanıtların kalitesi bu bölümde ele alınmalıdır (örneğin, iyi tasarlanmış bir Faz IV çalışması, kötü tasarlanmış bir meta-analiz ile karşılaştırılıyorsa). Tartışma, yarar derecesine karşı zarar derecesini yorumlamak için kullanılan veriler ve değer yargıları arasındaki ayrımı ve ayrıca belirsizliğin değerlendirme üzerindeki etkisini içermelidir. Referanslar, uygun olduğu şekilde kullanılabilir, örn; Cochrane.

2.4.2 Potansiyel Risk için Yarar/Risk Profilinin Özeti ve Analizi

Ürüne ait önemli potansiyel riskler mevcutsa, bu riskler göz önünde bulundurularak yarar/risk profilinin etkilenip etkilenmediğini değerlendirin.

2.4.3 Nicel Yarar/Risk Analizi

Şu anda yarar/risk değerlendirmeleri için belirli nicel veya yarı nicel metodolojiler gerekli değildir; ancak, yarar/risk değerlendirmesini desteklemek için sunumlara dâhil edilebilirler. Metodolojilerin, yazılımların, referansların ve analiz edilen verilerin ayrıntılı bir açıklaması eklenmelidir. İlaç üzerinde bir yarar/risk değerlendirmesi yapmak için kullanılan herhangi bir nicel veya yarı nicel metodolojiden elde edilen sonuçları tartışın. Her bir metodolojinin neden kullanıldığına dair kısa bir gerekçe ekleyin.

2.4.4 Yarar/Risk Analizi Bağlamı

Bu bölüm, yeni risk verileri veya daha yeni ilaçlarla karşılaştırma gibi mevcut bilgilerle karşılaştırıldığında, ruhsatlandırma sırasında ürünün bilinen yararlarının ve risklerinin gelişimini açıklamalıdır. Mümkün olduğunda benzer parametreler ve sonuç ölçütleri kullanılmalıdır. Göz önünde bulundurulması gereken faktörler şunları içerebilir:

- Mevcut tıbbi uygulama bağlamında yararlar ve riskler
- Ürünün yararları ve riskleri hakkında bilinenlerde değişiklik
- Yarar/risk değerlendirmesinin sınırlamaları (örn; önemli belirsizlikler veya bilinmeyenler).

2.5 Sonuçlar ve Risk Azaltma Seçenekleri

2.5.1 Sonuçlar

İlacın genel yarar/risk profilinin değişip değişmediğini ve değiştiyse nasıl olduğunu belirten kısa bir gerekçe ile ilacın yarar/risk analizi yoluyla geliştirilen sonucu özetleyin.

2.5.2 Risk Minimizasyon Seçenekleri

Varsa, genel yarar/risk profili değiştiyse olası risk minimizasyon seçeneklerini tanımlayın. Bu önlemler rutin ve/veya ilave risk minimizasyon önlemlerinden oluşabilir.

Rutin risk minimizasyon faaliyetleri

Rutin risk minimizasyon faaliyetleri, her ilaca uygulanan faaliyetlerdir. Bunlar;

- Kısa ürün bilgisi (KÜB),
- İç ve dış ambalaj üzerindeki etiketleme

- Kullanma talimatı (KT),
- Ambalaj boyutu,
- İlacın yasal statüsü ile bağlantılıdır.

Formülasyonun kendisi bile ürünün riskini en aza indirmede önemli bir rol oynayabilir.

KÜB ve KT

Sağlık mesleği mensupları ve hastalara ilaçlar hakkında bilgi veren, kontrollü ve standart formata sahip KÜB ve KT, riski minimize etmede önemli bir rol oynarlar.

Her iki materyal de rutin risk minimizasyon önerileri sağlar; ancak, KÜB ve KT'nin sağlayabileceği iki tür mesaj vardır:

- **Rutin risk iletişim mesajları**: genellikle KÜB'ün 4.8 bölümünde veya KT'nin 4. bölümünde bulunur; bu mesajlar sağlık mesleği mensuplarına ve hastalara tıbbi ürünün istenmeyen etkilerini iletir, böylece tedaviye ilişkin bilinçli bir karar verilebilir.
- **Riski ele almak için belirli klinik önlemleri öneren rutin risk minimizasyon faaliyetleri**: genellikle KÜB'ün 4.2 ve 4.4 bölümlerinde bulunur, ancak aynı zamanda 4.1, 4.3, 4.5, 4.6, 4.7 ve 4.9 ve KT'nin 2. ve 3. bölümlerde de bulunabilir; KÜB'deki uyarı ve önlem mesajları ve tavsiyelere örnekler:
  - Tedaviye başlamadan önce bir test yapılması.
  - Tedavi sırasında laboratuvar parametrelerinin izlenmesi.
  - Bulgu ve belirtilerin izlenmesi.
  - Advers olaylar gözlendiğinde veya laboratuvar parametreleri değiştiğinde dozun ayarlanması veya tedavinin durdurulması.
  - Tedavi kesintisinden sonra bir arınma prosedürünün uygulanması.
  - Doğum kontrolü önerilerinin sağlanması.
  - Ürünü alırken başka ilaçların kullanılmasının yasaklanması.
  - Advers olaya neden olabilecek risk faktörlerinin tedavi edilmesi veya önlenmesi.
  - Gecikmiş advers olayları erken evrelerde belirlemek için uzun süreli klinik takibin önerilmesi.

Ambalaj boyutu

Her ambalaj boyutu o ilaç için özel izinle verildiğinden, her ambalajdaki dozaj birimlerinin sayısının planlanması ve mevcut ambalaj boyutlarının aralığının belirlenmesi rutin risk yönetimi faaliyeti olarak değerlendirilebilir. Teoride, dozaj birimlerinin sayısının kontrol edilmesi, hastanın sağlık mesleği mensubunu belli aralıklarla görmesini sağlarken; test uygulama şansını artıracak ve hastanın muayene edilmeksizin geçirdiği zamanın kısalmasına imkân sağlayacaktır.

Doz aşımının veya amaç dışı kullanımın önemli bir risk olduğu düşünülüyorsa ambalaj büyüklüğünün küçük olması yararlı olacaktır.

Yasal statü

Bir ilacın piyasada bulundurulabileceği koşulların kontrol altında tutulması, ilacın kullanımı veya yanlış kullanımıyla ilişkili risklerin azaltılmasını mümkün kılar.

Ruhsat, ilacın tedarik edilmesi ve kullanımıyla ilgili olarak dayatılan şartları ve sınırlamaları ve hatta hangi koşullar altında hastaların kullanımına sunulabileceği ayrıntısını içermelidir. Buna yaygın olarak ilacın "yasal statüsü" denir. Bu genel olarak bir ilacın reçeteye tabî olup olmadığı bilgisini içerir. İlacın nerede uygulanabileceği (örn; bir hastanede) veya kim tarafından reçete edilebileceği (örn; uzman) gibi hususlarda sınırlama da getirebilir.

Reçete ile verilen ilaçlar özel reçeteye tabi ilaçlar ve belirli özel alanlarda kullanılmak üzere kısıtlanmış reçeteye tabi ilaçlar şeklinde sınıflandırılabilir.

Kısıtlanmış reçeteye tabî ilaçlar

İlaca ilk hangi uzman tarafından başlanacağını, idame reçetelerinin kimler tarafından yazılabileceğini, ilacın hangi şartlarda verileceğini ya da kullanılacağını kontrol etmek üzere kullanılabilir. Kısıtlanmış reçetelemeye tabî tutulmak üzere sınıflandırma yapılması düşünüldüğünde, aşağıdaki faktörlerin dikkâte alınması gerekir:

- İlaç, sahip olduğu farmasötik özellikler veya yeniliği nedeniyle ya da halk sağlığı açısından menfaatler gözetilerek; kullanımı sadece bir hastane ortamında takip edilebilecek tedaviler için ayrılabilir.
- İlaç, uygun teşhis donanıma sahip kuruluşlarda veya hastane ortamında teşhis edilmesi gereken durumların tedavisi için kullanılabilir; ancak uygulanması ve takibi başka yerde yapılabilir.
- İlacın, ayaktan tedavide kullanılması öngörülmüştür; ancak kullanımı çok ciddi advers reaksiyonlara neden olabileceğinden, reçetenin bir uzman tarafından yazılmasına ve tedavi süresince özel gözetim yapılmasına gerek vardır.

Özel reçeteye tabî ilaçlar

Özel reçeteye tabî olacak şekilde yapılan sınıflandırmada, aşağıdaki faktörler dikkâte alınmaktadır:

- İlacın, 1961, 1971 ve 1988 tarihli Birleşmiş Milletler Sözleşmeleri gibi uluslararası sözleşmeler kapsamında narkotik, psikotrop veya prekürsör madde olarak sınıflandırılmış bir maddeyi içermesi.
- İlacın yanlış kullanılmasının önemli bir suistimal edilme riski taşıması, bağımlılığa yol açması veya yasadışı amaçla kötüye kullanım riski taşıması.
- İlacın yeniliği veya özellikleri nedeniyle ihtiyati bir tedbir olarak, bir önceki paragrafta belirtilen gruba dâhil olan bir maddeyi içermesi.

İlâve risk minimizasyon faaliyetleri

İlâve risk minimizasyon faaliyetleri, sadece ilacın güvenli ve etkili kullanımı için önerilmelidir. Eğer ilâve risk minimizasyon faaliyetleri önerilirse, bunların neden gerekli olduğunun ayrıntılandırılması ve doğrulanması gereklidir. Bu tür önlemlere devam etme ihtiyacı periyodik olarak gözden geçirilmelidir (Bkz. İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu Modül IX–Risk Minimizasyon Önlemleri: Araçların Seçimi ve Etkinlik İndikatörleri-Bölüm II).

2.5.3 Pazarlama Sonrası Rutin Yarar/Risk Değerlendirilmesi

İlaçların pazarlama sonrasında yarar/risk değerlendirilmesi için en temel araçlardan birisi PYRDR'lerdir. PYRDR hazırlanması ve sunulmasına ilişkin uygulamalar ve gereklilikler İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu Modül III – Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu'nda belirtilmiştir.

2.6. Kurum Tarafından Yapılacak İşlemler

Ruhsat sahibi tarafından yapılan yarar/risk değerlendirmesi sonrası Kurum gerekli görmesi halinde aşağıdaki işlemlerden uygun olanları başlatır ve bunu ruhsat sahibine bildirir:

- Ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışması yapılması.

- Riski en aza indirecek tedbirlerin uygulanması.
- Ruhsatın askıya alınması, iptali veya ruhsatın geçerlilik süresinin uzatılmasının reddi.
- İlaç tedariğinin yasaklanması.
- Yeni kontrendikasyon ilavesi, önerilen dozun azaltılması ve endikasyon kısıtlaması gibi ilaç bilgilerinde değişiklik.

Ek 1: PGGR ya da PYRDR'den faydalanılabilecek ya da tekrar kullanılabilecek bölümler

Yarar/risk değerlendirmesi	Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporu (PGGR)	Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu (PYRDR)[1]
Arka plan bilgisi: Ürün bilgisi, kullanımı, maruziyet tahminleri, önceki güvenlilik müdahaleleri, hastalık(lar)/durum(lar) ve diğer tedavi seçenekleri	Bölümler: 1, 3, 4, 5	Bölümler: 1,3,4,5
*Güvenlik sorununun karakterizasyonu: Tıbbi geçmiş dâhil olmak üzere güvenlik sorununun kanıtları ve analizi	Dâhil edilmemiştir	Dâhil edilmemiştir
Yararların Karakterizasyonu ve Değerlendirilmesi: Etkililik ve gerçek yaşam etkililiği kanıtları, ürün ve metabolitlerin ilgili farmakolojik özellikleri, klinik çalışmalar ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilerle desteklenen alternatif tedaviler ile karşılaştırma	Dâhil edilmemiştir	Bölüm 17 (gelişmiş analiz gereklidir)
*Risk(ler)in Karakterizasyonu ve Değerlendirilmesi: Pazarlama öncesi ve sonrasında tanımlanan ilgili riskler	Dâhil edilmemiştir	Bölümler: 13, 15, 16
Yarar/Risk Profilinin Değerlendirilmesi: Ürünün yarar/risk profiline ilişkin genel kararın doğrulanması ve bağlamını sağlar, nicel veya yarı nicel analiz gereklidir.	Dâhil edilmemiştir	Bölüm 18 (gelişmiş analiz gereklidir)
Nihai Sonuçlar ve Riski Minimize Etme Seçenekleri: Etki analizini içeren takip önlemleri	Dâhil edilmemiştir	Bölüm 19 (gelişmiş analiz gereklidir)

*Ürün için Risk Yönetim Planında (RYP) bilgi bulunabilir.

Yararlanılan kaynaklar:

1. Format and content for post-market drug benefit-risk assessment in Canada Guidance document, Health Canada February 2019. https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/publications/drugs-health-products/content-drug-benefit-risk-assessment/content-drug-benefit-risk-assessment-eng.pdf

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
1	15.11.2022	Format güncellendi.
2	30.11.2022	Potansiyel risk tanımı yapıldı ve potansiyel risk için yarar/risk profilinin özeti açıklandı. Rutin risk minimizasyon faaliyetleri detaylandırıldı.
3	20.01.2023	2.6. Kurum tarafından yapılacak işlemler bölümü ilave edildi Kılavuz hazırlanırken yararlanılan kaynak ilave edildi.