İYİ FARMAKOVİJİLANS UYGULAMALARI KILAVUZU (İFU) MODÜL III

PERİYODİK YARAR/RİSK DEĞERLENDİRME RAPORU

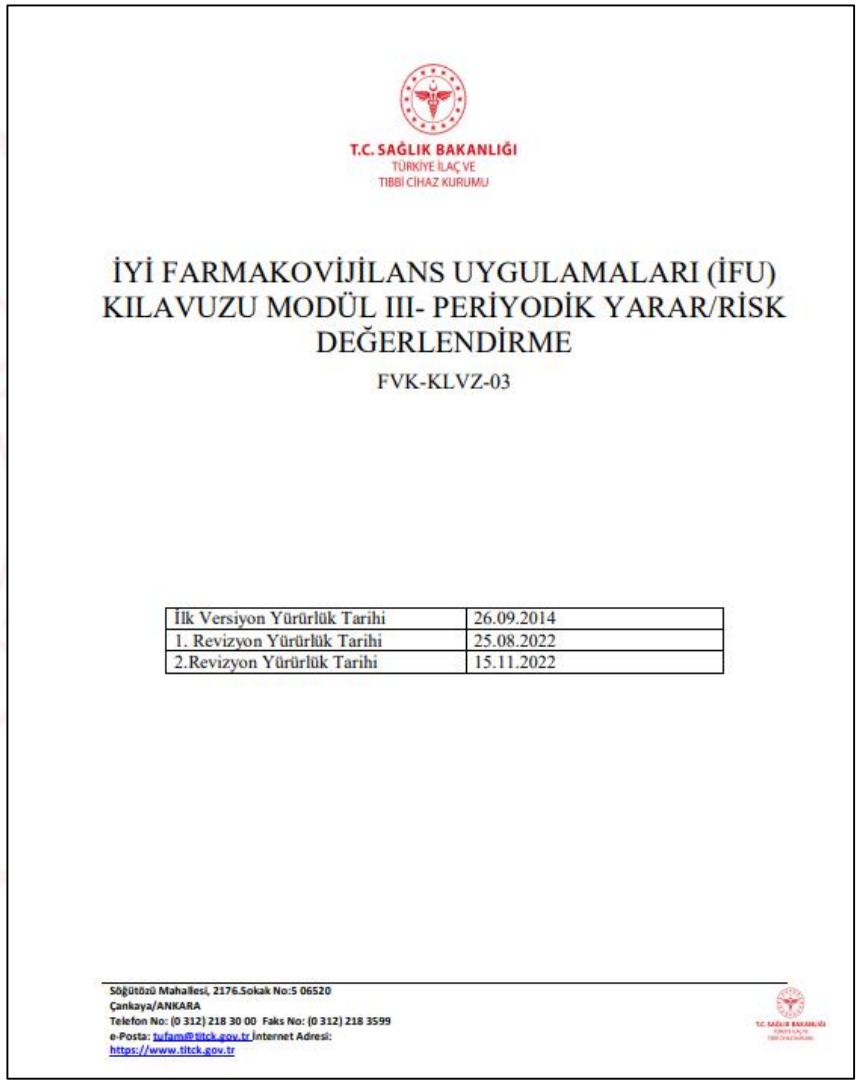
XXIV. Farmakovijilans Yetkilileri Eğitimi, 22-23 Şubat 2024

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

TANIM

- Periyodik yarar/risk değerlendirme raporu (PYRDR), ruhsat sahibinin **ruhsat sonrası dönemde önceden belirlenen zamanlarda belirli bir formatta hazırladığı, ilacın yarar/risk dengesine ilişkin değerlendirmeyi içeren raporu** ifade eder.

- Yarar/risk dengesinin yönetimi, ilacın **yaşam döngüsü boyunca devam etmesi gereken bir süreçtir.**



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

İYİ FARMAKOVİJİLANS UYGULAMALARI (İFU)
KILAVUZU MODÜL III- PERİYODİK YARAR/RİSK
DEĞERLENDİRME

FVK-KLVZ-03

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	26.09.2014
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	25.08.2022
2.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

GİRİŞ

- **PYRDR'nin odaklandığı temel konular**
  - Özet bilgi
  - Bilimsel güvenlilik değerlendirmesi
  - Bütünleşik yarar/risk değerlendirmesi

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

KAPSAM

- İlacın raporlama aralığı sırasında gerçekleştirilen yarar/risk dengesi analizi **daha önce bilinenler çerçevesinde güvenlilik, klinik araştırmalar sırasındaki etkililik** ve **mevcut etkililik bilgilerine ilişkin değerlendirmeleri** kapsamalıdır.

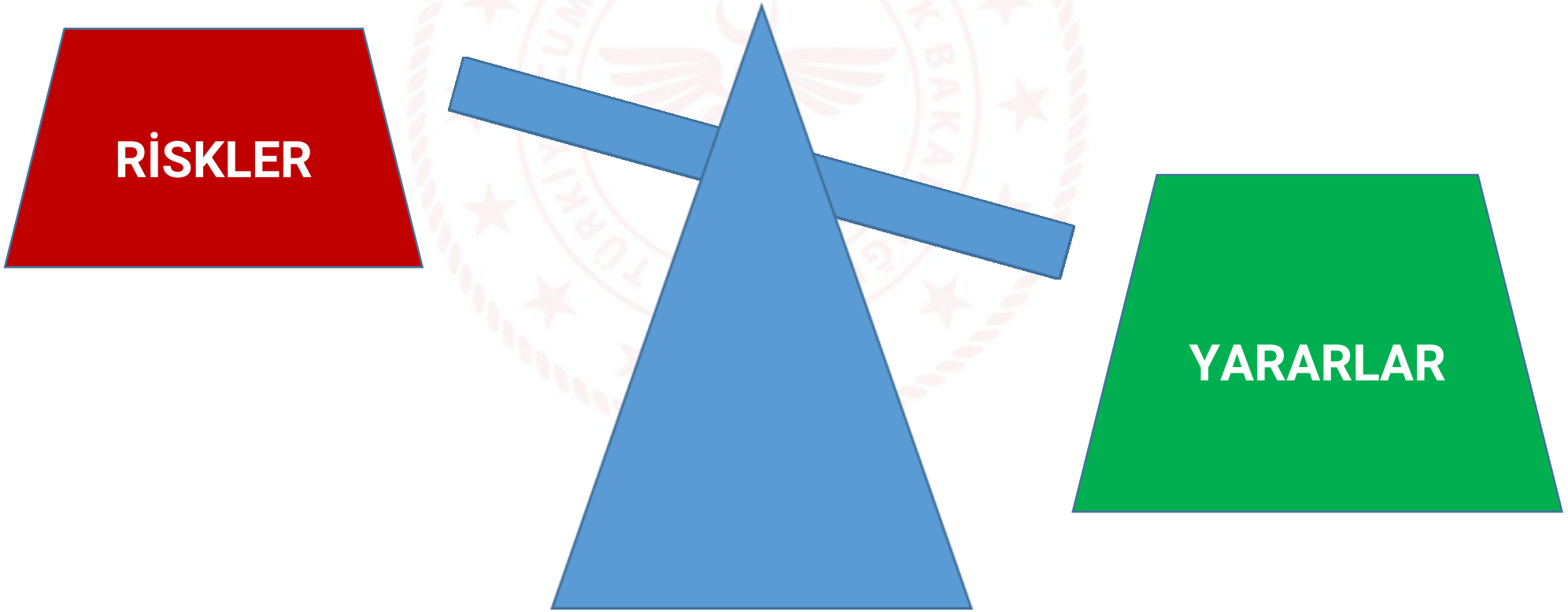
- Risk değerlendirmesi **ilacın tüm kullanımlarını** temel almalıdır.

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

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

KAPSAM

- Ruhsat sahibi, kümülatif güvenlilik verileri ve yarar/risk analizine dayanarak, PYRDR'de yapılan değerlendirmenin Kurum tarafından onaylı KÜB'de yol açabileceği sonuçlar da dahil olmak üzere ihtiyaç duyulan değişiklikler ve/veya aksiyonlar hakkında bir sonuca varmalıdır.



TEMEL İLKELER

- **Aynı etkin maddeyi içeren ve tek ruhsat sahibi adına ruhsatlandırılmış tüm ilaçlar** için **tek bir PYRDR** hazırlanır.

- PYRDR, farklı bir isim altında ve ayrı süreçlerle ruhsatlandırılmış olup olmadığına bakılmaksızın, **tüm endikasyonları, uygulama yollarını, dozaj şekillerini ve doz rejimlerini** kapsar.

- **Tamamen farklı endikasyonlar için** farklı formülasyonların olması gibi durumlarda **ayrı PYRDR'lerin hazırlanması** söz konusu olabilir. **Bu durumda Kurumdan tercihan ruhsatlandırma aşamasında onay alınmalıdır.**

TEMEL İLKELER

- **Bireysel olguların sistemli bir biçimde detaylandırılmış listelerine** ve **olgu anlatımlarına** PYRDR'de yer verilmez.

- **Köprü özet raporları ve ek raporlar** kabul edilmez.

- **Spesifik endikasyon**, **formülasyon** ya da **uygulama yoluna ilişkin bilgi**, referans ürün bilgisinde açık bir şekilde tanımlanmalıdır.

BÖLÜM BAŞLIKLAR-I

Bölüm I: İmzalı başlık sayfası

Bölüm II: İdari Özet

Bölüm III: İçindekiler tablosu

1. Giriş

2. Dünyadaki ruhsat durumu

3. Güvenlilik nedeniyle bildirim döneminde alınan tedbirler

4. Referans güvenlilik bilgilerindeki değişiklikler

5. Tahmin edilen maruziyet miktarı ve kullanım kalıpları

5.1. Klinik çalışmalardaki kümülatif maruziyet

5.2. Pazarlama sonrası kümülatif ve bildirim dönemine ait hasta maruziyeti

6. Özet cetvel verileri

6.1. Referans bilgiler

6.2. Klinik çalışma kaynaklı ciddi advers olaylara ait kümülatif özet cetveller

6.3. Pazarlama sonrası veri kaynaklarına ait kümülatif ve bildirim dönemine ait özet cetveller

BÖLÜM BAŞLIKLARI-II

7. Bildirim dönemi içinde klinik çalışmalardan elde edilen önemli bulguların özetleri

7.1. Tamamlanan klinik çalışmalar

7.2. Devam eden klinik çalışmalar

7.3. Uzun süreli takip

7.4. İlacın farklı terapötik alanda kullanımı

7.5. Sabit kombinasyon tedavilerine ilişkin yeni güvenlilik verileri

8. Girişimsel olmayan çalışmalara ait bulgular

9. Diğer klinik çalışmalardan ve kaynaklardan edinilen bilgiler

9.1 Diğer klinik çalışmalar

9.2 İlaç kullanım hataları

10. Klinik dışı veriler

11. Literatür

12. Diğer periyodik raporlar

13. Kontrollü klinik çalışmalarda tespit edilen etkisizlik durumları

14. Son dakika bilgileri

15. Yeni, devam eden ve kapanışı yapılmış sinyallerin genel özeti

BÖLÜM BAŞLIKLARI-III

16. Sinyal ve risk değerlendirmesi

16.1. Güvenlilik sorunlarının özeti

16.2. Sinyal değerlendirmesi

16.3. Risklerin ve yeni bilgilerin değerlendirmesi

16.4. Risklerin tanımlanması

16.5. Riski en aza indirme tedbirlerinin etkililiği (ilgili olduğunda)

17. Yarar değerlendirmesi

17.1. Klinik araştırmalar sırasında ve pazarlama sonrası dönemde tespit edilen önemli temel etkililik bilgileri

17.2. Klinik araştırmalar sırasında ve pazarlama sonrası dönemde yeni tespit edilen etkililik bilgileri

17.3. Yararların tanımlanması

18. Ruhsatlı endikasyonlara yönelik bütünleşik yarar/risk analizi

18.1. Yarar/risk bağlamı (Tıbbi ihtiyaç ve önemli alternatifler)

18.2. Yarar/risk analizi değerlendirmesi

19. Varılan sonuç ve tedbirler

20. Periyodik yarar/risk değerlendirme raporunun ekleri

BÖLÜM I: İMZALI BAŞLIK SAYFASI

Aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- İlacın/ilaçların **adı** ve **etkin maddesi**, **uluslar arası doğum tarihi**,

- Rapor **bildirim aralığı**, rapor **tarihi**, **ruhsat sahibi** hakkında ayrıntılı bilgi, **gizlilik beyanı** ve **imza**.

BÖLÜM II: İDARİ ÖZET ve İÇİNDEKİLER TABLOSU

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

GİRİŞ

Girişte aşağıdaki bilgiler bulunmalıdır:

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

DÜNYADAKİ RUHSAT DURUMU

Bu bölümde

- ilacın dünya çapında ilk ruhsatlandırılma tarihi
- endikasyon(lar)
- ruhsatlandırılmış doz(lar) ve
- nerede ruhsatlandırıldığı ile ilgili kısa bir özet sunulmalıdır.

GÜVENLİLİK NEDENİYLE BİLDİRİM DÖNEMİNDE ALINAN TEDBİRLER

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

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

REFERANS GÜVENLİLİK BİLGİLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Bu bölümde, raporlama aralığı dâhilinde referans güvenlilik bilgilerinde yapılan anlamlı değişikliklerin sıralanması gerekmektedir.

Bu tip değişiklikler arasında

- kontrendikasyonlara
- uyarılara, önlemlere
- ciddi advers ilaç reaksiyonlarına
- etkileşmelere
- devam eden veya tamamlanmış klinik çalışmalardan elde edilen önemli bulgulara ve
- önemli klinik dışı çalışma bulgularına (örn; karsinojenisite çalışmaları) ilişkin bilgiler yer alabilir.

TAHMİN EDİLEN MARUZİYET MİKTARI VE KULLANIM KALIPLARI

- Bu bölüm, satış hacimleri ve reçete hacimleri ile ilgili tüm verileri de içerecek şekilde, ilaca maruz kalan popülasyonun doğru bir tahminini içermelidir.

- Bu bölümde, gönüllü maruziyetinin hesaplanması için kullanılan yöntemin/yöntemlerin kısa tanımı ve yöntemin sınırları ile birlikte, ilaca maruz kalan popülasyonun büyüklük ve nitelik tahminleri de yer alacaktır

KLİNİK ÇALIŞMALARDAKİ KÜMÜLATİF MARUZİYET

- Ruhsat sahibinin desteklediği klinik çalışmalarda incelenen hastalara ilişkin bilgiler mümkünse tablo formatında yer almalıdır.

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

Tablo 2. Klinik çalışmalardaki tahmini kümülatif gönüllü maruziyeti

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

Tedavi	Gönüllü sayısı
İlaç	
Karşılaştırma ürünü	
Plasebo	

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

	Gönüllü sayısı		
Yaş aralığı	Erkek	Kadın	Toplam

[tarih] itibariyle tamamlanmış çalışmalardan elde edilen veriler

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

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

[tarih] itibariyle tamamlanmış çalışmalardan elde edilen veriler

PAZARLAMA SONRASI KÜMÜLATİF VE BİLDİRİM DÖNEMİNE AİT HASTA MARUZİYETİ

- Mümkün olduğunda, kümülatif maruziyet (UDT'de bu yana) ve dönemsel maruziyet (bir önceki PYRDR'nin veri kilit noktasından bu yana) için ayrı tahminler sunulmalıdır.

Pazarlama deneyiminden hesaplanan maruziyete yönelik tablo formatları aşağıdaki gibidir:

Tablo 6. Pazarlama deneyimindeki aralıklı maruziyet

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

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

Tablo 5. Pazarlama deneyimindeki kümülatif maruziyet

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

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

ÖZET CETVEL VERİLERİ- REFERANS BİLGİLER

- Advers olayların/reaksiyonların sunumu için kullanılan kodlama sözlüğünün versiyonu/versiyonları belirtilmelidir.

KLİNİK ÇALIŞMA KAYNAKLI CİDDİ ADVERS OLAYLARA AİT KÜMÜLATİF ÖZET CETVELLER

- UGDT'den, mevcut PYRDR'nin veri kilit noktasına kadar olan süreçte ruhsat sahibinin klinik çalışmalarında bildirilen ciddi advers olaylar sunulmalıdır.

PAZARLAMA SONRASI VERİ KAYNAKLARNA AİT KÜMÜLATİF VE BİLDİRİM DÖNEMİNE AİT ÖZET CETVELLER

- UDT'den, mevcut veri kilit noktasına kadar olan advers reaksiyonların kümülatif ve bildirim dönemine ait verileri sunulmalıdır.
- Pazarlama sonrası veri kaynaklarından elde edilen advers ilaç reaksiyonlarının özet cetvellerine yönelik örnek aşağıda verilmiştir.

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

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

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

BİLDİRİM DÖNEMİ İÇİNDE KLİNİK ÇALIŞMALARDAN ELDE EDİLEN ÖNEMLİ BULGULARIN ÖZETLERİ

- Raporlama aralığında ruhsat sahibinin desteklediği klinik araştırmalardan elde edilen ve klinik olarak anlamlı şekilde ortaya çıkan **önemli etkililik** ve **güvenlilik** bulgularının özetini içermelidir.

TAMAMLANAN KLİNİK ÇALIŞMALAR

- PYRDR'nin bu alt bölümünde, raporlama aralığında tamamlanan klinik çalışmalardan elde edilen klinik olarak önemli **etkililik ve güvenlilik** bulgularının özeti sunulmalıdır.

DEVAM EDEN KLİNİK ÇALIŞMALAR

- PYRDR'nin bu alt bölümünde, raporlama aralığında devam eden klinik çalışmalardan elde edilen klinik olarak önemli **etkililik ve güvenlilik** bulgularının özeti sunulmalıdır.

UZUN SÜRELİ TAKİP

- Özellikle ileri tedavi ürünleri (örn; **gen tedavisi**, **hücre tedavisi ürünleri** ve **doku mühendisliği ürünleri)** olmak üzere araştırma ürünlerinin klinik çalışmalarından elde edilen, gönüllülerin uzun süreli takip bilgileri sunulmalıdır (geçerli olduğunda).

İLACIN FARKLI TERAPÖTİK ALANDA KULLANIMI

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

SABİT KOMBİNASYON TEDAVİLERİNE İLİŞKİN YENİ GÜVENLİK VERİLERİ

- PYRDR'nin konusu olan etkin madde aynı zamanda bir **sabit kombinasyon ilacı** veya bir **çoklu-ilaç rejiminin bileşeni** olarak geliştirilmekteyse veya ruhsatlandırılmışsa, bu alt bölümde kombinasyon tedavisinin kullanımından elde edilen önemli güvenlilik bulguları özetlenmelidir.

GİRİŞİMSEL OLMAYAN ÇALIŞMALARA AİT BULGULAR

- Raporlama aralığında ortaya çıkan, ruhsat sahibi tarafından desteklenen girişimsel olmayan çalışmalardan elde edilen ve yarar/risk değerlendirmesi üzerinde etkisi olması muhtemel bilgiler veya önemli güvenlilik bilgileri özetlenmelidir (örn; **gözlem çalışmaları**, **epidemiyolojik çalışmalar**, **kayıtlar** ve **aktif gözetim programları**).

DİĞER KLİNİK ÇALIŞMALARDAN VE KAYNAKLARDAN EDİNİLEN BİLGİLER

- Çalışma ortamı dışından da veri toplanabilir. Şüpheli advers reaksiyonla sonuçlanmayan olay raporları veya kullanım kalıplarından elde edilen bilgiler de, alt bölümler olan 9.1 ve 9.2 dahil edilebilir (örn; **asemptomatik doz aşımı, ilacın suistimali, referans ürün bilgisinde önerilenin dışında kullanım ya da özel popülasyonlarda kullanım raporlarından elde edilen bilgiler**).

DİĞER KLİNİK ÇALIŞMALAR

- Ruhsat sahibinin erişebildiği, **Hasta destek programları**, **Klinik çalışma kaynaklı ilacın yarar /risk değerlendirmesi ile ilgili bilgiler** özetlenmelidir.

İLAÇ KULLANIM HATALARI

- Advers sonuç ile ilişkili olmasa bile, **ilacın hatalı kullanım potansiyeli** ve **hatalı ilaç kullanım kalıpları** ile ilgili bilgiler bu alt bölümde özetlenmelidir.

KLİNİK DIŞI VERİLER

- Raporlama aralığında tamamlanan veya devam eden **klinik-dışı in vivo** ve **in vitro çalışmalardan elde edilen önemli güvenlilik bilgiler**i (karsinojenisite, üreme veya immünotoksisite çalışmaları) özetlenmelidir.

LİTERATÜR

- Ruhsat sahibinin raporlama aralığında haberdar olduğu yayınlanmamış taslaklar veya hakemli bilimsel dergilerde yayımlanan literatürlerdeki yeni ve anlamlı güvenlilik bulgularının özetini içermelidir.

DİĞER PERİYODİK RAPORLAR

- Yalnızca **sabit kombinasyon ilaçları** veya Kurum ile uzlaşmaya varılarak **birden fazla PYRDR'nin hazırlandığı birden fazla endikasyona** ve/veya **formülasyona sahip ilaçlar** ile ilgili olarak sunulmalıdır, ancak belirli durumlarda geçerlidir.

KONTROLLÜ KLİNİK ÇALIŞMALARDA TESPİT EDİLEN ETKİSİZLİK DURUMLARI

- İlaçların etkisizliğine işaret eden klinik çalışmalara veya yerleşik tedavilere kıyasla ortaya çıkan **etkisizliğe dair veriler** özetlenmelidir.

SON DAKİKA BİLGİLERİ

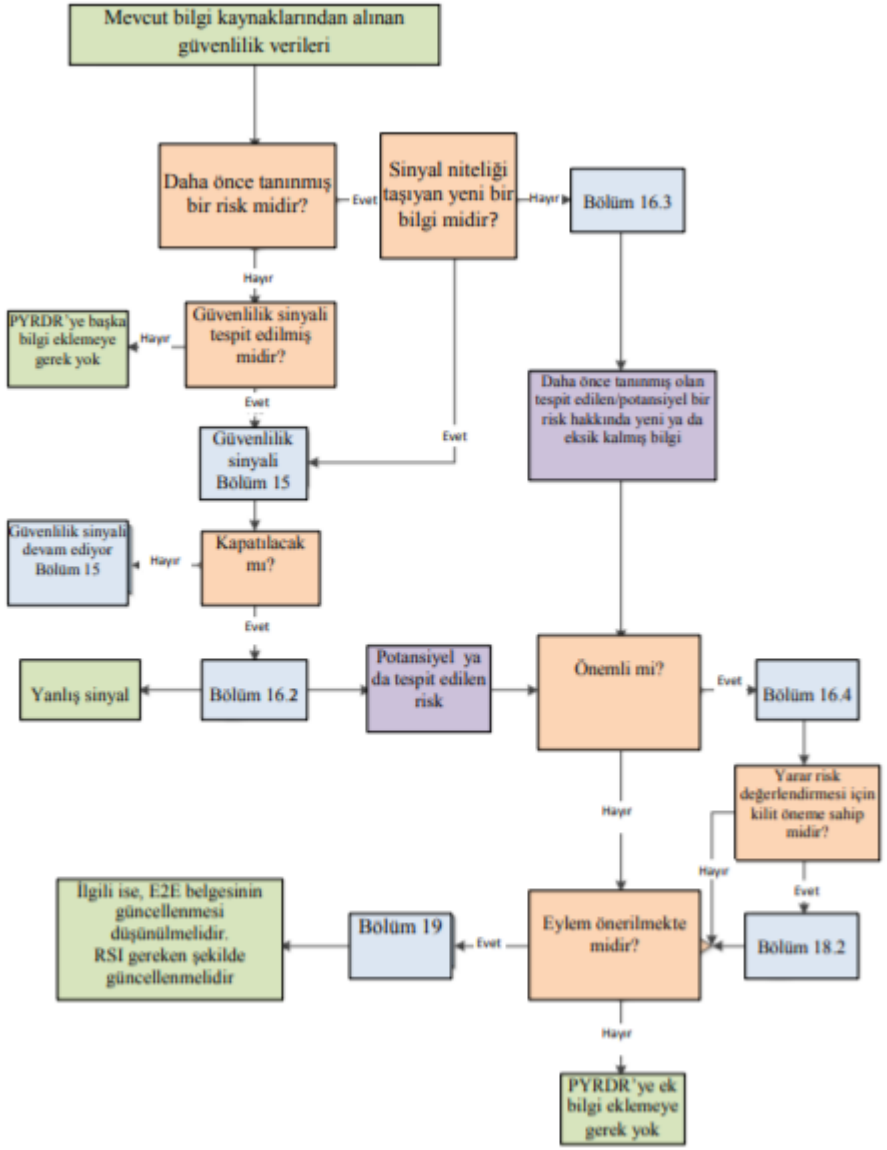
- Veri kilit noktasından sonra, PYRDR hazırlama periyodu içerisinde elde edilen potansiyel olarak **önemli güvenlilik** ve **etkililik bulguları** özetlenir.

YENİ, DEVAM EDEN VEYA KAPANIŞI YAPILMIŞ SİNYALLERİN GENEL ÖZETİ

- Bu bölümün amacı, raporlama dönemi sonunda değerlendirmesi devam eden sinyallerde olduğu gibi raporlama döneminde **kapanışı yapılan** (örn; tamamlanan değerlendirme) **sinyaller** için yüksek düzeyde genel bir bakış sağlamaktır.

- PYRDR'nin raporlama döneminin sonunda sinyal değerlendirme durumuna bağlı olarak yeni sinyaller kapanmış ya da devam eden olarak sınıflandırılabilir.

- Ruhsat sahibi, bu bölüm içinde veya bir ek olarak raporlama dönemi sonunda kapanmış veya devam eden tüm sinyalleri tablo halinde listelemelidir.


Mevcut bilgi kaynaklarından alınan güvenlilik verileri
Daha önce tanınmış bir risk midir?
Evet
Sinyal niteliği taşıyan yeni bir bilgi midir?
Hayır
Bölüm 16.3
Hayır
PYRDR'ye başka bilgi eklemeye gerek yok
Hayır
Güvenlilik sinyali tespit edilmiş midir?
Evet
Daha önce tanınmış olan tespit edilen/potansiyel bir risk hakkında yeni ya da eksik kalmış bilgi
Evet
Güvenlilik sinyali Bölüm 15
Güvenlilik sinyali devam ediyor Bölüm 15
Hayır
Kapatılacak mı?
Evet
Yanlış sinyal
Bölüm 16.2
Potansiyel ya da tespit edilen risk
Önemli mi?
Evet
Bölüm 16.4
Yarar risk değerlendirmesi için kilit öneme sahip midir?
Hayır
Hayır
Evet
İlgili ise, E2E belgesinin güncellenmesi düşünülmelidir. RSI gereken şekilde güncellenmelidir
Bölüm 19
Evet
Eylem önerilmekte midir?
Bölüm 18.2
Hayır
PYRDR'ye ek bilgi eklemeye gerek yok

SİNYAL VE RİSK DEĞERLENDİRMESİ GÜVENLİLİK SORUNLARININ ÖZETİ

- Bu alt bölümün amacı, yeni bilgi ve değerlendirmelerin yapılabileceği, **raporlama aralığının başlangıcındaki önemli güvenlilik endişelerinin** özetinin sunulmasıdır.

- **Aşağıdaki güvenlilik bilgilerinin sunulması gerekmektedir:**
  - Önemli tanımlanmış riskler
  - Önemli potansiyel riskler
  - Önemli eksik bilgiler

SİNYAL DEĞERLENDİRMESİ

- Raporlama aralığında kapanan tüm güvenlilik sinyallerinin (önemli olarak sınıflandırılmış olsun ya da olmasın) değerlendirme sonuçları özetlenmelidir

- Bu alt bölüme dahil edilmesi gereken iki ana sınıflandırma vardır:
  - Değerlendirme sonrasında, mevcut bilgilerin bilimsel değerlendirmesi ve tıbbi kanaat ışığında hatalı sinyal olduğu gerekçesiyle reddedilen sinyaller.
  - Değerlendirme sonrasında, etkisizlik de dahil olmak üzere, potansiyel veya tanımlanmış risk olarak kategorize edilen sinyaller.

RİSKLERİN VE YENİ BİLGİLERİN DEĞERLENDİRMESİ

- Bu bölümde “Sinyal değerlendirmesi” alt bölümüne henüz dâhil edilmeyen ve daha önce fark edilenle ilişkili **yeni bilginin eleştirisel olarak değerlendirilmesi** gerekmektedir.

- **Yeni bilgiler aşağıdaki şekilde organize edilebilir:**
  - Önemli potansiyel risklere yönelik yeni bilgiler
  - Önemli tanımlanmış risklere yönelik yeni bilgiler
  - Önemli olarak sınıflandırılmamış diğer potansiyel risklere ilişkin yeni bilgiler
  - Önemli olarak sınıflandırılmamış diğer tanımlanmış risklere ilişkin yeni bilgiler
  - Önemli eksik bilgilere ilişkin güncellemeler

RİSKLERİN TANIMLANMASI

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

RİSKİ EN AZA İNDİRME TEDBİRLERİNİN ETKİLİLİĞİ (UYGULANABİLİRSE)

- Raporlama aralığında elde edilen önemli tanımlanmış risklere ilişkin spesifik risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliği ve/veya kısıtlılıkları ile ilgili bilgiler PYRDR'nin bu alt bölümünde özetlenmelidir.

- Riski en aza indirme faaliyetlerinin amacı, advers ilaç reaksiyonunun meydana gelme olasılığının veya şiddetinin azaltılmasıdır.

- Riski en aza indirme faaliyetleri, rutin risk minimizasyon faaliyetleri (**örn; KÜB**) veya ilave risk minimizasyon faaliyetlerinden (**örn; Doktor Bilgilendirme Mektupları/eğitim materyalleri**) oluşabilir.

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR SIRASINDA VE PAZARLAMA SONRASI DÖNEMDE YENİ TESPİT EDİLEN ETKİLİLİK BİLGİLERİ

- Bazı ilaçların onaylı endikasyonlarının etkililiğine ilişkin ek bilgiler raporlama aralığı sırasında elde edilebilir. Bu tip bilgiler PYRDR'nin bu alt bölümünde sunulmalıdır.

- Eğer mümkünse, onaylı endikasyonlarda gerçek kullanım şartları altındaki etkililik ile ilgili yeni bilgi de bu alt bölümde sunulmalıdır.

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

YARARLARIN TANIMLANMASI

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

RUHSATLI ENDİKASYONLARA YÖNELİK BÜTÜNLEŞİK YARAR RİSK ANALİZİ

- Ruhsat sahibi, bu PYRDR bölümünde klinik uygulamada kullanıldığı şekliyle, **ilacın yararları ve risklerine ilişkin genel bir değerlendirme** sunmalıdır.

YARAR RİSK BAĞLAMI (TIBBİ İHTİYAÇ VE ÖNEMLİ ALTERNATİFLER)

- Onaylı endikasyonlarda **ilaca yönelik tıbbi ihtiyacın kısa tanımı** ve **alternatiflerin özeti** (tıbbi, cerrahi veya diğer; tedavi olmama seçeneği de dâhil) sunulmalıdır.

YARAR RİSK ANALİZİ DEĞERLENDİRMESİ

- Yarar/risk dengesi endikasyona ve popülasyona özgüdür. Bu sebeple, birden fazla endikasyon için ruhsatlandırılmış ilaçlarda, yarar/risk dengeleri genellikle her bir endikasyon için ayrı ayrı değerlendirilmeli ve sunulmalıdır.

- Yarar/risk değerlendirmesi, yarar ve risklerin karşılaştırılmasını kolaylaştıracak şekilde sunulmalı ve tartışılmalıdır.

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

VARILAN SONUÇ VE TEDBİRLER

- Ruhsat sahibi kümülatif güvenlilik verilerinin ve yarar/risk analizinin değerlendirilmesine dayanılarak, **referans ürün bilgisinde değişiklik yapılması gerekip gerekmediğini değerlendirmeli** ve varsa, uygun değişiklikleri önermelidir.

- Ruhsat sahibi, kümülatif güvenlilik verilerinin ve yarar/risk analizinin değerlendirilmesi sonucunda, PYRDR'si sunulan ilaca ait onaylı KÜB ve KT'yi etkileyen durumlar da dahil olmak üzere değişiklik ve/veya aksiyon ihtiyacı olup olmadığına dair bir sonuca varmalıdır.

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

EKLER

PYRDR'de ekler aşağıda yer aldığı gibi numaralandırılmalıdır:

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

PYRDR HAZIRLAMA ve SUNUM PERİYOTLARI

- Ruhsatına sahip olunan ilacın etkin maddesi, EMA'nın resmi internet sitesinde yer alan Avrupa Birliği referans tarih ve sunum sıklıkları listesinde (List of EURDs and frequency of submission of PSURs) yer alıyorsa, ruhsat sahibi PYRDR'leri Türkiye'de ruhsat almasını takiben bu listeye uyum sağlayarak hazırlar.

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

PYRDR HAZIRLAMA ve SUNUM PERİYOTLARI

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

PYRDR HAZIRLAMA ve SUNUM PERİYOTLARI

Ruhsat geçerlilik süresinin uzatılması sırasında PYRDR sunumu

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

- Farmakolojik Değerlendirme Birimi tarafından **KÜB/KT'nin güncelliğinin onaylanmasını takiben** Farmakovijilans Risk Yönetim Birimine PYRDR değerlendirilmesi için başvuru yapılır.

- Ruhsat yenileme kapsamındaki raporlar kümülatif verileri (ilacın ruhsat tarihinden itibaren 48 aylık veri) içerecek şekilde tek bir rapor halinde hazırlanmalıdır. 29.03.2017 tarihli sendika dernek duyurusu doğrultusunda başvuru yapılmasına dikkat edilmelidir.

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

PYRDR HAZIRLAMA ve SUNUM PERİYOTLARI

- Ruhsat sahiplerinin PYRDR'lerini aşağıda belirtilen zaman çizelgesi doğrultusunda hazırlamaları gerekmektedir:
  - 12 aya kadarki aralıkları kapsayan PYRDR'ler için veri kilit noktasından itibaren 70 takvim günü içerisinde (tam 12 aylık aralıklar dâhil olmak üzere)
  - 12 ayı aşan aralıkları kapsayan PYRDR'ler için veri kilit noktasından itibaren 90 takvim günü içerisinde PYRDR hazırlanmış olmalıdır.

PYRDR HAZIRLAMA ve SUNUM PERİYOTLARI

HİZMETE ÖZEL

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 46977249-510.01-E.70283 29.03.2017
Konu : Ruhsat yenileme kapsamında PYRDR'lerin sunumları

DOSYA

30 Mart 2017 tarihi itibariyle, ruhsat yenileme amacıyla hazırlanan Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporlarının (PYRDR) Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi, Farmakovijilans Risk Yönetimi Birimi'ne sunulması gerekmektedir. Ayrıca ruhsat sahibi, "İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik ve İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu Modül III-Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu" gereğince PYRDR'nin değerlendirilmesi sonrasında KÜB/KT'yi etkileyen yeni güvenlilik bilgilerinin ortaya çıkması durumunda Kurum tarafından talep edilmeden varyasyon başvurusunda bulunmak zorundadır.

Söz konusu PYRDR'lerin sunumu, sadece elektronik olarak yapılacak olup basılı evrak kabul edilmeyecektir. İlgili doküman, "Ruhsat yenileme kapsamında Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu" doküman tipi seçilerek elektronik sisteme eklenmelidir. Raporların sunulması sırasında Ek 1'de yer alan üst yazı formatı kullanılmalıdır. Üst yazının ekleri aşağıdaki şekilde olmalıdır:

a. Ek 2'de yer alan başvuru formu,
b. Ek 3'de yer alan PYRDR başvurusuna ilişkin kapak yazısı,
c. Türkçe PYRDR idari özeti,
d. Ruhsatname/izin belgesinin arkalı önlü fotokopisi,
e. PYRDR ve ekleri,
f. Son onaylı KÜB/KT,
g. Varsa önerilen KÜB/KT,
h. Varsa orijinal KÜB/KT.

30 Mart 2017 tarihi itibari ile Farmakovijilans Risk Yönetimi Birimi'ne yapılacak ruhsat yenileme kapsamında hazırlanan PYRDR sunumlarında yukarıda belirtilen format kullanılacak olup uygun olmayan başvurular iade edilecektir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Hakkı GÜRSÖZ
Kurum Başkanı

EK 1: Üst yazı formatı (1 sayfa)
EK 2: Başvuru formu (8 sayfa)
EK 3: PYRDR başvurusuna ilişkin kapak yazısı (1 sayfa)

Dağıtım:
Gereği:
Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği
Türkiye İlaç Sanayi Derneği
İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası
Gelişimci İlaç Firmaları Derneği
Sağlık Ürünleri Derneği
Kamu İlaç Tedarikçileri Derneği
ISPE Sağlık Bilimleri Derneği

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 34 60

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : ZW56ZmxXM0FyZW56RGl3Q3NRYnUy

ÜST YAZI

Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Daire Başkanlığı
Farmakovijilans Risk Yönetimi Birimi

Konu: Ruhsat yenileme kapsamında ……. adlı ilaca/ilaçlara ait Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporunun gönderimi

Ruhsatına/iznine sahip olduğumuz …… adlı ilaç/ilaçlar için …… dönemini kapsayan Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu ekte sunulmaktadır.

Bilginizi ve gereğini arz ederim.

Farmakovijilans Yetkilisi/ Farmakovijilans Yetkilisi Vekili'nin adı soyadı

Elektronik dokümanların arama yapılabilir pdf olarak hazırlandığını taahhüt ederim.

Bu evrak elektronik olarak imzalanmıştır.

EK 1: Başvuru formu *(elektronik olarak imzalanmış)*
EK 2: PYRDR başvurusuna ilişkin kapak yazısı *(elektronik olarak imzalanmış)*
EK 3: Türkçe PYRDR idari özeti *(elektronik olarak imzalanmış)*
EK 4: Ruhsatname/izin belgesinin arkalı önlü fotokopisi
EK 5: PYRDR ve PYRDR ekleri *(arama yapılabilir pdf formatında)*
EK 6: Onaylı KÜB/KT *(arama yapılabilir pdf formatında)*
EK 7: Varsa önerilen KÜB/KT *(arama yapılabilir pdf formatında, temiz ve çalışma kopyaları ile birlikte)*
EK 8: Orijinal KÜB/KT *(arama yapılabilir pdf formatında) – Ülkemizde jenerik olarak ruhsatlanan ilaçlar ham "ülkemizde ruhsatlı orijinal ilacın son onaylı Türkçe KÜB/KT"sini hem de varsa ilacın EMA, eMC, FDA'deki son onaylı KÜB/KT"sini ilave etmelidir. Ülkemizde orijinal olarak ruhsatlanan ilaçlar varsa ilacın EMA, eMC, FDA'deki son onaylı KÜB/KT"sini ilave etmelidir.*

BAŞVURU FORMU

FARMAKOVİJİLANS ve KONTROLE TABİ MADDELER DAİRE BAŞKANLIĞI
FARMAKOVİJİLANS RİSK YÖNETİMİ BİRİMİ

RUHSAT YENİLEME KAPSAMINDA
PERİYODİK YARAR/RİSK DEĞERLENDİRME RAPOR SUNUMU BAŞVURU FORMU

1. İLAÇ BİLGİLERİ

1.1. İlaç/İlaçların adı
1.2. İlacın içerdiği etkin madde/maddeler
1.3. Ruhsat sahibi
1.4. Türkiye ruhsat tarihi
…/…/….
1.5. Türkiye'de ilk defa piyasaya çıkma tarihi
…/…/….
1.6. İlaç şu anda piyasada mı?
☐ Evet ☐ Hayır
1.7. Dünya ruhsat tarihi ve ilk ruhsatlandırıldığı ülke (etkin madde bazında)

PYRDR DEĞERLENDİRME RAPORU

PERİYODİK YARAR/RİSK DEĞERLENDİRME RAPORU
ETKİN MADDE(LER):<Ad(lar)>
ATC KODU/KODLARI: <Kod(lar)>

KAPSANAN TIBBİ ÜRÜNLER:

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

ULUSLARARASI DOĞUM TARİHİ: <Tarih>

Bu Raporun Kapsadığı Dönem:
<tarih> tarihinden <tarih> tarihine (örn;veri kilit noktası) kadar
Bu Raporun Tarihi:
<Tarih>

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

RUHSAT SAHİBİNİN ADI VE ADRESİ:
<Ad>
<Adres>

FARMAKOVİJİLANS YETKİLİSİNİN ADI VE İLETİŞİM BİLGİLERİ:
<Ad, soyad>
<Adres>
<Telefon numarası>
<Faks numarası>
<E-posta adresi>

"Farmakovijilans verilerinin doğruluğunu beyan ve taahhüt ederim."

Bu evrak elektronik olarak imzalanmıştır.

DAĞITIM LİSTESİ

<Yetkili otorite>	<Kopya sayısı>

PYRDR HAZIRLAMA ve SUNUM PERİYOTLARI

Sağlık Bakanlığı

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Giden Evrak Servisi
Giden Evrak No: 160748
Giden Evrak Tarihi: 30.12.2015
Güvenlik Kodu: 461464
İşlem Takip No: 2042505

Sayı : 46977249-510.01
Konu : Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Rapor sunumları hakkında

DOSYA

"İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik"in 22. Madde 9. Fıkrası gereğince ruhsat sahipleri, periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarını ilaç piyasaya çıktıktan 18 ay sonra veya ilacı kullanan hasta sayısı 10.000'e ulaştığı zaman Kuruma sunmak zorundadır. Bu doğrultuda 15.04.2014 tarih ve sonrasında piyasaya ilk defa çıkan ilaçların periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarının "Risk Yönetimi Daire Başkanlığı Farmakovijilans Risk Yönetimi Birimi"ne sunulması gerekmektedir.

Ayrıca rapor kapsamında yapılan değerlendirme sonucunda, yarar/risk profili ya da kısa ürün bilgisi/kullanma talimatını etkileyen yeni güvenlilik bilgilerinin ortaya çıkması durumunda Kurum tarafından talep edilmeden ruhsat sahibinin varyasyon başvurusunda bulunması gerekmektedir.

Farmakovijilans Risk Yönetimi Birimine rapor sunulması sırasında Ek 1'de yer alan üst yazı formatı kullanılmalıdır. Üst yazının ekleri aşağıdaki şekilde olmalıdır:

a. Ek 2'de yer alan başvuru formu
b. Ek 3'de yer alan PYRDR başvurusuna ilişkin kapak yazısı
c. Islak imzalı Türkçe PYRDR idari özeti
d. CD içerisinde arama yapılabilir pdf formatında;
   - Ruhsatname/izin belgesinin arkalı önlü fotokopisi,
   - Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu ve ekleri,
   - Son onaylı KÜB/KT,
   - Varsa önerilen KÜB/KT,
   - Orijinal KÜB/KT.

28 Aralık 2015 tarihi itibari ile Farmakovijilans Risk Yönetimi Birimi'ne yapılacak Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu sunumlarında yukarıda belirtilen format kullanılacak olup uygun olmayan başvurular iade edilecektir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.

Doç. Dr. Osman Arıkan NACAR
Kurum Başkanı

EK 1: Üst yazı formatı (1 sayfa)
EK 2: Başvuru formu (7 sayfa)
EK 3: PYRDR başvurusuna ilişkin kapak yazısı (1 sayfa)

Dağıtım:
Gereği:
Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği
Türkiye İlaç Sanayi Derneği
İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası
Gelişimci İlaç Firmaları Derneği
Sağlık Ürünleri Derneği
Kamu İlaç Tedarikçileri Derneği

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır.
Doküman https://e-islemler.titck.gov.tr/elmza/elmzakontrol.aspx adresinden kontrol edilebilir.
Güvenli elektronik imzalı aslı ile aynıdır.

Sögütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5, 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 35 99
www.ilgm.gov.tr

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