



MODUL

FARMAKOVIGILANS UNTUK INDUSTRI FARMASI Proyek "*Ensuring Drug and Food Safety*"



BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
JAPAN INTERNATIONAL COOPERATION AGENCY
2020

KATA PENGANTAR

Farmakovigilans adalah seluruh kegiatan tentang pendeteksian, penilaian, pemahaman, dan pencegahan efek samping atau masalah lainnya terkait dengan penggunaan obat. Keamanan penggunaan obat beredar harus secara terus-menerus dipantau karena keterbatasan informasi keamanan pada fase pengembangan obat (uji klinik). Pemantauan ini dilakukan melalui aktivitas farmakovigilans. Tujuan dilakukannya farmakovigilans adalah untuk mendeteksi masalah keamanan obat yang belum diketahui, mendeteksi peningkatan frekuensi kejadian efek samping, mengidentifikasi faktor risiko, mengkuantifikasi risiko, mengkomunikasikan informasi keamanan obat dan pencegahan terjadinya risiko keamanan obat.

Badan POM bekerja sama dengan dukungan JICA (*Japan International Cooperation Agency*) dalam proyek “*Ensuring Drug and Food Safety*” untuk memperkuat sistem pengawasan keamanan obat dan makanan yang dilakukan Badan POM. Berbagai aktivitas dilakukan untuk mewujudkan tujuan dari proyek kerja sama tersebut, termasuk pengembangan modul pelatihan farmakovigilans. Dalam proyek kerja sama ini dikembangkan 4 (empat) modul pelatihan farmakovigilans yang terdiri dari modul farmakovigilans dasar, modul farmakovigilans untuk industri farmasi, modul farmakovigilans untuk tenaga kesehatan, dan modul farmakovigilans untuk Balai Besar/Balai POM untuk digunakan dalam pelatihan farmakovigilans.

Modul pelatihan ini disusun dengan semangat untuk meningkatkan kompetensi farmakovigilans industri farmasi, tenaga kesehatan, dan petugas di Balai Besar/Balai POM sehingga dapat melakukan pengawasan keamanan obat secara sinergis. Selain itu juga untuk meningkatkan *awareness* tenaga kesehatan dan industri farmasi dalam hal pelaporan Kejadian

Tidak Diinginkan (KTD)/Efek Samping Obat (ESO) yang terjadi di Indonesia. Dengan data laporan ESO yang baik dan memadai untuk proses evaluasi maka kita bersama-sama dapat mengawal keamanan penggunaan obat di Indonesia.

Kami menyadari masih banyak kekurangan dalam modul ini, oleh karena itu, masukan dan saran dari semua pihak sangat kami harapkan untuk penyempurnaan modul ini. Akhir kata, kami menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada tim penyusun serta semua pihak yang berkontribusi dalam penyusunan modul ini.

Jakarta, Januari 2020

Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan

Dr. Ir. Penny K. Lukito, MCP

KATA PENGANTAR

Potensi risiko atau toksisitas akibat penggunaan obat merupakan permasalahan yang menjadi perhatian khusus bagi pasien, dokter, pemegang izin edar dan otoritas regulatori, karena seringkali reaksi obat yang tidak diinginkan/merugikan menjadi penyebab masalah medis, yang kadang menyebabkan perawatan di rumah sakit bahkan menjadi penyebab meninggalnya pasien. Terlebih lagi, pada beberapa tahun terakhir, banyak produk obat yang ditarik dari peredaran sebagai akibat risiko yang tidak terdeteksi ketika produk obat disetujui untuk dipasarkan.

Seperti yang dijabarkan pada laporan dari *World Alliance for Patient Safety* yang merupakan bagian dari organisasi kesehatan dunia *World Health Organization* (WHO), sebagian dari persyaratan utama program untuk meningkatkan keamanan pasien adalah kualitas dan kapasitas untuk mendapatkan informasi lengkap mengenai reaksi obat yang merugikan dan kesalahan pengobatan, sehingga program ini dapat menjadi sumber pengetahuan dan dapat dijadikan sebagai dasar dari tindakan pencegahan di masa yang akan datang. Tindak lanjut yang tidak tepat dalam menangani munculnya reaksi obat yang tidak diinginkan atau ketika bukti lain didapat dalam penggunaan obat, maka tidak ada pelajaran yang dapat diperoleh, kesempatan untuk menyimpulkan suatu permasalahan menjadi terlewatkan, dan kapasitas untuk berkembang lebih jauh, lebih efektif dan mendapatkan solusi yang lebih baik tidak dapat dikembangkan. Oleh karena itu, terdapat dua tindakan penting untuk dilakukan, yaitu mengadakan pelatihan terapi farmakologi klinis yang tepat pada semua tingkatan untuk memastikan penggunaan obat yang lebih baik, dan menciptakan suatu sistem farmakovigilans.

Pelayanan kesehatan dan penggunaan obat sangat bervariasi di setiap negara. Hal ini ditentukan antara lain oleh keadaan ekonomi, suku bangsa, kebudayaan, beban penyakit, dan jenis makanan, dan juga ditentukan oleh tingkat kemajuan serta sistem regulasi obat. Oleh karena itu, kebijakan mengenai keamanan dan khasiat obat harus ditentukan berdasarkan konteks khusus pada setiap negara. Dengan demikian, pengawasan terhadap keamanan dan khasiat obat harus menjadi prioritas kesehatan masyarakat.

Badan POM tidak bisa sendiri dalam mengawasi aspek keamanan obat, namun diperlukan juga partisipasi dari pemeran kunci yang terlibat dalam siklus peredaran obat, mulai dari sebelum dipasarkan hingga pada saat beredar di pasaran. Pada saat ini, kendala yang dihadapi antara lain pelaporan yang kurang, tidak dilaporkannya kejadian tidak diinginkan yang sudah diduga, serta kurangnya kesadaran profesional kesehatan dalam melakukan pelaporan. Namun, ada hal lain yang memperburuk keadaan yang tidak menguntungkan ini, yaitu minimnya interaksi antara pasien dengan profesional kesehatan. Permasalahan lainnya adalah penggunaan obat *off label* dan pembelian obat tanpa resep dokter, contohnya antibiotik dan penjualan obat secara daring (*online*), dan lain-lain. Oleh karena itu, penting untuk memastikan adanya harmonisasi praktek farmakovigilans dan sistem manajemen risiko yang baik.

Program farmakovigilans yang aktif berdasarkan farmakoepidemiologi (ilmu yang mempelajari tentang penggunaan obat dan efeknya pada sejumlah besar manusia) haruslah dibangun, karena merancang kegiatan sebelum obat disetujui untuk dipasarkan akan menguntungkan kesehatan masyarakat di Indonesia. Badan POM mengembangkan pedoman penggunaan obat dengan baik guna menyediakan dan meningkatkan sistem pelaporan farmakovigilans serta keselamatan pasien. Proses ini diharapkan dapat memberikan

masukannya atas kesimpulan dari analisis data. Seharusnya masukannya ini juga dapat menjadi rekomendasi bagi perubahan prosedur kesehatan dan sistem kesehatan misalnya, melakukan analisis mendalam yang signifikan dan memanfaatkan temuan-temuan yang ada serta mengambil pelajaran dari hasil laporan. Pihak berwenang yang menerima laporan harus mampu mempengaruhi solusi yang diambil termasuk menyebarluaskan informasi dan memberikan rekomendasi yang tepat sesuai dengan permasalahan yang ada.

Meningkatnya harapan masyarakat terhadap keamanan obat, menambah dimensi lain mengenai diperlukannya suatu perubahan. Permasalahan keamanan obat, tidak dapat diatasi hanya oleh Badan POM, namun Badan POM mampu untuk mendeteksi dan mengantisipasi dampak dari permasalahan kesehatan pasien. Melalui jejaring yang kuat dengan pemangku kepentingan pada sistem farmakovigilans, BPOM memiliki posisi untuk dapat mempengaruhi para pengambil keputusan yang berhubungan dengan obat dan kebijakan kesehatan lainnya.

Jakarta, Januari 2020
Expert for Drug Safety/ Chief Advisor
JICA project for Ensuring Drug and Food Safety

Yoshihiko Sano

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	i
Daftar Isi	vii
Daftar Singkatan	xi
BAB I Sistem Mutu Farmakovigilans	1
1. Struktur dan Proses	1
1.1. Pendahuluan	1
1.2. Sistem Farmakovigilans	1
1.3. Mutu, Sasaran Mutu, Persyaratan Mutu dan Sistem Mutu	1
1.4. Siklus Mutu	2
1.5. Sasaran Mutu Farmakovigilans	3
1.6. Prinsip Praktik Farmakovigilans yang Baik	3
1.7. Tanggung Jawab Personel Sistem Mutu dalam Suatu Organisasi	4
1.8. Pelatihan Personel untuk Farmakovigilans	6
1.9. Fasilitas Farmakovigilans	7
1.10. Manajemen Kepatuhan oleh Industri Farmasi	8
1.11. Manajemen Data	9
1.12. Dokumentasi Sistem Mutu	10
1.12.1. Dokumentasi Sistem Mutu Tambahkan oleh Industri Farmasi .	12
1.12.2. Proses Kritis Farmakovigilans dan Kelangsungan Bisnis Proses	12
1.13. Pemantauan Kinerja dan Efektivitas Sistem Mutu Farmakovigilans	14
2. Tanggung Jawab Umum	15
2.1. Tanggung Jawab Farmakovigilans oleh Industri Farmasi	15
2.2. Penanggung Jawab Farmakovigilans di Industri Farmasi	15

2.3.	Kualifikasi Penanggung Jawab PV	17
2.4.	Peran Penanggung Jawab PV	17
2.5.	Proses Sistem Mutu Spesifik bagi Industri Farmasi	19
BAB II	<i>Summary of Pharmacovigilance System (SPS)</i>	20
1.	Pendahuluan	20
2.	Komponen SPS	21
2.1.	Penanggung Jawab Farmakovigilans	21
2.2.	Struktur Organisasi Farmakovigilans di Industri Farmasi	21
2.3.	Sumber Data Keamanan	22
2.4.	Proses Farmakovigilans	23
2.5.	Kinerja Sistem Farmakovigilans	24
2.6.	Database dan Sistem Komputerisasi	25
2.7.	Sistem Manajemen Mutu	26
3.	Penyajian SPS	28
BAB III	<i>Individual Case Safety Reports (ICSR)</i>	29
1.	Pendahuluan	29
2.	<i>Timeline</i> Penyerahan ICSR	31
3.	Pembatalan Laporan	31
4.	Amandemen Laporan	31
BAB IV	<i>Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER)</i> .	32
1.	Pendahuluan	32
1.1.	Latar Belakang	32
1.2.	Tujuan	33
1.3.	Ruang Lingkup PBRER	34
2.	Prinsip Umum	35
2.1.	Penanganan dan Pengajuan PBRER	35
2.2.	Format dan Penyajian PBRER	35
BAB V	Manajemen Sinyal Farmakovigilans	38
1.	Pendahuluan	38

2.	Struktur dan Proses	41
2.1.	Sumber Data dan Informasi	41
2.2.	Deteksi Sinyal	42
2.3.	Evaluasi Selama Validasi Sinyal dan Penilaian Lebih Lanjut	42
2.4.	Prioritas Sinyal	46
2.5.	Persyaratan Mutu	47
3.	Pelaksanaan	48
3.1.	Tanggung Jawab Industri Farmasi	48
3.2.	<i>Emerging Safety Issue</i>	49
3.3.	Pemberitahuan dan Prosedural untuk Sinyal yang Terdeteksi oleh Industri Farmasi	50
3.4.	Analisis Sinyal, Penentuan Prioritas dan Penilaian oleh Badan POM	52
3.5.	Rekomendasi Sinyal dari Badan POM	52
BAB VI	Studi Keamanan Pasca Pemasaran (<i>Post Authorization Safety Study/PASS</i>)	54
1.	Pendahuluan	54
2.	Uji Klinik Fase IV	54
3.	Laporan Studi	55
BAB VII	Perencanaan Manajemen Risiko (<i>Risk Management Plan/RMP</i>)	56
1.	Pendahuluan	56
2.	Istilah	57
BAB VIII	Komunikasi Keamanan Farmakovigilans	60
1.	Pendahuluan	60
2.	Struktur dan Proses	61
2.1.	Tujuan Komunikasi Keamanan	61
2.2.	Prinsip Komunikasi Keamanan	62
2.3.	Target Audiens	63

2.4.	Informasi Dalam Komunikasi Keamanan ..	64
2.5.	Sarana Komunikasi Keamanan	65
2.5.1.	<i>Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)</i>	65
2.5.2.	Materi Komunikasi dari Badan POM untuk Tenaga Profesional Kesehatan	67
2.5.3.	Dokumen dalam Bahasa Awam untuk Pasien dan Masyarakat Umum	68
2.5.4.	Komunikasi Pers	69
2.5.5.	Situs Web	69
2.5.6.	Media Sosial dan Komunikasi Online Lainnya	70
2.5.7.	Buletin dan Jurnal	70
2.5.8.	Menanggapi Pertanyaan dari Masyarakat	70
2.5.9.	Sarana Komunikasi Lainnya	71
2.6.	Efektivitas Komunikasi Keamanan	71
2.7.	Persyaratan Sistem Mutu Untuk Komunikasi Keamanan	72
Lampiran I	73
Lampiran II	81

DAFTAR SINGKATAN

Badan POM	: Badan Pengawas Obat dan Makanan
CAPA	: <i>Corrective Action and Preventive Action</i>
DHPC	: <i>Direct Healthcare Professional Communication</i>
EPPV	: <i>Early Post-Marketing Phase Vigilance</i>
ESO	: Efek Samping Obat
KTD	: Kejadian Tidak Diinginkan
MESO	: Monitoring Efek Samping Obat
RMM	: <i>Risk Minimization Measure</i>
RMP	: <i>Risk Management Plan</i>
RMS	: <i>Risk Management System</i>
PBRER	: <i>Periodic Benefit Risk Evaluation Report</i>
PMSS	: <i>Post Market Surveillance Study</i>
PSUR	: <i>Periodic Safety Update Report</i>
PV	: <i>Pharmacovigilance</i>
SOP	: <i>Standard Operational Procedure</i>
SPS	: <i>Summary of Pharmacovigilance System</i>
TI	: Teknologi Informasi
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

SISTEM MUTU FARMAKOVIGILANS

1. Struktur dan Proses

1.1 Pendahuluan

Modul ini disiapkan untuk memberikan pedoman kepada industri farmasi untuk membangun dan memelihara sistem mutu terkait farmakovigilans. Industri Farmasi harus menetapkan dan menggunakan sistem mutu yang efektif untuk melakukan aktivitas farmakovigilans. Sistem mutu harus dilakukan sesuai dengan sasaran mutu dan prinsip-prinsip farmakovigilans, serta mempertimbangkan bahwa penerapan sistem mutu sangat penting dalam penerapan farmakovigilans.

1.2 Sistem Farmakovigilans

Sistem farmakovigilans adalah suatu sistem yang digunakan oleh suatu organisasi untuk memenuhi tugas dan tanggung jawabnya terkait aktivitas farmakovigilans dan dirancang untuk memantau keamanan produk obat terdaftar serta mengevaluasi perubahan profil manfaat-risikonya. Sistem farmakovigilans digambarkan oleh struktur, proses, dan outputnya.

1.3 Mutu, Sasaran Mutu, Persyaratan Mutu dan Sistem Mutu

Mutu sistem farmakovigilans didefinisikan sebagai semua karakteristik untuk dapat memberikan hasil sesuai yang diharapkan dan relevan dengan tujuan farmakovigilans.

Secara umum, mutu adalah suatu tingkatan yang dapat diukur. Untuk dapat mengukur tingkat mutu yang dicapai maka ditetapkan persyaratan mutu. Persyaratan mutu adalah sistem yang dapat menghasilkan output yang diinginkan, atau sasaran mutu. Sasaran mutu sistem farmakovigilans dijelaskan pada sub bagian 1.5.

Sistem mutu merupakan bagian dari sistem farmakovigilans yang terdiri dari struktur dan proses yang mencakup struktur organisasi, tanggung jawab, prosedur, pelaksanaan, sumber daya serta manajemen sumber daya, manajemen kepatuhan dan dokumentasi farmakovigilans.

1.4 Siklus Mutu

Sistem mutu harus didasarkan pada semua kegiatan berikut:

- a. **Perencanaan Mutu**
Membangun struktur serta merencanakan proses yang terintegrasi dan konsisten
- b. **Kepatuhan Mutu**
Melaksanakan tugas dan tanggung jawab sesuai dengan persyaratan mutu
- c. **Kontrol dan Jaminan Mutu**
Memantau dan mengevaluasi efektivitas struktur dan proses yang telah ditetapkan dan dilakukan
- d. **Peningkatan Mutu**
Memperbaiki dan meningkatkan struktur dan proses jika diperlukan.

1.5 Sasaran Mutu Farmakovigilans

Sasaran mutu farmakovigilans adalah:

- a. Memenuhi persyaratan regulasi terkait tugas dan tanggung jawab dalam penerapan farmakovigilans.
- b. Mencegah kejadian tidak diinginkan/efek samping obat (KTD/ESO) karena penggunaan obat.
- c. Mempromosikan penggunaan obat yang aman dan efektif, khususnya dengan memberikan informasi yang tepat tentang keamanan obat kepada pasien, tenaga profesional kesehatan dan masyarakat.
- d. Berkontribusi pada perlindungan pasien dan kesehatan masyarakat.

1.6 Prinsip Praktik Farmakovigilans yang Baik

Untuk mencapai sasaran mutu dalam sub bagian 1.5, berikut prinsip-prinsip yang harus digunakan sebagai panduan dalam mendesain struktur, proses dan pelaksanaan tugas serta tanggung jawab dalam aktivitas farmakovigilans:

- a. Kebutuhan pasien, tenaga profesional kesehatan, dan masyarakat sehubungan dengan keamanan obat harus dipenuhi.
- b. Pihak manajemen harus memberikan contoh penerapan sistem mutu dan motivasi bagi semua staf terkait dengan sasaran mutu.
- c. Semua personel di industri farmasi harus dilibatkan dan mendukung sistem farmakovigilans berdasarkan tugas dan tanggung jawab yang diberikan.
- d. Seluruh pihak yang terlibat dalam organisasi harus terlibat dalam peningkatan mutu yang berkelanjutan sesuai siklus mutu pada sub bagian 1.4.

- e. Sumber daya dan fungsi harus disusun sebagai struktur dan proses untuk mendukung farmakovigilans yang proaktif, proporsional, berkelanjutan dan terintegrasi.
- f. Bukti mengenai perubahan profil manfaat-risiko dari obat harus ditelusuri secara berkesinambungan. Aspek yang mempengaruhi perubahan profil manfaat-risiko dan keamanan penggunaan obat, harus dipertimbangkan dalam pengambilan keputusan.
- g. Kerja sama yang baik antara industri farmasi, badan otoritas, organisasi kesehatan, pasien, tenaga profesional kesehatan, akademisi dan lembaga terkait lainnya sesuai ketentuan yang berlaku.

1.7 Tanggung Jawab Personel Sistem Mutu Dalam Suatu Organisasi

Personel yang kompeten, terqualifikasi dan terlatih harus tersedia dalam penerapan aktivitas farmakovigilans. Tanggung jawab personel adalah mematuhi prinsip-prinsip yang tercantum pada sub bagian 1.6.

Sesuai dengan siklus mutu (lihat sub bagian 1.4.), staf manajerial dalam organisasi bertanggung jawab untuk:

- a. Memastikan bahwa organisasi mendokumentasikan sistem mutu seperti yang dijelaskan dalam sub bagian 1.12
- b. Memastikan bahwa dokumen sistem mutu mengacu pada dokumen terkendali terkait dengan pembuatan, revisi, persetujuan, dan implementasinya

- c. Memastikan ketersediaan sumber daya yang memadai dan terlatih (lihat sub bagian 1.8.)
- d. Memastikan tersedianya tempat, fasilitas, dan peralatan pendukung yang memadai (lihat sub bagian 1.9.)
- e. Memastikan tingkat kepatuhan manajemen yang memadai (lihat sub bagian 1.10)
- f. Memastikan manajemen dokumentasi yang memadai (lihat sub bagian 1.11.)
- g. Mengevaluasi sistem farmakovigilans termasuk sistem mutunya secara berkala berdasarkan risiko untuk memastikan efektivitasnya (lihat sub bagian 1.13.) Dan menyusun tindakan preventif dan korektif jika diperlukan
- h. Memastikan adanya mekanisme komunikasi yang tepat dan efektif
- i. Mengidentifikasi dan melakukan investigasi adanya ketidakpatuhan terhadap persyaratan sistem mutu dan farmakovigilans serta mengambil tindakan korektif, preventif, dan eskalasi sesuai kebutuhan
- j. Memastikan terlaksananya audit (lihat sub bagian 1.13.)

Dalam suatu organisasi, pihak manajemen bertanggung jawab untuk memberikan kepemimpinan dengan cara:

- a. Memotivasi semua staf, berdasarkan nilai-nilai kebersamaan, kepercayaan, kebebasan berpendapat dan bertanggung jawab serta memberikan apresiasi atas kontribusi staf dalam organisasi.

- b. Memberikan peran, tanggung jawab dan wewenang kepada staf sesuai dengan kompetensinya serta mengomunikasikan dan mengimplementasikannya di organisasi.

1.8 Pelatihan Personel untuk Farmakovigilans

Capaian mutu dalam pelaksanaan proses dan *output* farmakovigilans bergantung pada ketersediaan jumlah personel yang kompeten, terqualifikasi dan terlatih (lihat sub bagian 1.7.).

Semua personel yang terlibat dalam aktivitas farmakovigilans harus mendapatkan pelatihan awal dan berkesinambungan. Pelatihan ini harus berkaitan dengan peran dan tanggung jawab masing-masing personel.

Organisasi harus mendokumentasikan rencana dan catatan pelatihan untuk memelihara, dan mengembangkan kompetensi personel. Rencana pelatihan harus didasarkan pada penilaian kebutuhan pelatihan, monitoring dan evaluasi personel.

Pelatihan harus mendukung peningkatan keterampilan yang relevan dan pengembangan profesional personel secara berkesinambungan serta memastikan bahwa personel memiliki kualifikasi, pemahaman dan pengalaman yang sesuai dan relevan untuk tugas dan tanggung jawab yang diberikan. Semua staf harus memahami dan menentukan tindak lanjut yang harus dilakukan ketika mengetahui masalah keamanan.

Tersedia suatu proses untuk mengevaluasi bahwa pelatihan dapat menghasilkan tingkat pemahaman dan pelaksanaan kegiatan farmakovigilans yang sesuai

untuk tugas dan tanggung jawabnya, atau untuk mengidentifikasi kebutuhan pelatihan yang tidak terpenuhi serta sejalan dengan rencana pengembangan profesional yang disepakati oleh organisasi dan staf.

Pelatihan yang memadai perlu diberikan kepada staf yang tidak memiliki tugas dan tanggung jawab khusus dalam farmakovigilans tetapi aktivitasnya mungkin berdampak pada sistem atau pelaksanaan farmakovigilans. Aktivitas tersebut misalnya uji klinik, keluhan obat, informasi medis, penjualan dan pemasaran, regulasi dan audit.

Instruksi yang tepat dalam kondisi darurat, termasuk keberlangsungan bisnis proses (lihat sub bagian 1.12.2.), harus diberikan oleh organisasi kepada personel.

1.9 Fasilitas Farmakovigilans

Fasilitas farmakovigilans digunakan untuk mendukung setiap proses dalam mencapai sasaran mutu dan *output* farmakovigilans. Fasilitas farmakovigilans mencakup ruang kantor, sistem teknologi informasi (TI), dan ruang penyimpanan (elektronik). Fasilitas harus ditempatkan, dirancang, dibangun, disesuaikan, dan dipelihara agar sesuai dengan tujuan sasaran mutu farmakovigilans (lihat sub bagian 1.5.). Fasilitas yang merupakan proses kritis dalam aktivitas farmakovigilans (lihat sub bagian 1.12.2.) harus terqualifikasi dan/atau tervalidasi untuk memastikan tujuan dan kesesuaiannya.

1.10 Manajemen Kepatuhan oleh Industri Farmasi

Untuk mencapai tingkat kepatuhan yang diharapkan, industri farmasi harus memiliki prosedur dan proses sistem mutu untuk memastikan hal-hal berikut:

- a. pemantauan data farmakovigilans secara kontinyu, meminimalisasi risiko dan pencegahan serta tindakan yang tepat yang harus diambil oleh industri farmasi.
- b. evaluasi ilmiah terkait risiko obat yang mempengaruhi keselamatan pasien atau masyarakat, khususnya terkait kejadian tidak diinginkan pada penggunaan obat.
- c. penyerahan data kejadian tidak diinginkan yang akurat dan dapat diverifikasi (baik serius dan tidak serius) kepada Badan POM sesuai *timeline* yang ditetapkan.
- d. kualitas, integritas, dan kelengkapan informasi risiko obat, termasuk proses untuk menghindari duplikasi laporan dan memvalidasi sinyal.
- e. komunikasi yang efektif oleh industri farmasi dengan otoritas, termasuk komunikasi tentang risiko baru atau yang diubah, *Summary of Pharmacovigilance System (SPS)*, *Risk Management System (RMS)*, *Risk Minimization Measure (RMM)*, *Periodic Safety Update Report (PSUR)*, *Corrective Action and Preventive Action (CAPA)* dan *Post Market Surveillance Study (PMSS)*.
- f. pembaruan informasi produk oleh industri farmasi berdasarkan literatur ilmiah.
- g. komunikasi yang tepat tentang informasi keamanan yang relevan dengan tenaga profesional kesehatan dan pasien.

1.11 Manajemen Data

Organisasi harus mendokumentasikan seluruh aktivitas farmakovigilans serta memastikan penanganan dan penyimpanan dokumen untuk tujuan pelaporan, interpretasi, dan verifikasi informasi yang akurat.

Sistem manajemen data harus dibuat untuk semua dokumen farmakovigilans untuk memudahkan penelusuran dan penyelidikan masalah keamanan termasuk jadwal investigasi, tanggal dan proses pengambilan keputusan masalah keamanan.

Sistem manajemen data harus mendukung:

- a. Pengelolaan kualitas data farmakovigilans, termasuk kelengkapan, keakuratan, dan integritasnya;
- b. Kemudahan akses ke seluruh dokumen;
- c. Komunikasi internal dan eksternal yang efektif; dan
- d. Penyimpanan dokumen terkait sistem dan pelaksanaan farmakovigilans sesuai dengan periode retensi yang berlaku.

Industri farmasi juga harus menetapkan prosedur tindak lanjut dan ketertelusuran laporan kejadian tidak diinginkan. Harus dipastikan mengenai jaminan kerahasiaan data personal sesuai dengan ketentuan hukum. Data substansi yang sifatnya personal dapat digunakan dalam aktivitas farmakovigilans jika diperlukan sebagai bagian dari sistem manajemen data. Langkah spesifik harus diambil dalam melakukan penanganan data farmakovigilans untuk memastikan keamanan dan kerahasiaannya. Pembatasan untuk mengakses dokumen dan database farmakovigilans

harus diatur secara ketat dan hanya dapat dilakukan oleh personel yang berwenang.

Selain itu, perlu tersedia prosedur yang tepat dalam penanganan data dan dokumen farmakovigilans agar terlindung dari kerusakan selama periode penyimpanan. Sistem manajemen data harus dijelaskan dalam kebijakan manajemen data.

1.12 Dokumentasi Sistem Mutu

Semua aspek, persyaratan, dan ketentuan yang diadopsi dalam sistem mutu harus terdokumentasi secara sistematis sesuai kebijakan dan prosedur tertulis, seperti rencana mutu, manual mutu, dan catatan mutu.

Rencana mutu berisi informasi tentang sasaran mutu dan tahapan proses yang akan dilaksanakan untuk mencapainya. Prosedur adalah cara yang ditentukan untuk melakukan proses sesuai *Standard Operational Procedure (SOP)* dan instruksi kerja atau manual mutu lainnya. Manual mutu mencakup ruang lingkup sistem mutu, proses sistem mutu dan interaksi di antara keduanya. Catatan mutu adalah dokumen yang menyatakan hasil yang dicapai atau bukti kegiatan yang dilakukan.

Untuk melakukan pendekatan sistematis, organisasi harus menetapkan hal-hal sebagai berikut:

- a. Sasaran mutu organisasi yang spesifik
- b. Metode penilaian efektivitas sistem farmakovigilans.

Sistem mutu harus didokumentasikan pada:

- a. Dokumen struktur organisasi dan uraian tugas personel (lihat 1.12.1);

- b. Rencana dan catatan pelatihan (lihat 1.8.);
- c. Instruksi tingkat kepatuhan manajemen (lihat 1.10.);
- d. Instruksi tentang proses yang akan digunakan dalam keadaan darurat, termasuk kesinambungan bisnis proses (lihat 1.12.2);
- e. Indikator kinerja yang digunakan untuk memantau kinerja kegiatan farmakovigilans;
- f. Laporan dan tindak lanjut audit mutu, termasuk tanggal dan hasilnya.

Dokumentasi sistem mutu juga mencakup:

- a. Metode pemantauan sistem mutu yang efisien dan mampu memenuhi sasaran mutu;
- b. Kebijakan manajemen pencatatan;
- c. Laporan yang menyatakan bahwa hasil proses farmakovigilans telah dilakukan sesuai prosedur yang ditetapkan;
- d. Catatan dan laporan terkait fasilitas dan peralatan termasuk juga aktivitas pemeriksaan, kualifikasi dan validasi telah dilakukan sesuai persyaratan, protokol, dan prosedur yang ditetapkan;
- e. Catatan yang menunjukkan adanya kekurangan dan penyimpangan dari sistem mutu telah dilengkapi dengan tindakan korektif dan pencegahan yang diambil, serta solusi yang harus dilakukan untuk mengatasi penyimpangan atau kekurangan tersebut.

1.12.1. Dokumentasi Sistem Mutu Tambahan oleh Industri Farmasi

Selain dokumentasi sistem mutu sesuai dengan 1.12., industri farmasi melakukan:

- a. Manajemen sumber daya dalam bentuk *Summary of Pharmacovigilance System (SPS)*;
- b. Menetapkan uraian tugas staf manajerial dan pengawas;
- c. Membuat struktur organisasi yang menggambarkan hubungan hierarkis staf manajerial dan pengawas;
- d. Menetapkan prosedur dan proses kritis (lihat 1.12.2.) dalam *Summary of Pharmacovigilance System (SPS)*;
- e. Menetapkan sistem manajemen pencatatan dalam *Summary of Pharmacovigilance System (SPS)*.

Selain itu, dokumentasi sistem mutu juga mencakup struktur organisasi, tugas, tanggung jawab dan wewenang seluruh personel yang terlibat langsung aktivitas farmakovigilans.

1.12.2 Proses Kritis Farmakovigilans dan Kelangsungan Bisnis Proses

Proses kritis farmakovigilans mencakup hal hal sebagai berikut:

- a. Pemantauan profil keamanan yang berkesinambungan dan evaluasi profil manfaat-risiko obat terdaftar;
- b. Menetapkan, menilai dan menerapkan

sistem manajemen risiko dan mengevaluasi efektivitas langkah minimalisasi risiko yang diambil;

- c. Melakukan pengumpulan, pemrosesan, manajemen, kontrol mutu dan tindak lanjut untuk informasi yang hilang serta membuat kode klasifikasi, duplikasi, evaluasi dan pengiriman *Individual Case Safety Report* (ICSR) secara elektronik sesuai *timeline*;
- d. Manajemen sinyal;
- e. Membuat jadwal dan melakukan persiapan penyerahan dan penilaian *Periodic Safety Update Reports* (PSURs);
- f. Memenuhi komitmen dan merespon permintaan Badan POM, termasuk menyediakan informasi yang benar dan lengkap;
- g. Menghubungkan sistem farmakovigilans dan cacat mutu produk;
- h. Mengkomunikasikan masalah keamanan antara industri farmasi dan Badan POM, khususnya dalam hal perubahan profil manfaat-risiko obat;
- i. Mengkomunikasikan informasi keamanan kepada pasien dan tenaga profesional kesehatan tentang perubahan profil manfaat-risiko obat;
- j. Menyediakan informasi produk terkini sesuai perkembangan terbaru, termasuk kesimpulan, penilaian dan rekomendasi dari Badan POM;

- k. Implementasi industri farmasi dalam merespon isu keamanan sesuai dengan urgensi yang diperlukan.

Rencana kelangsungan bisnis proses harus dibuat berdasarkan analisis risiko serta mencakup hal-hal berikut:

- a. Peristiwa yang berdampak pada staf dan infrastruktur organisasi secara keseluruhan atau struktur dan proses farmakovigilans
- b. *Back up* pertukaran informasi penting dalam organisasi terkait aktivitas farmakovigilans seperti antara industri farmasi dan Badan POM

1.13 Pemantauan Kinerja dan Efektivitas Sistem Mutu Farmakovigilans

Proses pemantauan kinerja dan efektivitas sistem mutu farmakovigilans mencakup:

- a. Tinjauan dan evaluasi sistem oleh penanggung jawab
- b. Audit
- c. Pemantauan tingkat kepatuhan
- d. Inspeksi
- e. Evaluasi efektivitas terhadap tindakan yang dilakukan untuk meminimalkan risiko dan mendukung penggunaan obat yang aman dan efektif pada pasien.

Organisasi dapat menggunakan indikator kinerja sebagai acuan untuk memantau kegiatan farmakovigilans sesuai dengan persyaratan mutu.

Audit sistem mutu berbasis risiko harus dilakukan

secara berkala untuk memastikan bahwa sistem memenuhi persyaratan dan efektif. Audit sistem mutu harus mencakup audit sistem farmakovigilans yang merupakan subjek sistem mutu. Laporan dan tindak lanjut audit mutu terkait aktivitas farmakovigilans disampaikan ke penanggung jawab.

Sebagai konsekuensi dari pemantauan kinerja dan efektivitas sistem mutu dan farmakovigilans adalah perlunya menetapkan tindakan preventif dan korektif yang harus dilaksanakan, misalnya tindakan preventif dan korektif hasil audit.

2. Tanggung Jawab Umum

2.1 Tanggung Jawab Farmakovigilans oleh Industri Farmasi

Industri farmasi harus menerapkan farmakovigilans dan menetapkan sistem mutu yang efektif dan memadai untuk melakukan aktivitas farmakovigilans.

Deskripsi sistem farmakovigilans dituangkan industri farmasi dalam *Summary of Pharmacovigilance System* (SPS) dan disimpan oleh seluruh industri farmasi pemegang izin edar obat. Industri farmasi juga bertanggung jawab dalam mengembangkan dan memelihara sistem manajemen risiko produk.

2.2 Penanggung Jawab Farmakovigilans di Industri Farmasi

Sebagai bagian dari sistem farmakovigilans, industri farmasi harus memiliki personel tetap dengan kualifikasi yang memenuhi syarat sebagai Penanggung Jawab Farmakovigilans (Penanggung Jawab PV).

Industri farmasi harus menyampaikan nama dan kontak dari Penanggung Jawab PV kepada Badan POM. Setiap perubahan informasi penanggung jawab harus segera dilaporkan ke Badan POM.

Tugas Penanggung Jawab PV harus dijelaskan dalam uraian pekerjaan. Hubungan hierarkis Penanggung Jawab PV harus tercantum dalam struktur organisasi bersama dengan staf manajerial dan pengawas lainnya. Informasi yang berkaitan dengan Penanggung Jawab PV harus dicantumkan dalam *Summary of Pharmacovigilance System (SPS)*.

Industri farmasi harus menunjuk personel untuk menjalankan aktivitas farmakovigilans dengan wewenang yang memadai untuk menjamin sistem mutu dan kegiatan farmakovigilans. Industri farmasi harus menetapkan bahwa struktur dan proses bagi Penanggung Jawab PV untuk melaksanakan tanggung jawabnya. Untuk mencapai hal ini, industri farmasi harus memberikan Penanggung Jawab PV akses untuk semua informasi yang relevan terutama yang berkaitan dengan hal-hal berikut:

- a. Masalah keamanan dan informasi lainnya yang berkaitan dengan evaluasi manfaat risiko obat;
- b. Uji klinik yang sedang berlangsung atau yang sudah selesai dan studi lain yang diketahui oleh industri farmasi yang mungkin relevan dengan keamanan obat;
- c. Informasi dari sumber selain dari industri farmasi;
- d. Prosedur yang relevan terkait penerapan farmakovigilans untuk memastikan konsistensi dan kepatuhan di seluruh organisasi.

Hasil inspeksi berkala dan kriteria yang digunakan terkait dengan sistem mutu harus disampaikan kepada Penanggung Jawab PV. Informasi kepatuhan harus diberikan secara berkala kepada Penanggung Jawab PV.

Terkait database atau sistem lain yang memadai tentang pelaporan kejadian tidak diinginkan, industri farmasi harus menetapkan prosedur yang memastikan bahwa Penanggung Jawab PV dapat memperoleh informasi dari database/sistem tersebut ketika dibutuhkan, misalnya, untuk merespon permintaan informasi penting dari Badan POM. Jika diperlukan keterlibatan personel lain, misalnya ahli database, dapat disiapkan oleh industri farmasi untuk mendukung Penanggung Jawab PV di luar jam kerja normal.

2.3 Kualifikasi Penanggung Jawab Farmakovigilans

Industri farmasi harus memastikan bahwa Penanggung Jawab PV dan *back up* Penanggung Jawab PV memiliki pengetahuan dan pengalaman yang memadai untuk menjalankan aktivitas farmakovigilans.

Industri farmasi harus memberikan pelatihan kepada Penanggung Jawab PV sesuai dengan peran Penanggung Jawab PV. Seluruh aktivitas pelatihan yang diterima oleh penanggung jawab harus didokumentasikan dengan baik. Jika diperlukan, Penanggung Jawab PV diberikan pelatihan tambahan untuk menunjang tugasnya dalam menjalankan aktivitas farmakovigilans.

2.4 Peran Penanggung Jawab Farmakovigilans

Penanggung Jawab PV bertanggung jawab untuk membentuk dan memelihara sistem farmakovigilans

di industri farmasi. Oleh karena itu, Penanggung Jawab PV harus memiliki wewenang yang memadai untuk memastikan sistem mutu dan faktor-faktor lain yang mempengaruhi aktivitas farmakovigilans dapat dipantau sesuai ketentuan. Penanggung Jawab PV harus memiliki akses ke seluruh dokumen dalam sistem farmakovigilans dan memiliki wewenang yang memadai atas seluruh informasi yang tercantum dalam *Summary of Pharmacovigilance System (SPS)*.

Tanggung jawab dari Penanggung Jawab PV mencakup:

- a. Membentuk dan mengelola sistem farmakovigilans di industri farmasi yang bersangkutan.
- b. Memahami profil keamanan dan dapat memberikan penjelasan tentang isu aspek keamanan terkait dengan obat yang diedarkan oleh Industri Farmasi yang bersangkutan.
- c. Bertindak sebagai personel yang ditunjuk oleh Industri Farmasi dalam Farmakovigilans dan dapat dihubungi selama 24 jam.
- d. Menyiapkan semua jenis pelaporan farmakovigilans.
- e. Menyiapkan dan segera memberikan informasi tentang aspek keamanan obat yang diminta oleh Badan POM dalam rangka pengkajian manfaat-risiko (*risk-benefit assessment*).

Tanggung jawab Penanggung Jawab PV juga mencakup fungsi pengawasan semua aspek yang relevan, termasuk sistem mutunya (misalnya SOP, kontrak kerja sama, operasi database, data kepatuhan mutu, kelengkapan dan *timeline* pelaporan farmakovigilans, laporan audit dan pelatihan personel terkait dengan farmakovigilans). Penanggung Jawab PV juga harus

mendapatkan informasi tentang perubahan signifikan pada database yang berdampak pada kegiatan farmakovigilans

2.5 Proses Sistem Mutu Spesifik bagi Industri Farmasi

Industri farmasi harus menerapkan proses sistem mutu spesifik tambahan untuk memastikan:

- a. Penyerahan data kejadian tidak diinginkan ke Badan POM sesuai dengan *timeline* yang ditentukan
- b. Retensi minimum aspek-aspek yang terdapat dalam *Summary of Pharmacovigilance System* (SPS) setidaknya ditetapkan selama 5 tahun
- c. Penyimpanan data dan dokumen farmakovigilans yang berkaitan dengan obat mengikuti siklus hidup produk (selama terdaftar dan obat masih diedarkan)
- d. Pembaharuan informasi produk oleh industri farmasi berdasarkan pengetahuan ilmiah, termasuk penilaian dan rekomendasi yang diumumkan kepada publik melalui portal web Badan POM dan berdasarkan pemantauan berkelanjutan oleh industri farmasi

Selama penyimpanan, ketertelusuran dokumen harus dapat dipastikan. Dokumen dapat disimpan dalam bentuk elektronik/*soft copy* yang telah divalidasi dan dilengkapi dengan sistem keamanan, akses dan *back up* yang memadai. Dokumen dalam bentuk *hard copy* dapat dialihkan ke dalam bentuk elektronik dan memastikan bahwa semua informasi dalam bentuk asli dapat dipelihara dan dapat diakses/dibaca meskipun disimpan dalam waktu yang lama.

BAB II

SUMMARY OF PHARMACOVIGILANCE SYSTEM (SPS)

1. Pendahuluan

Untuk memperkuat pelaksanaan kegiatan farmakovigilans (PV), industri farmasi diwajibkan membuat dan menyerahkan *Summary of Pharmacovigilance System* (SPS) ke Pusat Farmakovigilans / MESO Nasional Badan POM. SPS yang berisi informasi terkini mengenai sistem farmakovigilans harus berada di tempat aktivitas farmakovigilans dilaksanakan di Indonesia.

Tujuan SPS untuk menjelaskan sistem farmakovigilans, aspek pendukung, tingkat kepatuhan dan dokumentasi semua aktivitas farmakovigilans. Selain untuk memenuhi persyaratan yang ditetapkan, SPS juga berkontribusi pada perencanaan dan pelaksanaan audit yang tepat oleh industri farmasi, pemenuhan tanggung jawab farmakovigilans, dan kepatuhan terhadap peraturan. SPS memberikan gambaran umum tentang sistem farmakovigilans, yang dapat diminta dan dinilai oleh Badan POM. Dengan adanya SPS, memudahkan industri farmasi dan Penanggung Jawab PV untuk:

- a. Mendapatkan jaminan bahwa sistem farmakovigilans telah diterapkan sesuai dengan persyaratan;
- b. Memastikan aspek kepatuhan sesuai dengan sistem;
- c. Memperoleh informasi tentang kekurangan sistem atau ketidakpatuhan;
- d. Memperoleh informasi tentang risiko atau kegagalan dalam melakukan aspek farmakovigilans tertentu.

Penggunaan informasi ini harus berkontribusi pada manajemen dan pengembangan sistem farmakovigilans yang tepat.

2. Komponen SPS

2.1. Penanggung Jawab Farmakovigilans

Informasi pada bagian Penanggung Jawab Farmakovigilans dalam *Summary of Pharmacovigilance System* (SPS) harus mencakup unsur-unsur berikut:

- a. Dokumentasi yang menyatakan bahwa industri farmasi menugaskan Penanggung Jawab PV;
- b. Ringkasan riwayat hidup, kualifikasi dan pengetahuan dasar yang harus dimiliki Penanggung Jawab PV;
- c. Informasi kontak Penanggung Jawab PV (nama, alamat, nomor telepon, faksimili dan alamat email);
- d. Informasi *back up* Penanggung Jawab PV;
- e. Deskripsi tugas dan tanggung jawab Penanggung Jawab PV dan *back up*

2.2. Struktur Organisasi Farmakovigilans di Industri Farmasi

Struktur organisasi di industri farmasi harus mencantumkan fungsi farmakovigilans dan menggambarkan keterkaitan fungsi farmakovigilans dengan fungsi lain yang berhubungan dengan pemenuhan kewajiban farmakovigilans.

Secara khusus, SPS menjelaskan:

- a. Struktur organisasi yang menunjukkan posisi Penanggung Jawab PV dalam organisasi. Kedudukan

tersebut dapat digambarkan dalam bentuk diagram dengan menyebutkan nama departemen.

- b. Lokasi, fungsi, dan tanggung jawab operasional sistem yang digunakan untuk menerima, menyusun, mencatat, dan melaporkan informasi keamanan dan hasil penilaiannya.
- c. penanganan data dan proses yang dilakukan dalam aktivitas farmakovigilans antara lain:
 - 1) Pemantauan secara kontinyu profil manfaat-risiko obat serta hasil dan tindak lanjut yang dilakukan.
 - 2) Pemantauan *Risk Management Plan* (RMP) dan langkah-langkah yang dilakukan untuk minimalisasi risiko.
 - 3) Pengumpulan, penilaian dan pelaporan *Individual Case Safety Report* (ICSR).
 - 4) Penyusunan dan penyerahan *Periodic Safety Update Report* (PSUR) / *Periodic Risk-Benefit Evaluation Reports* (PBRER).
 - 5) Prosedur mengenai komunikasi masalah keamanan dan variasi terkait aspek keamanan pada informasi produk untuk tenaga profesional kesehatan dan masyarakat.

2.3. Sumber Data Keamanan

Berisi penjelasan mengenai bagian yang bertanggung jawab untuk menangani pengumpulan laporan spontan dan *solicited* untuk produk yang beredar di Indonesia. Informasi mencakup sumber laporan spontan dan *solicited*, serta kantor afiliasi (daftar yang menggambarkan negara, aktivitas dan produk) serta informasi kontak (alamat, telepon, dan email)

yang dapat dihubungi. Diagram alir yang menunjukkan tahapan utama, *timeline* dan pihak-pihak yang terlibat dapat digunakan untuk menjelaskan bagian ini.

Industri farmasi harus dapat menunjukkan sumber data yang komprehensif misalnya dalam bentuk daftar studi, hasil pengawasan atau program pendukung yang disponsori oleh industri farmasi untuk mendukung inspeksi, audit dan pengawasan aktivitas farmakovigilans. Daftar tersebut harus menggambarkan status studi/ program secara global, negara tempat pelaksanaan studi/ program, produk yang digunakan dan tujuan utama studi/ program. Harus dibedakan antara studi intervensi dan non-intervensi dan harus disusun secara terpisah. Daftar juga harus mencakup semua studi / program yang sedang berlangsung atau telah selesai dalam dua tahun terakhir. Daftar ini dapat dimasukkan sebagai lampiran.

2.4. Proses Farmakovigilans

Ketersediaan prosedur tertulis yang jelas adalah elemen penting dari sistem farmakovigilans. Deskripsi mengenai prosedur tertulis (*Standard Operational Procedure* (SOP) baik di tingkat global dan/atau lokal), sifat data (misalnya jenis kasus ICSR), dan penyimpanan dokumen harus ada dalam SPS. Deskripsi mengenai proses, penanganan data dan catatan aktivitas farmakovigilans yang dimasukkan dalam SPS mencakup:

- a. Pemantauan secara kontinyu profil manfaat-risiko serta hasil evaluasi dan tindak lanjut yang sesuai (mencakup deteksi sinyal dan evaluasi) termasuk prosedur tertulis mengenai *output* database

keamanan serta interaksi dengan bagian lain yang terkait.

- b. Sistem manajemen risiko dan pemantauan hasil tindakan yang diambil dalam rangka minimalisasi risiko (jika ada interaksi dengan bagian lain harus dijelaskan dalam prosedur atau perjanjian).
- c. Pengumpulan, pemeriksaan, tindak lanjut, penilaian dan pelaporan ICSR (prosedur harus menjelaskan kewajiban masing-masing dari pihak lokal dan pihak global).
- d. Perencanaan, penyusunan dan penyerahan *Periodic Safety Update Report (PSUR)* atau *Periodic Risk Benefit Evaluation Report (PRBER)*.
- e. Komunikasi masalah keamanan kepada konsumen, tenaga profesional kesehatan dan Badan POM;
- f. Penerapan perubahan informasi keamanan pada informasi produk (prosedur harus mencakup komunikasi internal dan eksternal).

Di setiap aspek, industri farmasi harus dapat menunjukkan bukti bahwa sistem menunjang pengambilan keputusan, tindakan yang sesuai dan tepat waktu.

2.5. Kinerja Sistem Farmakovigilans

SPS harus mencakup bukti pemantauan pelaksanaan sistem farmakovigilans yang sedang berlangsung dan kepatuhan terhadap peraturan farmakovigilans. Selain itu, SPS berisi metode pemantauan yang digunakan dengan informasi minimum sebagai berikut:

- a. Penjelasan tentang cara evaluasi pelaporan ICSR sesuai dengan timeline yang ditentukan.

- b. Deskripsi matriks yang digunakan untuk memantau kinerja sistem farmakovigilans yang berisi informasi laporan ICSR yang diperlukan oleh Badan POM, PSUR/PBRER atau laporan lainnya.
- c. Gambaran mengenai jadwal pelaporan PSUR/PBRER ke Badan POM.
- d. Gambaran mengenai metode yang digunakan untuk memastikan ketepatan waktu pengajuan variasi terkait keamanan, termasuk penelusuran informasi variasi keamanan yang telah diidentifikasi namun belum diajukan.
- e. Jika diperlukan, gambaran tingkat kepatuhan terhadap *Risk Management Plan (RMP)*, atau ketentuan lain yang relevan dengan aktivitas farmakovigilans.

2.6. Database dan Sistem Komputerisasi

Lokasi, fungsi, dan tanggung jawab operasional sistem komputerisasi dan database yang digunakan untuk menerima, menyusun, mencatat, dan melaporkan informasi keamanan, serta penilaian kesesuaiannya harus dijelaskan dalam SPS, termasuk uraian tentang tanggung jawab operasional.

Jika terdapat beberapa sistem/database yang digunakan, harus dijelaskan mekanisme atau kerangka kerja dari sistem/database tersebut dan pengaruhnya dalam aktivitas farmakovigilans. Status validasi aspek-aspek utama dari fungsi sistem komputer harus dijelaskan, begitu juga dengan kontrol perubahan, sifat pengujian, prosedur *backup* dan penyimpanan data elektronik. Untuk dokumen *hard copy*, pengelolaan data dan mekanisme yang digunakan

untuk memastikan integritas dan aksesibilitas data keamanan harus dijelaskan khususnya dalam hal pengumpulan informasi tentang efek samping obat.

2.7. Sistem Manajemen Mutu

Deskripsi sistem manajemen mutu harus dimasukkan dalam SPS, terutama terkait dengan struktur organisasi dan penerapan sistem mutu farmakovigilans, yang mencakup:

a. Kontrol Dokumen dan Catatan

Dalam SPS harus tersedia informasi tentang cara pengarsipan dokumen (*hardcopy* atau *softcopy*), gambaran umum prosedur serta dokumentasi aktivitas farmakovigilans.

b. Dokumen

Menjelaskan secara umum tentang jenis dokumen yang digunakan dalam farmakovigilans (seperti SOP, instruksi kerja, dll.); penerapan dokumen pada tingkat lokal, regional atau global; dan kontrol yang diterapkan pada aksesibilitas, implementasi dan pemeliharannya.

Daftar prosedur dan proses spesifik terkait aktivitas farmakovigilans dan interaksinya dengan fungsi lain harus tersedia dengan rinci.

c. Pelatihan

- 1) Deskripsi manajemen sumber daya manusia untuk melaksanakan aktivitas farmakovigilans. Struktur organisasi harus menggambarkan jumlah sumber daya manusia yang terlibat dalam aktivitas farmakovigilans.

- 2) Informasi lokasi personil yang berhubungan dengan aktivitas farmakovigilans
- 3) Deskripsi singkat tentang konsep pelatihan:
Staf harus mendapatkan pelatihan yang sesuai untuk melakukan aktivitas farmakovigilans. Pelatihan tidak hanya mencakup staf di unit farmakovigilans tetapi juga unit lain yang memungkinkan setiap individu yang menerima laporan keamanan.

d. Audit

Informasi audit sistem farmakovigilans harus tercantum dalam SPS. Perencanaan audit, mekanisme pelaporan, dan jadwal audit farmakovigilans harus tersedia. Selain itu, realisasi audit farmakovigilans harus didokumentasikan.

Realisasi audit harus mencantumkan tanggal audit, ruang lingkup dan status penyelesaian audit. SPS juga berisi catatan terkait hasil audit yang menjadi temuan penting/signifikan. Temuan penting harus disampaikan kepada penanggung jawab atau ditunjukkan ketika diminta oleh petugas Badan POM.

Sebagai panduan dalam pelaksanaan audit, SPS harus menggambarkan prosedur pencatatan, pengelolaan dan penyelesaian setiap penyimpangan. SPS akan mendokumentasikan penyimpangan, dampak dan pengendaliannya sampai selesai. Dokumentasi berisi informasi daftar penyimpangan, dan tanggal serta prosedur atau tindak lanjut yang dilakukan.

3. Penyajian SPS

SPS dapat diakses oleh personel yang terlibat dalam aktivitas farmakovigilans dan Badan POM. Informasi harus ringkas, jelas, akurat, mencerminkan sistem yang ada saat ini dan dapat direvisi jika ada perubahan. Industri farmasi harus menyadari bahwa SPS dapat diakses oleh Badan POM sesuai lokasi yang tercantum di dalam SPS.

SPS dapat dibuat dalam bentuk *hard copy* dan *soft copy*. SPS harus jelas, lengkap dan menjamin bahwa semua dokumentasi dapat diakses dan tertelusur ketika terjadi perubahan.

SPS dapat ditulis dalam Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris. Dokumen salinan pernyataan atau perjanjian yang ditandatangani harus dimasukkan sebagai lampiran.

BAB III

INDIVIDUAL CASE SAFETY REPORT (ICSR)

1. Pendahuluan

Individual case safety reports (ICSR) adalah laporan individu terkait kejadian tidak diinginkan (KTD) pada penggunaan obat termasuk vaksin yang terjadi pada satu pasien pada waktu tertentu. Laporan tersebut wajib dilaporkan ke Pusat Farmakovigilans/ MESO Nasional (Badan POM).

Industri farmasi harus memastikan bahwa laporan KTD yang diterima lengkap dan akan menyampaikan pembaruan laporan tersebut ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional (Badan POM).

ICSR harus mencakup minimal 4 (empat) informasi sebagai berikut;

- a. Informasi pelapor
- b. Informasi pasien yang dapat diidentifikasi
- c. Informasi kejadian tidak diinginkan
- d. Informasi obat yang dicurigai

Industri farmasi harus mencatat setiap informasi yang diperlukan untuk mendapatkan tindak lanjut laporan. Tindak lanjut laporan harus didokumentasikan dengan baik.

Informasi yang dicantumkan pada laporan *ICSR*, antara lain:

- a. Informasi administratif: jenis laporan, tanggal dan nomor identifikasi kasus; tanggal pembaharuan informasi atau laporan pertama kali diterima dari sumbernya; identifikasi kasus lain serta referensi dokumen tambahan dapat ditambahkan jika ada.

- b. Informasi tentang sumber laporan: informasi yang mengidentifikasi pelapor dan kualifikasi tenaga profesional kesehatan.
- c. Informasi pasien: usia pada saat timbul reaksi pertama kali, kelompok usia, status kehamilan ketika reaksi diamati pada janin, berat dan tinggi badan, jenis kelamin.
- d. Riwayat medis yang relevan dan kondisi yang terjadi bersamaan.
- e. Informasi nama produk obat yang dicurigai menimbulkan KTD termasuk interaksi obat, serta informasi obat seperti industri farmasi, nomor izin edar, nomor bets, bentuk sediaan dan cara pemberian obat, petunjuk penggunaan, dosis yang diberikan, tanggal mulai dan tanggal akhir pemberian, tindakan yang diambil terhadap produk obat setelah reaksi, efek dari penghentian pemberian obat (*dechallenge*) dan efek dari pemberian obat kembali setelah dihentikan (*rechallenge*).
- f. Jika ada obat lain yang digunakan bersamaan dengan obat yang diduga kuat menimbulkan kejadian tidak diinginkan maka diidentifikasi sesuai dengan poin (e).
- g. Informasi mengenai kejadian tidak diinginkan: tanggal mulai dan tanggal berakhirnya reaksi atau lama durasi, tingkat keseriusan, akhir reaksi kejadian tidak diinginkan pada saat pengamatan terakhir, jarak waktu antara pemberian obat yang dicurigai dengan timbulnya reaksi yang kejadian tidak diinginkan, serta keterangan singkat untuk menggambarkan reaksi yang dialami.
- h. Hasil tes dan prosedur investigasi pasien yang relevan.
- i. Tanggal dan penyebab kematian yang dilaporkan, termasuk hasil otopsi.

- j. Narasi kasus yang menyediakan semua informasi yang relevan untuk kasus individu serius (jika memungkinkan).

Pada poin (i), informasi harus disajikan dalam urutan waktu yang logis, termasuk di dalamnya riwayat pasien, perjalanan klinis, terapi, hasil dan informasi tindak lanjut yang diperoleh. Jika tersedia, setiap temuan otopsi atau post-mortem yang relevan harus disampaikan di dalam narasi.

Industri farmasi harus menyerahkan *Individual Case Safety Report* (ICSR) kepada Badan POM sesuai format yang telah ditentukan.

2. *Timeline* Penyerahan ICSR

Secara umum, pengajuan ICSR serius dan valid harus dilakukan sesegera mungkin, tidak lebih dari 15 (lima belas) hari kalender sejak informasi pertama kali diterima oleh personel industri farmasi. *Timeline* penyerahan ICSR non serius di Indonesia adalah setiap enam bulan (periode Januari hingga Juni dan Juli hingga Desember).

3. Pembatalan Laporan

Pembatalan laporan harus digunakan untuk menunjukkan bahwa ICSR yang dikirimkan sebelumnya dianggap tidak sah (batal), misalnya ketika seluruh kasus yang ditemukan keliru/salah.

4. Amandemen Laporan

Amandemen laporan dapat dilakukan apabila tidak ada informasi baru yang diterima untuk pengajuan laporan tindak lanjut (*follow up report*) namun perlu dilakukan perubahan laporan, misalnya jika hasil pengkajian internal atau menurut pendapat ahli beberapa hal diperbaiki (seperti istilah KTD yang digunakan, tingkat dan kriteria keseriusan atau penilaian kausalitas).

BAB IV

PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT (PBRER)

1. Pendahuluan

Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) yang diuraikan dalam Pedoman ini merupakan gambaran secara garis besar tentang format dan konten yang harus disiapkan dan disampaikan di dalam pelaporan PBRER;

1.1. Latar belakang

Ketika obat baru disetujui untuk dipasarkan, profil keamanan dan efektivitas diperoleh berdasarkan data sejumlah pasien yang diteliti di bawah kondisi terkontrol selama uji klinik. Dalam uji klinik, kriteria pasien yang menerima pengobatan ditentukan dan dilakukan dalam periode tertentu. Efek samping yang muncul pada pasien yang menggunakan obat diamati dan dievaluasi selama selama uji klinik.

Dalam praktek klinik, tidak dapat dipungkiri bahwa pemantauan efek samping kurang intensif dan kejadian yang tidak diinginkan seringkali jarang teramati. Selain itu, keberagaman pasien yang dirawat seperti usia, komorbiditas, obat yang dipakai, kelainan genetik merupakan faktor-faktor yang tidak dapat diabaikan. Oleh karena itu, seluruh faktor yang berpengaruh terhadap keamanan, khasiat, dan efektivitas dievaluasi secara berkala sehingga memungkinkan dilakukan penilaian data akumulasi secara keseluruhan. Sebagian besar informasi baru yang terkait dengan keamanan, efektivitas, keterbatasan penggunaan, alternatif pengobatan, dan aspek lain berkontribusi dalam penilaian manfaat-risikonya.

Pedoman ICH E2C, Manajemen Data Keamanan Klinik:

Periodic Safety Update Report (PSUR) untuk obat beredar, dimaksudkan untuk menyeragamkan persyaratan pelaporan berkala dengan otoritas yang berwenang dalam format umum dan interval waktu yang disetujui. Tujuan utama PSUR adalah untuk memberikan gambaran komprehensif tentang keamanan obat yang disetujui.

Penilaian manfaat-risiko obat ditekankan pada keseimbangan profil manfaat-risiko terutama yang mengalami perubahan profil manfaat-risiko secara signifikan. Oleh karena diperlukan evaluasi secara keseluruhan dari profil manfaat-risiko obat, maka nama laporan yang diusulkan adalah "*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*" (PBRER). PBRER juga memberikan penekanan lebih besar pada pengetahuan kumulatif mengenai produk obat namun tetap fokus pada informasi baru.

1.2. Tujuan

Tujuan utama PBRER adalah untuk menyajikan analisis yang komprehensif, singkat, dan kritis terkait informasi keamanan baru yang berhubungan dengan manfaat-risiko obat pada indikasi yang disetujui serta menilai kembali profil manfaat-risiko obat tersebut. PBRER memuat evaluasi informasi baru yang relevan terkait obat selama periode pelaporan.

Informasi keamanan penting harus dilaporkan melalui mekanisme yang sesuai. PBRER tidak dimaksudkan untuk pemberitahuan awal tentang informasi keamanan baru yang signifikan atau untuk menginformasikan masalah keamanan baru yang terdeteksi. Bila perlu,

PBRER juga mencakup tindakan yang diusulkan untuk mengoptimalkan profil manfaat-risiko.

1.3. Ruang Lingkup PBRER

Fokus utama dari PBRER adalah evaluasi informasi keamanan terbaru berdasarkan sumber data yang tersedia, yang mungkin telah tersedia sejak *International Birth Date* (IBD - tanggal dimana persetujuan izin edar pertama kali disetujui oleh suatu negara di belahan dunia) atau *Development International Birth Date* (DIBD- tanggal persetujuan pertama kali untuk melakukan uji klinik intervensi di suatu negara). Semua informasi keamanan dan efektivitas baru yang ditemukan selama periode pelaporan harus disampaikan di bagian PBRER.

PBRER mencakup kumpulan informasi produk yang difokuskan pada informasi baru seperti evaluasi keamanan secara keseluruhan dan evaluasi manfaat-risiko dengan mempertimbangkan semua informasi yang tersedia. Karena uji klinik obat masih berlanjut setelah persetujuan izin edar, maka informasi yang relevan terkait hasil studi pasca-pemasaran atau hasil uji klinik dalam hal indikasi atau populasi yang tidak disetujui harus dimasukkan ke dalam PBRER. Selain itu, informasi keamanan obat yang diperoleh dari evaluasi data yang berhubungan dengan penggunaan obat di luar indikasi yang disetujui dapat disampaikan dalam evaluasi risiko, jika relevan.

2. Prinsip Umum

2.1. Penanganan dan Pengajuan PBRER

PBRER adalah kegiatan pemantauan dan pelaporan keamanan obat yang dilakukan oleh industri farmasi untuk obat yang diedarkan.

Kriteria untuk obat yang perlu untuk melaporkan PBRER adalah:

- a. Obat dengan zat aktif baru, termasuk vaksin dan produk biologi.

Untuk produk yang baru disetujui, industri farmasi melakukan pelaporan PBRER dengan periode laporan setiap 6 (enam) bulan selama 2 (dua) tahun pertama sejak mendapatkan persetujuan. Selanjutnya periode pelaporan dilakukan setiap tahun selama 3 (tiga) tahun berikutnya.

- b. Obat lain ditentukan oleh BPOM.

2.2. Format dan Penyajian PBRER

Format dan konten PBRER mencakup daftar isi, penomoran, dan konten dari setiap bagian yang diuraikan di bawah ini. Format Pedoman ICH E2C (R2) dapat digunakan untuk PBRER. Apabila tidak ada informasi mengenai konten Format dan konten PBRER mencakup hal-hal sebagai berikut:

Halaman Judul

Ringkasan Eksekutif

Daftar Isi

1. Pendahuluan
2. Status Izin Pemasaran Global
3. Tindakan yang Diambil selama Interval Pelaporan terkait Keamanan

4. Perubahan Referensi Informasi Keamanan
5. Estimasi Paparan dan Pola Penggunaan
 - 5.1. Jumlah Kumulatif Subjek dalam Uji Klinik
 - 5.2. Jumlah kumulatif Pasien selama periode Pemasaran
6. Data dalam Tabulasi Ringkasan
 - 6.1. Informasi Referensi
 - 6.2. Daftar Ringkasan Kumulatif/Jumlah Total Kejadian Tidak Diinginkan Serious selama Uji Klinik
 - 6.3. Daftar Kumpulan Ringkasan dan Interval Data Pasca Pemasaran
7. Ringkasan informasi Penting dari Uji Klinik selama Periode Pelaporan
 - 7.1. Uji Klinik Lengkap
 - 7.2. Uji Klinik yang sedang Berlangsung
 - 7.3. Tindak Lanjut Jangka Panjang
 - 7.4. Penggunaan Terapi Lain
 - 7.5. Data Keamanan Baru Terkait Terapi Kombinasi
8. Temuan dari Studi Non-Intervensi
9. Informasi dari Uji Klinik dan Sumber Lain
10. Data Non Klinik
11. Literatur
12. Laporan Berkala Lainnya
13. Kurangnya Khasiat dalam Uji Klinik Terkendali
14. Informasi Terbaru
15. Ikhtisar Sinyal: Baru, Sedang Berlangsung, atau Tertutup
16. Evaluasi Sinyal dan Risiko
 - 16.1. Ringkasan Isu Keamanan
 - 16.2. Evaluasi Sinyal

- 16.3. Evaluasi Risiko dan Informasi Baru
- 16.4. Karakterisasi Risiko
- 16.5. Efektivitas Minimisasi Risiko (jika ada)
- 17. Evaluasi Manfaat
 - 17.1. Informasi Efektivitas/Khasiat Dasar (*Baseline*) yang Penting
 - 17.2. Informasi Efektivitas/Khasiat Baru yang Diidentifikasi
 - 17.3. Karakterisasi Manfaat
- 18. Analisis Risiko-Manfaat Terpadu untuk Indikasi yang Disetujui
 - 18.1. Konteks Manfaat-Risiko - Kebutuhan Medis dan Alternatif Penting
 - 18.2. Evaluasi Analisis Manfaat-Risiko
- 19. Kesimpulan dan Tindakan
- 20. Lampiran

BAB V

MANAJEMEN SINYAL FARMAKOVIGILANS

1. Pendahuluan

Tujuan Modul ini adalah untuk:

- a. memberikan panduan umum dan persyaratan pada aspek ilmiah dan kualitas manajemen sinyal;
- b. menjelaskan peran, tanggung jawab, dan prosedur dalam proses manajemen sinyal yang diawasi oleh Badan POM.

Terminologi

Sinyal adalah informasi yang timbul dari satu atau beberapa sumber, termasuk pengamatan dan eksperimen, yang menunjukkan adanya hubungan sebab akibat yang baru, atau aspek baru dari hubungan yang diketahui antara suatu intervensi dan suatu peristiwa atau serangkaian peristiwa terkait, baik yang merugikan ataupun menguntungkan, yaitu dinilai memiliki kemungkinan yang cukup untuk membenarkan tindakan verifikasi.

Aspek baru dari hubungan yang diketahui dapat mencakup perubahan frekuensi, distribusi (mis. jenis kelamin, usia dan negara), durasi, keparahan atau hasil dari ESO.

Sinyal sering kali berhubungan dengan semua produk obat yang mengandung zat aktif yang sama, termasuk produk kombinasi. Sinyal tertentu mungkin hanya relevan untuk produk obat tertentu atau dalam indikasi spesifik, kekuatan, bentuk sediaan obat atau cara pemberian sedangkan beberapa sinyal mungkin berlaku untuk seluruh kelas produk obat.

Proses manajemen sinyal adalah serangkaian kegiatan yang dilakukan berdasarkan pada pemeriksaan ICSR, data agregat dari sistem pengawasan aktif atau penelitian, informasi literatur ilmiah atau sumber data lainnya, untuk menentukan adanya risiko baru yang terkait dengan zat aktif atau produk obat atau perubahan risiko yang diketahui, serta rekomendasi terkait keputusan dan komunikasi.

Proses manajemen sinyal meliputi deteksi sinyal, validasi sinyal, konfirmasi sinyal, analisis dan penentuan prioritas sinyal, penilaian sinyal dan rekomendasi tindak lanjut.

Prioritas sinyal adalah proses yang dilakukan secara terus-menerus sepanjang manajemen sinyal yang bertujuan untuk mengidentifikasi sinyal yang menunjukkan risiko dengan potensi dampak penting bagi kesehatan pasien atau masyarakat atau yang secara signifikan dapat mempengaruhi keseimbangan manfaat-risiko dari produk obat sehingga diperlukan manajemen dan perhatian segera tanpa penundaan.

Deteksi sinyal adalah proses mencari dan/atau mengidentifikasi sinyal menggunakan data dari berbagai sumber.

Validasi sinyal adalah proses mengevaluasi data dukung sinyal yang terdeteksi untuk memverifikasi bahwa dokumentasi yang tersedia berisi bukti yang cukup untuk menunjukkan keberadaan hubungan sebab-akibat yang berpotensi baru, atau aspek baru dari hubungan yang diketahui, dan oleh karena itu membenarkan analisis lebih lanjut dari sinyal.

Sinyal yang tervalidasi adalah suatu sinyal dimana proses validasi sinyal telah memverifikasi bahwa dokumentasi yang tersedia berisi bukti yang cukup yang menunjukkan

adanya hubungan sebab-akibat yang berpotensi baru, atau aspek baru dari hubungan yang diketahui, sehingga dapat dilakukan analisis sinyal lebih lanjut.

Sinyal yang tidak tervalidasi adalah suatu sinyal dimana proses validasinya mengarah pada kesimpulan bahwa dokumentasi yang tersedia pada saat itu tidak mengandung bukti yang cukup yang menunjukkan adanya hubungan sebab-akibat yang berpotensi baru, atau aspek baru dari hubungan yang diketahui, dan tidak diperlukan analisis sinyal lebih lanjut.

Penilaian sinyal adalah proses mengevaluasi lebih lanjut sinyal yang tervalidasi dengan mempertimbangkan semua bukti yang tersedia, untuk menentukan apakah ada risiko baru terkait dengan zat aktif / produk obat atau apakah risiko yang diketahui telah berubah. Tinjauan ini dapat mencakup data klinik dan non klinik serta harus selengkap mungkin sumber informasinya.

Sinyal yang terbantahkan adalah sinyal yang tervalidasi setelah penilaian lebih lanjut dan ditetapkan sebagai “salah” yaitu hubungan sebab akibat tidak dapat ditetapkan pada titik waktu tersebut.

Emerging safety issue adalah masalah keamanan yang dipertimbangkan oleh industri farmasi yang memerlukan perhatian penting oleh badan otoritas karena potensi dampak besar pada keseimbangan manfaat-risiko produk obat dan/atau pada kesehatan pasien atau masyarakat, serta potensi kebutuhan untuk tindakan regulasi dan komunikasi yang cepat untuk pasien dan profesional kesehatan. Contohnya:

- a. Masalah keamanan utama yang diidentifikasi dalam konteks studi yang sedang berlangsung atau yang baru

- selesai, misalnya peningkatan kejadian fatal yang tidak dapat diperkirakan atau yang mengancam jiwa;
- b. Masalah keamanan utama yang diidentifikasi melalui pelaporan spontan atau dimuat dalam literatur ilmiah, yang dapat menyebabkan pertimbangan kontra indikasi, pembatasan penggunaan produk obat atau penarikan dari pasar;
 - c. Tindakan pengaturan terkait keamanan utama di luar Indonesia, mis. pembatasan atau penangguhan penggunaan produk obat.

2. Struktur dan Proses

2.1. Sumber Data dan Informasi

Sinyal dapat muncul dari berbagai sumber data sehingga berpotensi mencakup semua informasi ilmiah mengenai penggunaan produk obat dan hasil penggunaannya, yaitu kualitas, data non-klinik dan klinik (termasuk data farmakovigilans dan farmakoepidemiologi).

Sumber umum sinyal meliputi sistem pelaporan spontan, sistem pengawasan aktif, studi dan literatur ilmiah yang melaporkan data tersebut.

Deteksi sinyal sering didasarkan pada pemantauan berkala dari database kejadian tidak diinginkan yang diharapkan, yang dapat bervariasi dalam ukuran atau wewenang, misalnya database industri farmasi, database nasional, *EudraVigilance*, database *WHO Program for International Drug Monitoring (VigiBase)*. Fokus modul ini terutama pada sinyal yang berasal dari pemantauan data dari sistem pelaporan spontan, namun semua sumber yang relevan harus dipertimbangkan selama manajemen sinyal.

2.2 Deteksi Sinyal

Deteksi sinyal harus mengikuti metodologi yang mempertimbangkan sifat dan karakteristik data (misalnya waktu pemasaran, paparan pasien, target populasi) serta jenis produk obat yang bersangkutan (misalnya vaksin dan produk biologi dapat memerlukan strategi metodologis spesifik). Data dari semua sumber yang sesuai harus dipertimbangkan (lihat sub bagian 2.1.). Penilaian klinis harus selalu diterapkan.

Deteksi sinyal dapat melibatkan penilaian ICSRs, analisis statistik, atau kombinasi keduanya, tergantung pada ukuran kumpulan data. Jika tidak relevan atau tidak dapat dilakukan untuk menilai setiap kasus individu (misalnya sinyal yang terdeteksi dari penelitian yang dipublikasikan, data catatan layanan kesehatan), penilaian data agregat harus dipertimbangkan.

Proses deteksi sinyal harus didokumentasikan secara memadai oleh masing-masing organisasi.

2.3. Evaluasi Selama Validasi Sinyal dan Penilaian Lebih Lanjut

Elemen-elemen berikut harus dipertimbangkan ketika melakukan validasi sinyal berdasarkan tinjauan data ICSRs:

- a. Pengetahuan sebelumnya, misalnya:
 - 1) Sejauh mana informasi tentang kejadian tidak diinginkan telah dicantumkan pada informasi produk;
 - 2) Apakah sinyal terkait dengan KTD sudah tercantum dalam informasi produk lain yang

mengandung zat aktif sama, dengan mengingat bahwa beberapa sinyal mungkin hanya relevan dengan produk obat tertentu dan/atau formulasi spesifik;

3) Apakah hubungan telah dinilai pada saat pengajuan izin edar, *Risk Management Plan* (RMP), *Periodic Safety Update Report* (PSUR) atau prosedur peraturan lainnya, berdasarkan informasi yang dimiliki atau diketahui oleh masing-masing organisasi.

b. Kekuatan bukti, dengan mempertimbangkan hal-hal sebagai berikut:

1) Jumlah total kasus (setelah duplikasi dikeluarkan), terutama jumlah kasus yang mendukung, misalnya kasus yang menunjukkan hubungan temporal yang sesuai, *dechallenge* atau *rechallenge* yang positif, kurangnya kemungkinan penyebab lain, dinilai mungkin terkait oleh tenaga profesional kesehatan yang melaporkan, dengan hasil yang mendukung dari penyelidikan yang relevan;

2) Jumlah kasus dalam konteks paparan pasien;

3) Kasus tambahan yang dilaporkan dengan ketentuan terkait;

4) Konsistensi bukti antar kasus (mis. waktu yang konsisten untuk memulai, pola dengan pengamatan hubungan yang berulang);

5) Kualitas data dan dokumentasinya;

6) Kasus yang cocok dengan definisi kasus yang disepakati secara internasional, jika ada;

7) Hubungan dosis-reaksi;

- 8) Mekanisme yang mungkin berdasarkan pada dapat diterima secara biologis dan farmakologis;
 - 9) Pelaporan yang tidak proporsional, jika ada.
- c. Relevansi dan konteks klinik, contoh:
- 1) Keseriusan dan keparahan reaksi;
 - 2) Hasil dan reversibilitas reaksi;
 - 3) Wawasan tambahan tentang kejadian tidak diinginkan yang diketahui, mis. dalam hal ini keparahan, durasi, hasil, kejadian atau manajemen;
 - 4) Reaksi yang terjadi dalam konteks interaksi obat;
 - 5) Reaksi yang terjadi pada populasi yang rentan (mis. wanita hamil, anak-anak atau populasi orang tua) atau pada pasien dengan faktor risiko yang sudah ada sebelumnya;
 - 6) Reaksi yang terjadi dalam pola penggunaan yang berbeda (mis. overdosis, penyalahgunaan, penggunaan yang salah, penggunaan di luar label, kesalahan pengobatan, produk yang dipalsukan).

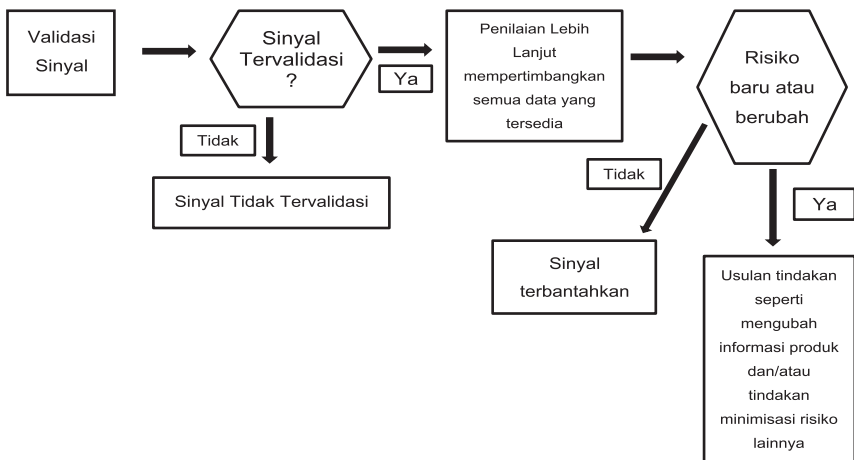
Sumber tambahan informasi dapat memberikan bukti lebih lanjut atau menentang hubungan sebab akibat, atau aspek baru dari hubungan yang diketahui, dan dapat dipertimbangkan selama penilaian sinyal lebih lanjut, tergantung pada relevansinya untuk sinyal dan ketersediaan untuk setiap organisasi. Ini mungkin termasuk:

- a. Data uji klinik;
- b. Temuan mengenai kasus serupa dalam literatur ilmiah, termasuk informasi tentang zat dari kelas yang sama dari produk obat;

- c. Informasi tentang epidemiologi kejadian tidak diinginkan atau penyakit yang mendasarinya;
- d. Temuan eksperimental dan/atau non-klinik;
- e. Database dengan kumpulan data yang lebih besar, ketika sinyal terdeteksi dari database nasional atau industri farmasi yang spesifik;
- f. Database layanan kesehatan yang dapat memberikan informasi tentang karakteristik pasien yang terpapar dan pola pemanfaatan obat;
- g. Informasi dari badan otoritas negara lainnya di seluruh dunia.

Dalam organisasi, proses manajemen sinyal dapat melibatkan beberapa pembahasan dengan ahli. Hal ini dapat menghasilkan berbagai keputusan, seperti contoh pada Gambar 1. Setiap keputusan tersebut harus didokumentasikan sebagai bagian dari deskripsi proses manajemen sinyal.

Gambar 1
Alur proses evaluasi sinyal



2.4. Prioritas sinyal

Setiap organisasi harus mempertimbangkan seluruh proses manajemen sinyal apakah sinyal menunjukkan risiko dengan dampak penting pada kesehatan pasien atau masyarakat dan/atau pada keseimbangan manfaat-risiko dari produk obat.

Hal-hal berikut harus dipertimbangkan ketika mengevaluasi dampak ini:

- a. Keparahan, keseriusan, kesudahan dan reversibilitas dari kejadian tidak diinginkan dan potensi pencegahan;
- b. Paparan pasien dan perkiraan frekuensi kejadian tidak diinginkan;
- c. Paparan pasien dalam populasi yang rentan dan/atau dalam populasi dengan pola penggunaan yang berbeda, jika perlu;
- d. Konsekuensi dari penghentian pengobatan pada penyakit yang sedang diobati dan ketersediaan pilihan terapi lainnya;
- e. Perluasan yang diharapkan dari intervensi peraturan (mis. penambahan efek samping, peringatan, kontraindikasi, langkah-langkah minimalisasi risiko tambahan, penanggulangan, pencabutan);
- f. Apakah sinyal cenderung berlaku untuk zat lain dari kelas produk obat yang sama.

Dalam beberapa keadaan, sinyal yang dapat menyebabkan perhatian media dan/atau kekhawatiran publik (mis. efek buruk setelah imunisasi massal) mungkin perlu mendapat perhatian khusus.

Jangka waktu untuk pengelolaan sinyal lebih lanjut tergantung pada penentuan prioritas. Langkah-

langkah yang tepat harus dipertimbangkan pada setiap tahap jika informasi yang tersedia menunjukkan adanya risiko yang memerlukan pencegahan atau minimalisasi pada waktu yang tepat. Langkah-langkah tersebut mungkin diperlukan sebelum menyimpulkan penilaian formal terhadap sinyal. Penilaian klinis dan fleksibilitas harus diterapkan di seluruh proses.

2.5. Persyaratan Mutu

Manajemen sinyal dianggap sebagai proses kritis. Setiap sistem manajemen sinyal harus didokumentasikan dengan jelas untuk memastikan bahwa sistem berfungsi dengan baik dan efektif. Peran, tanggung jawab dan tugas yang diperlukan harus jelas dan terstandarisasi. Tugas ini dilakukan oleh staf dengan kualifikasi dan keahlian yang sesuai dan dilakukan pengawasan yang tepat serta peningkatan sistem bila diperlukan. Sistem manajemen mutu harus diterapkan pada semua proses manajemen sinyal. Prosedur terperinci untuk sistem mutu ini harus dikembangkan, didokumentasikan dan diimplementasikan, termasuk penentuan metode dan periode kegiatan deteksi sinyal.

Melalui sistem pelacakan, semua organisasi harus menyimpan jejak audit kegiatan manajemen sinyal, yang memungkinkan keterlacakan (mis. pencatatan tanggal dan konfirmasi ketepatan waktu) dan kontrol proses terhadap detail semua langkah manajemen sinyal, termasuk analisis, keputusan, serta alasan.

Peran dan tanggung jawab organisasi untuk kegiatan termasuk pemeliharaan dokumentasi, kontrol mutu dan tinjauan, dan untuk memastikan tindakan preventif dan korektif harus dilakukan dan dicatat.

Setiap organisasi harus memastikan anggota staf dilatih secara khusus dalam kegiatan manajemen sinyal sesuai dengan peran dan tanggung jawab mereka.

Industri farmasi harus menerapkan sistem manajemen dokumen untuk semua dokumen yang digunakan pada aktivitas farmakovigilans dengan memperhatikan ketertelusuran dokumen untuk menyelidiki masalah keamanan, jadwal untuk investigasi dan keputusan tentang masalah keamanan, termasuk tanggal dan proses pengambilan keputusan. Proses kritis dan kegiatan manajemen sinyal harus diaudit secara berkala, termasuk tugas yang dilakukan oleh pihak ketiga. Kerahasiaan data dan dokumen (sesuai dengan hukum dan peraturan yang berlaku), keamanan dan validitas (termasuk integritas data saat ditransfer antar organisasi) harus dijamin.

Dokumentasi yang menunjukkan kepatuhan dengan persyaratan ini harus tersedia kapan saja, termasuk pembenaran/bukti untuk langkah yang diambil dan keputusan yang dibuat.

3. Pelaksanaan

3.1. Tanggung Jawab Industri Farmasi

Industri farmasi harus terus memantau keamanan produk obat mereka dan melaporkan kepada badan otoritas apabila ada informasi baru yang mungkin berdampak pada izin edar, termasuk informasi yang memenuhi definisi masalah keamanan.

Harus dilakukan pemantauan terus menerus terhadap publikasi / literatur ilmiah dan tindak lanjut Badan Otoritas negara lain.

Sinyal yang terdeteksi melalui sumber lain harus ditangani sesuai dengan proses manajemen sinyal industri farmasi itu sendiri, dengan mempertimbangkan prinsip-prinsip umum dalam manajemen sinyal. Sinyal tersebut harus dilaporkan kepada Badan POM sebagaimana mestinya, dengan mempertimbangkan kewajiban umum dari industri farmasi untuk menjaga informasi produk tersebut tetap mutakhir di sepanjang siklus hidup produk dan untuk menyajikan informasi sinyal yang komprehensif dalam PSUR.

Sinyal, dari sumber mana pun, yang memenuhi definisi *emerging safety issue* dilaporkan kepada Badan POM sesuai dengan proses yang diuraikan pada bagian 3.2. Industri farmasi bekerja sama dengan Badan POM dalam penilaian sinyal dengan memberikan informasi tambahan yang diminta.

Industri farmasi harus selalu memperbarui informasi produk yang dimiliki berdasarkan pengetahuan ilmiah, termasuk penilaian dan rekomendasi yang dipublikasikan oleh Badan POM.

3.2. *Emerging Safety Issue*

Ketika industri farmasi mengetahui ada masalah keamanan yang muncul (*emerging safety issue*), industri farmasi melaporkan kepada Badan POM. Ketika melaporkan masalah keamanan yang muncul, industri farmasi harus menjelaskan masalah keamanan, sumber informasi, tindakan yang direncanakan atau dilakukan, dan harus menyediakan dokumentasi yang relevan pada saat pelaporan awal. Informasi lebih lanjut yang relevan dengan masalah ini harus segera diberikan kepada Badan POM.

Untuk memastikan efektivitasnya, sistem tidak boleh didominasi oleh informasi yang kurang penting. Industri farmasi hanya boleh mengkomunikasikan sebagai masalah keamanan yang muncul terkait masalah keamanan yang memenuhi definisi *emerging safety issue* yang dijelaskan pada bagian terminologi, yaitu yang urgensi dan keseriusannya tidak memperbolehkan keterlambatan dalam penanganan.

Jika industri farmasi memutuskan, sebagai akibat dari masalah keamanan yang muncul, untuk mengambil tindakan berikut: penghentian sementara atau permanen atau penangguhan pemasaran suatu obat, penarikan produk obat dari pasar, meminta penarikan suatu izin edar atau perpanjangan izin edar, pemberitahuan tindakan tersebut harus dilakukan secara paralel kepada Badan POM sesuai dengan peraturan terkait.

Informasi keamanan baru terkait dengan cacat mutu atau dugaan produk obat palsu yang dapat mempengaruhi evaluasi manfaat dan risiko produk obat dan menimbulkan pembatasan distribusi yang tidak normal, tidak termasuk masalah keamanan yang muncul. Ini harus dilaporkan kepada Badan POM sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

3.3. Pemberitahuan dan Prosedural untuk Sinyal yang Terdeteksi oleh Industri Farmasi

Jika industri farmasi mendeteksi sinyal baru, industri farmasi melakukan validasi dan segera menginformasikannya kepada Badan POM.

Menurut definisi, suatu sinyal harus memberikan informasi baru tentang suatu hubungan. Oleh

karena itu, industri farmasi sedapat mungkin harus memeriksa apakah suatu risiko mungkin telah tercantum dalam informasi produk obat terdaftar lain yang mengandung zat aktif yang sama, (kecuali untuk masalah spesifik produk), dalam hal ini informasi produk harus diselaraskan sebagaimana mestinya melalui pengajuan untuk variasi sebagai persyaratan izin edar. Industri farmasi juga harus memperhatikan informasi yang dipublikasikan atau dikomunikasikan oleh Badan POM sehubungan dengan sinyal.

Pencantuman Sinyal Dalam *Periodic Safety Update Report (PSUR)*

Jika industri farmasi menyelesaikan penilaian sinyal melewati *data lock point* PSUR, hal itu harus disebutkan dalam PSUR untuk pengelolaan sinyal lebih lanjut.

Berdasarkan evaluasi data keamanan kumulatif dan analisis keseimbangan manfaat-risiko dalam PSUR, industri farmasi harus menarik kesimpulan tentang perlunya perubahan ketentuan izin edar dan/atau tindakan, termasuk implikasi pada informasi produk yang disetujui untuk produk obat yang PSURnya telah diserahkan. Ini juga berlaku untuk kesimpulan yang diambil berdasarkan evaluasi sinyal keamanan.

Terlepas dari sumbernya, semua sinyal yang tervalidasi dan masalah keamanan yang muncul dimana evaluasi yang telah disimpulkan selama interval pelaporan PSUR, atau sedang berlangsung pada saat *data lock point* PSUR, harus dilaporkan dalam PSUR tersebut.

3.4. Analisis Sinyal, Penentuan Prioritas dan Penilaian oleh Badan POM

Ketika Badan POM memvalidasi atau mengonfirmasi sinyal dan diperlukan tindak lanjut, Badan POM dapat menggunakan komunikasi keamanan untuk menginformasikan masalah keamanan ini. Badan POM selanjutnya dapat mengubah ruang lingkup manajemen sinyal dengan memperluasnya ke zat aktif lain dari kelas produk obat yang sama atau ke ESO terkait lainnya.

Industri farmasi harus bekerja sama dengan Badan POM untuk penilaian sinyal dengan memberikan informasi tambahan yang diminta. Informasi tambahan yang diminta kepada industri farmasi terdiri dari tinjauan kumulatif data yang relevan (mis. dari laporan spontan, uji klinik, literatur ilmiah), diskusi dan kesimpulan dari industri farmasi.

3.5. Rekomendasi Sinyal dari Badan POM

Rekomendasi Badan POM diadopsi setelah penentuan prioritas dan setelah setiap diskusi pleno selama penilaian sinyal. Rekomendasi dapat mencakup salah satu atau kombinasi dari kesimpulan berikut:

- a. Industri farmasi menyediakan data tambahan untuk penilaian dalam suatu prosedur sinyal;
- b. Industri farmasi memberikan tinjauan data tambahan pada sinyal dalam PSUR atau mengirimkan PSUR *ad-hoc*;
- c. Industri farmasi memperbarui informasi produk melalui registrasi variasi dengan persyaratan izin edar;

- d. Industri farmasi menyerahkan atau memperbarui RMP;
- e. industri farmasi menerapkan langkah-langkah minimalisasi risiko tambahan seperti materi edukasi atau penyebaran *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC);
- f. industri farmasi melakukan studi keamanan pasca-pemasaran sesuai dengan protokol yang disepakati dan menyerahkan hasil akhir dari studi tersebut;
- g. Dilakukan inspeksi untuk memverifikasi bahwa industri farmasi telah memenuhi persyaratan farmakovigilans;
- h. Pembaruan label adalah informasi keamanan baru, perubahan dosis/indikasi/posology;
- i. Pembatasan distribusi obat;
- j. Pembatalan obat, penarikan, pembatalan izin edar;
- k. Tidak diperlukan tindakan pada saat ini, selain farmakovigilans rutin.

BAB VI

STUDI KEAMANAN PASCA PEMASARAN (*POST AUTHORIZATION SAFETY STUDY / PASS*)

1. Pendahuluan

Studi Keamanan Pasca-Pemasaran (*Post Authorization Safety Study / PASS*) adalah setiap studi yang berkaitan dengan produk obat terdaftar yang dilakukan dengan tujuan mengidentifikasi, mengkarakterisasi atau mengukur bahaya keamanan, mengonfirmasi profil keamanan obat, atau mengukur efektivitas tindakan manajemen risiko.

Studi keamanan pasca pemasaran dapat dilakukan dengan intervensi atau non-intervensi. Modul ini berkaitan dengan pelaporan studi keamanan pasca pemasaran non-intervensi. Hal ini tidak menyangkut studi keamanan pra- klinik.

2. Uji Klinik Fase IV

Uji klinik fase IV termasuk studi keamanan pasca pemasaran. Uji Klinik fase IV terdiri dari:

- a. Uji klinik fase IV yang dipersyaratkan oleh Badan POM (*Early Post-Marketing Phase Vigilance / EPPV*, persetujuan bersyarat, produk biosimilar, *targeted therapy*, dan *advanced cell therapy*).

Pelaksanaan dan pelaporan uji klinik ini mengacu pada Peraturan Kepala Badan POM tentang Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik di Indonesia.

- b. Uji klinik fase IV atas dasar inisiatif dari industri farmasi, baik studi intervensi maupun studi observasional.

Uji klinik fase IV ini bukan merupakan persyaratan untuk persetujuan izin edar. Pelaksanaan dan pelaporan

studi intervensi mengacu pada Peraturan Kepala Badan POM tentang Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik di Indonesia, sedangkan untuk studi observasional melalui mekanisme notifikasi ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional - Badan POM.

3. Laporan Studi

Industri farmasi harus melaporkan dokumen studi keamanan pasca pemasaran yang dilakukan di Indonesia sebagai berikut:

- a. Dokumen studi (protokol penelitian (versi terakhir), persetujuan etik, dan dokumen pendukung lainnya).
- b. Efek Samping Obat / Kejadian Tidak Diinginkan yang Serius (ESO/KTD Serius) selama studi. ESO/KTD Serius yang fatal dan mengancam jiwa dilaporkan selambat-lambatnya 7 hari kalender dan ESO/KTD Serius lainnya dilaporkan selambat-lambatnya 15 hari kalender.
- c. Analisis sementara (jika tersedia) dan laporan akhir studi keamanan pasca pemasaran.

Jika studi keamanan pasca pemasaran dilakukan di negara lain yang indikasi/posologi/populasinya tidak disetujui di Indonesia, industri farmasi harus melaporkan sinyal keamanan baru yang tervalidasi ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional- Badan POM.

BAB VII

PERENCANAAN MANAJEMEN RISIKO (*RISK MANAGEMENT PLAN / RMP*)

1. Pendahuluan

Suatu produk diberikan izin edar untuk indikasi yang disetujui pada saat persetujuan berdasarkan keseimbangan manfaat-risiko yang dinilai positif bagi populasi tertentu sesuai persetujuan. Pada umumnya, suatu produk obat akan dikaitkan dengan timbulnya kejadian tidak diinginkan dan beragam dalam hal tingkat keparahan, kemungkinan terjadinya reaksi serta efek pada pasien secara individual dan dampaknya terhadap kesehatan masyarakat. Meskipun demikian, tidak semua kejadian tidak diinginkan dan risikonya dapat diidentifikasi pada saat obat tersebut disetujui karena beberapa risiko tersebut hanya akan ditemukan dan diketahui pada saat obat tersebut diedarkan.

Perencanaan Manajemen Risiko (*Risk Management Plan/ RMP*) bertujuan untuk mendokumentasikan sistem manajemen risiko yang dianggap perlu untuk melakukan identifikasi, karakterisasi dan meminimalkan risiko-risiko yang penting dari produk obat tersebut.

Perencanaan Manajemen Risiko terdiri atas:

- a. Identifikasi atau karakterisasi profil keamanan obat, dengan penekanan pada risiko-risiko penting yang teridentifikasi dan potensial serta adanya informasi yang tidak dicantumkan, disamping masalah-masalah keamanan yang perlu dikelola secara proaktif atau dipelajari lebih lanjut ('spesifikasi keamanan).
- b. Perencanaan kegiatan farmakovigilans untuk karakterisasi dan pengukuran risiko yang relevan

secara klinis, dan untuk mengidentifikasi kejadian tidak diinginkan yang baru ('rencana farmakovigilans').

- c. perencanaan dan penerapan pengukuran minimalisasi risiko, termasuk penilaian terhadap efektivitas kegiatan-kegiatan ini ('rencana minimalisasi risiko')

Karena pengetahuan tentang profil keamanan produk obat meningkat dari waktu ke waktu, maka perencanaan manajemen risiko juga akan berubah. Pemegang izin edar/industri farmasi didorong untuk merencanakan sejak awal siklus hidup suatu produk, bagaimana mereka akan melakukan karakterisasi dan meminimalkan risiko yang terkait dengan produk tersebut pada fase setelah diperoleh izin edar.

2. Istilah

RMP harus fokus pada risiko yang berkaitan dengan kegiatan manajemen risiko untuk obat yang terdaftar.

Risiko yang teridentifikasi (*identified risk*)

RMP harus fokus pada penanganan risiko yang merupakan reaksi-reaksi klinis yang tidak diinginkan dan yang ada bukti ilmiah yang mencukupi bahwa reaksi-reaksi tersebut disebabkan oleh produk obat yang dimaksud. Laporan kejadian tidak diinginkan dapat berasal dari berbagai sumber seperti temuan-temuan non-klinis yang dikonfirmasi oleh data klinis, uji klinis, studi epidemiologi, dan sumber data spontan, termasuk literatur yang telah diterbitkan. Reaksi-reaksi tersebut mungkin terkait dengan situasi seperti penggunaan tidak sesuai label, kesalahan pengobatan atau interaksi obat. Tidak semua kejadian tidak diinginkan yang dilaporkan harus dianggap sebagai risiko yang berkaitan dengan produk dalam konteks terapeutik yang diberikan.

Risiko potensial (*potential risk*)

RMP harus fokus menangani risiko yang merupakan hasil klinis yang tidak diinginkan dan yang ada bukti ilmiah sebagai dasar untuk mencurigai kemungkinan adanya hubungan kausal dengan obat tersebut, tetapi pada saat ini belum ada cukup bukti untuk menyimpulkan bahwa hubungan ini bersifat kausal.

Risiko penting yang teridentifikasi (*important identified risk*)

RMP harus fokus pada risiko-risiko penting yang diidentifikasi yang mungkin berdampak pada keseimbangan manfaat-risiko produk. Risiko penting yang teridentifikasi yang tercantum dalam RMP dilakukan untuk menjamin:

- a. Evaluasi lebih lanjut sebagai bagian dari rancangan farmakovigilans (misalnya untuk menyelidiki frekuensi, tingkat keparahan, keseriusan, dan kesudahan dari risiko tersebut dalam kondisi penggunaan normal, yang populasinya sangat berisiko);
- b. Kegiatan-kegiatan untuk meminimalisasi risiko: informasi produk yang memberi petunjuk tentang tindakan klinis tertentu yang harus diambil untuk meminimalkan risiko, atau kegiatan minimalisasi risiko tambahan.

Risiko potensial yang penting (*important potential risk*)

Risiko potensial yang penting yang tercantum dalam RMP telah dikarakterisasi dan terkonfirmasi akan berdampak pada keseimbangan manfaat-risiko dari obat tersebut. Di mana ada alasan ilmiah bahwa hasil klinis yang merugikan mungkin terkait dengan penggunaan tidak sesuai label, penggunaan dalam populasi di luar yang sudah diteliti, atau timbul karena penggunaan jangka panjang produk tersebut. Kejadian tidak diinginkan tersebut harus dianggap

sebagai risiko potensial, dan jika dianggap penting, harus dimasukkan dalam daftar masalah keamanan yang harus diperhatikan sebagai potensi risiko yang penting. Risiko potensial yang penting yang termasuk dalam RMP biasanya akan memerlukan evaluasi lebih lanjut sebagai bagian rencana farmakovigilans.

Informasi yang hilang (*missing information*)

Informasi yang hilang yang terkait dengan perencanaan manajemen risiko mengacu pada kesenjangan dalam pengetahuan tentang keamanan suatu produk obat untuk pemanfaatan tertentu yang diantisipasi (misalnya penggunaan jangka panjang) atau untuk digunakan pada populasi pasien tertentu, yang tidak cukup diketahui untuk menentukan apakah terdapat profil keamanan yang berbeda dari yang telah dikarakterisasi. Tidak adanya data itu sendiri (misalnya pengecualian populasi dari studi klinis) tidak secara otomatis menjadi masalah keamanan. Sebagai gantinya, perencanaan manajemen risiko harus fokus pada situasi yang mungkin berbeda dari profil keamanan yang diketahui. Alasan ilmiah diperlukan untuk dimasukkannya populasi tersebut sebagai informasi yang tak tercantum dalam RMP.

BAB VIII

KOMUNIKASI KEAMANAN FARMAKOVIGILANS

1. Pendahuluan

Mengomunikasikan informasi keamanan kepada pasien dan tenaga profesional kesehatan sangat penting untuk mencapai tujuan farmakovigilans dalam hal mempromosikan penggunaan obat yang rasional, aman dan efektif, mencegah bahaya dari kejadian tidak diinginkan/ efek samping obat, meminimalkan risiko dan berkontribusi terhadap perlindungan kesehatan pasien dan masyarakat.

Komunikasi keamanan adalah istilah yang mencakup berbagai jenis informasi tentang obat, termasuk informasi yang tercantum dalam informasi produk. Meskipun beberapa prinsip dalam modul ini (yaitu sub bagian 2.1 dan 2.2.) berlaku untuk semua jenis komunikasi keamanan. Fokus pada modul ini adalah komunikasi ‘informasi keamanan baru yang penting’, yang berarti informasi baru dari suatu obat tentang risiko yang sebelumnya diketahui atau tidak diketahui yang memiliki atau dapat berdampak pada keseimbangan manfaat-risiko obat dan kondisi penggunaannya. Kecuali dinyatakan lain, istilah ‘komunikasi keamanan’ dalam Modul ini harus dibaca sebagai informasi keamanan baru.

Tingkat kepentingan publik yang tinggi diantisipasi ketika masalah keamanan baru muncul dan pesan yang jelas serta konsisten disampaikan kepada masyarakat pada waktu yang tepat.

Komunikasi informasi keamanan baru yang penting pada produk obat harus mempertimbangkan pandangan dan harapan pihak yang berkepentingan, termasuk pasien dan

tenaga profesional kesehatan, dengan pertimbangan yang diberikan pada peraturan yang berlaku.

Komunikasi dalam modul ini merujuk pada penyebaran aktif informasi keamanan untuk audiens yang dituju.

Dalam modul ini dijelaskan prinsip-prinsip dan sarana komunikasi keamanan, serta panduan tentang koordinasi dan penyebaran komunikasi keamanan. Bagian tersebut memberikan pertimbangan khusus untuk komunikasi kepada tenaga profesional kesehatan (*Direct Healthcare Professional Communication / DHPC*), dan memberikan panduan khusus untuk mempersiapkannya.

2. Struktur dan Proses

2.1. Tujuan Komunikasi Keamanan

Komunikasi keamanan bertujuan untuk:

- a. Memberikan informasi tepat waktu dan berdasarkan bukti tentang penggunaan obat yang aman dan efektif;
- b. Memfasilitasi perubahan pada praktik layanan kesehatan (termasuk praktik pengobatan sendiri) jika perlu;
- c. Perubahan sikap, keputusan dan tindakan sehubungan dengan penggunaan obat;
- d. Mendukung tindakan minimalisasi risiko;
- e. Memfasilitasi keputusan berdasarkan informasi tentang penggunaan obat secara rasional.

Selain hal di atas, komunikasi keamanan yang efektif dan berkualitas tinggi dapat mendukung kepercayaan publik terhadap sistem regulatori.

2.2. Prinsip Komunikasi Keamanan

Prinsip-prinsip komunikasi keamanan berikut ini harus diterapkan:

- a. Komunikasi keamanan harus menyampaikan pesan yang relevan, jelas, akurat, dan konsisten serta menjangkau audiens yang tepat pada waktu yang tepat bagi mereka untuk mengambil tindakan yang sesuai.
- b. Komunikasi keamanan harus disesuaikan dengan audiens yang tepat (misalnya pasien dan tenaga profesional kesehatan) dengan menggunakan bahasa yang sesuai dan memperhitungkan berbagai tingkat pengetahuan dan kebutuhan informasi sambil tetap menjaga keakuratan dan konsistensi informasi yang disampaikan.
- c. Kebutuhan untuk mengomunikasikan informasi keamanan harus dipertimbangkan selama proses farmakovigilans dan manajemen risiko, dan harus menjadi bagian dari penilaian risiko dan langkah-langkah minimalisasi risiko.
- d. Harus ada koordinasi dan kerja sama yang memadai antara berbagai pihak yang terlibat dalam mengeluarkan komunikasi keamanan (mis. Badan POM, badan publik lainnya dan pemegang izin edar).
- e. Informasi tentang risiko harus disajikan dalam konteks manfaat obat dan termasuk informasi yang tersedia dan relevan tentang keseriusan, keparahan, frekuensi, faktor risiko, waktu onset kejadian, reversibilitas risiko ESO dan waktu pemulihan.
- f. Komunikasi keamanan harus menjawab

ketidakpastian terkait masalah keamanan.

- g. Pasien dan tenaga profesional kesehatan dikonsultasikan di awal persiapan komunikasi keamanan (jika perlu), terutama pada masalah keamanan yang kompleks.
- h. Jika relevan, komunikasi keamanan harus dilengkapi pada tahap selanjutnya dengan komunikasi lanjutan.
- i. Efektivitas komunikasi keamanan dievaluasi (jika perlu dan memungkinkan)
- j. Komunikasi keamanan harus mematuhi persyaratan yang relevan terkait dengan perlindungan dan kerahasiaan data pribadi.

2.3. Target Audiens

Target audiens komunikasi keamanan yang dikeluarkan oleh Badan POM dan industri farmasi adalah pasien dan tenaga profesional kesehatan yang menggunakan obat tersebut.

Sebagai target utama, tenaga profesional kesehatan memiliki peran penting dalam memastikan obat digunakan secara efektif dan aman. Komunikasi keamanan yang efektif memungkinkan mereka mengambil tindakan yang memadai untuk meminimalkan risiko dan memberikan informasi yang jelas dan berguna kepada pasien. Hal ini pada akhirnya mempromosikan keamanan dan kepercayaan diri pasien dalam sistem regulatori. Baik tenaga profesional kesehatan dalam praktik klinik dan yang terlibat dalam uji klinik harus diberi informasi yang tepat tentang masalah keamanan pada saat yang sama.

Pasien, konsumen, dan organisasi profesional kesehatan dapat berperan dalam menyebarkan informasi keamanan penting kepada audiens sasaran.

Media juga merupakan target untuk komunikasi keamanan. Kapasitas media untuk menjangkau pasien, tenaga profesional kesehatan, dan masyarakat umum adalah elemen penting untuk memperkuat informasi baru dan penting tentang obat. Cara informasi keamanan dikomunikasikan melalui media akan mempengaruhi persepsi publik. Oleh karena itu penting bahwa media menerima informasi keamanan langsung dari Badan POM di samping informasi yang mereka terima dari sumber lain.

2.4. Informasi dalam Komunikasi Keamanan

Informasi dalam komunikasi keamanan tidak boleh menyesatkan dan harus disajikan secara obyektif. Informasi keamanan tidak boleh mencakup materi atau pernyataan apapun yang mungkin merupakan iklan.

Oleh karena itu, dengan mempertimbangkan ketentuan di atas dan prinsip-prinsip dalam sub bagian 2.2, komunikasi keamanan harus mengandung:

- a. Informasi baru yang penting tentang obat terdaftar yang berdampak pada keseimbangan manfaat-
risiko obat dalam kondisi penggunaan apa pun;
- b. Alasan untuk memulai komunikasi keamanan disampaikan dengan jelas kepada audiens;
- c. Rekomendasi untuk tenaga profesional kesehatan dan pasien tentang cara menangani masalah keamanan;

- d. Informasi tentang setiap perubahan informasi produk yang diajukan;
- e. Informasi tambahan tentang penggunaan obat atau data lain yang mungkin relevan untuk menyesuaikan pesan kepada audiens yang ditargetkan;
- f. laftar referensi literatur, bila relevan atau referensi ke tempat informasi lebih rinci dapat ditemukan, dan informasi latar belakang lainnya yang dianggap relevan;
- g. Jika relevan, pengingat akan perlunya melaporkan Kejadian Tidak Diinginkan/Efek Samping Obat sesuai dengan sistem pelaporan spontan.

2.5. Sarana Komunikasi Keamanan

Alat dan saluran komunikasi menjadi semakin banyak dan beragam dari waktu ke waktu, serta menawarkan lebih banyak informasi kepada publik dibandingkan sebelumnya. Alat dan saluran komunikasi yang relevan harus dipertimbangkan ketika mengeluarkan komunikasi keamanan untuk mencapai audiens sasaran dan memenuhi harapan audiens.

2.5.1. *Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)*

Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) adalah intervensi komunikasi di mana informasi keamanan penting disampaikan langsung kepada tenaga profesional kesehatan oleh industri farmasi atau Badan POM, untuk menginformasikan kepada tenaga profesional kesehatan tentang perlunya mengambil tindakan tertentu atau menyesuaikan praktik tenaga profesional kesehatan terkait dengan

produk obat. DHPC tidak untuk menjawab pertanyaan dari tenaga profesional kesehatan.

Persiapan DHPC melibatkan kerja sama antara industri farmasi dan Badan POM. Badan POM akan melakukan evaluasi DHPC sebelum dikeluarkan oleh industri farmasi. Apabila terdapat beberapa industri farmasi dari zat aktif yang sama dan/atau kelas produk yang dikeluarkan DHPC nya, satu pesan konsisten harus disampaikan.

DHPC harus dimasukkan sebagai langkah minimalisasi risiko tambahan sebagai bagian dari rencana manajemen risiko.

DHPC harus disebarluaskan ketika diperlukan tindakan segera atau mengubah praktik yang dilakukan terkait dengan penggunaan obat, misalnya :

- a. Penangguhan, penarikan atau pencabutan izin edar untuk alasan keamanan;
- b. Perubahan penting dalam penggunaan obat karena pembatasan indikasi, kontraindikasi baru, atau perubahan dosis yang dianjurkan karena alasan keamanan;
- c. Pembatasan ketersediaan atau penghentian obat dengan potensi efek yang merugikan pasien.

Situasi lain dimana penyebaran DHPC harus dipertimbangkan adalah:

- a. peringatan atau tindakan pencegahan utama baru untuk penggunaan dalam informasi produk;

- b. data baru yang mengidentifikasi risiko yang sebelumnya tidak diketahui atau perubahan frekuensi atau tingkat keparahan risiko yang diketahui;
- c. bukti baru bahwa obat tidak seefektif yang dipertimbangkan sebelumnya;
- d. rekomendasi baru untuk mencegah atau mengobati ESO atau untuk menghindari penyalahgunaan atau kesalahan pengobatan dengan obat;
- e. penilaian berkelanjutan terhadap risiko potensial yang penting, di mana data yang tersedia pada titik waktu tertentu tidak cukup untuk mengambil tindakan regulatori (dalam hal ini, DHPC harus mendorong pemantauan ketat terhadap masalah keamanan dalam praktik klinik dan mendorong pelaporan, dan mungkin menyediakan informasi tentang cara meminimalkan potensi risiko).

Jika diperlukan, Badan POM dapat menyebarluaskan atau meminta industri farmasi untuk menyebarluaskan DHPC untuk penggunaan obat yang aman dan efektif.

2.5.2. Materi Komunikasi dari Badan POM Untuk Tenaga Profesional Kesehatan

Badan POM dapat mengeluarkan komunikasi keamanan untuk tenaga profesional kesehatan secara langsung. Ini biasanya diterbitkan di subsite <https://e-meso.pom.go.id>. Komunikasi ini sering melengkapi cara lain

untuk mengomunikasikan masalah keamanan (mis. DHPC) dan dikeluarkan pada waktu yang bersamaan. Komunikasi keamanan berisi rekomendasi dan saran Badan POM bagi para tenaga profesional kesehatan untuk meminimalkan risiko, dan memberikan informasi latar belakang yang relevan. Badan POM juga harus mempertimbangkan kepentingan publik yang ada saat menerbitkan komunikasi keamanan.

Badan POM harus menggunakan alat dan metode yang paling tepat untuk memaksimalkan penyebaran dan aksesibilitas informasi yang relevan. Ini termasuk interaksi dengan organisasi lain seperti organisasi masyarakat, pasien, organisasi kesehatan, dan instansi terkait lainnya.

2.5.3. Dokumen dalam Bahasa Awam untuk Pasien dan Masyarakat Umum

Materi komunikasi dalam bahasa awam (mis. menggunakan format pertanyaan & jawaban) membantu pasien dan masyarakat umum untuk memahami masalah keamanan dan tindak lanjut regulatori. Ini juga bisa menjadi informasi tambahan yang dapat digunakan oleh tenaga profesional kesehatan dalam komunikasi yang dilakukan dengan pasien. Dokumen dalam bahasa awam harus berisi rekomendasi dan saran untuk meminimalkan risiko bagi pasien, dan harus disertai dengan informasi latar belakang yang relevan.

2.5.4. Komunikasi Pers

Komunikasi pers mencakup siaran pers dan pengarahannya yang terutama ditujukan untuk jurnalis.

Siaran pers dapat disiapkan dan dipublikasikan oleh industri farmasi. Siaran pers harus mengacu pada tindak lanjut regulatori yang diambil oleh Badan POM. Tinjauan berkelanjutan yang relevan harus disebutkan dalam komunikasi oleh industri farmasi.

Meskipun ditujukan untuk jurnalis, siaran pers akan dibaca oleh audiens lain seperti tenaga profesional kesehatan, pasien dan masyarakat umum. Karena itu, harus dibuat materi komunikasi terkait topik tersebut. Dalam kasus di mana DHPC dan/atau komunikasi dari Badan POM juga disiapkan, tenaga profesional kesehatan idealnya harus menerimanya sebelum atau sekitar waktu yang sama dari publikasi atau distribusi siaran pers sehingga tenaga profesional kesehatan lebih siap untuk menanggapi pasien.

2.5.5. Situs Web

Situs web adalah alat utama bagi anggota masyarakat (termasuk pasien dan tenaga profesional kesehatan) untuk memperoleh informasi spesifik tentang obat di internet. Badan POM dan industri farmasi harus memastikan bahwa informasi keamanan penting yang dipublikasikan di situs web di bawah kendali mereka, mudah diakses dan

dipahami oleh publik. Informasi di situs web harus selalu diperbarui.

2.5.6. Media Sosial dan Komunikasi *Online* Lainnya

Informasi keamanan secara *online* juga dapat disebarluaskan melalui media sosial dan alat web lainnya. Ketika menggunakan saluran komunikasi yang lebih baru dan cepat, perhatian khusus harus diberikan untuk memastikan bahwa keakuratan informasi yang dirilis terjamin. Praktik komunikasi harus mempertimbangkan alat komunikasi digital yang digunakan oleh berbagai target audiens.

2.5.7. Buletin dan Jurnal

Buletin dan jurnal menyediakan informasi secara berkala tentang keamanan obat. Alat ini dapat berfungsi sebagai pengingat komunikasi sebelumnya.

2.5.8. Menanggapi Pertanyaan dari Masyarakat

Badan POM dan industri farmasi harus memiliki sistem untuk menanggapi pertanyaan tentang obat dari masyarakat. Tanggapan harus mempertimbangkan informasi yang berada dalam ranah publik dan harus mencakup rekomendasi yang relevan untuk pasien dan tenaga profesional kesehatan yang dikeluarkan oleh Badan POM. Ketika pertanyaan terkait dengan saran perawatan individu, pasien harus disarankan untuk menghubungi tenaga profesional kesehatan.

2.5.9. Sarana Komunikasi Lainnya

Selain yang dibahas di atas, terdapat alat dan saluran lain seperti publikasi dalam jurnal ilmiah dan jurnal badan profesional.

Beberapa alat dan saluran dapat digunakan dalam konteks manajemen risiko; selain informasi produk, alat komunikasi lain dapat digunakan untuk menyebarkan informasi tentang produk. Ini dianggap sebagai langkah minimalisasi risiko tambahan dan mungkin termasuk kartu peringatan pasien atau materi edukasi.

2.6. Efektivitas Komunikasi Keamanan

Komunikasi keamanan dianggap efektif jika pesan yang dikirimkan diterima dan dipahami oleh target audiens, dan tindakan yang tepat diambil oleh target audiens. Jika memungkinkan, mekanisme harus diperkenalkan untuk mengukur efektivitas komunikasi. Pendekatan berbasis studi biasanya akan sesuai untuk menetapkan bahwa komunikasi keamanan telah memenuhi standar. Pendekatan ini dapat mengukur hasil yang berbeda, termasuk perilaku, sikap, dan pengetahuan. Ketika mengevaluasi efektivitas komunikasi keamanan, ruang lingkup evaluasi dapat diperluas untuk mencakup faktor-faktor selain kinerja alat individu yang digunakan dalam komunikasi keamanan.

Dalam kasus DHPC, industri farmasi harus memberi tahu Badan POM tentang daftar tenaga profesional kesehatan yang menerima DHPC dan tentang kesulitan yang diidentifikasi selama penyebaran DHPC (misalnya masalah yang terkait dengan daftar penerima atau

waktu dan mekanisme penyebaran). Tindakan yang tepat harus diambil sesuai kebutuhan untuk memperbaiki situasi atau mencegah masalah serupa di masa mendatang.

2.7. Persyaratan Sistem Mutu Untuk Komunikasi Keamanan

Sesuai dengan persyaratan sistem mutu, harus ada prosedur untuk memastikan bahwa komunikasi keamanan mematuhi prinsip-prinsip yang sesuai.

Secara khusus, komunikasi keamanan harus sesuai dengan persyaratan sistem mutu untuk memastikan akurasi dan kejelasan komunikasi keamanan. Untuk tujuan ini, prosedur peninjauan dengan tanggung jawab yang dialokasikan harus diikuti dan didokumentasikan.

LAMPIRAN I DEFINISI ISTILAH

Hal	Istilah Glosarium	Sumber Definisi	Definisi/Penjelasan
1.	<i>Closed signal</i>	Pedoman ICH E2C (R2)	Suatu sinyal dimana evaluasi telah selesai dilakukan selama interval pelaporan.
2.	<i>Company Core Data Sheet (CCDS)</i>	Pedoman ICH E2C	Dokumen yang disiapkan oleh industri farmasi yang berisi informasi keamanan, indikasi, dosis, farmakologi dan informasi lain mengenai produk.
3.	<i>Company Core Safety Information (CCSI)</i>	Pedoman ICH E2C	Semua informasi keamanan dalam CCDS yang disiapkan oleh industri farmasi dan industri farmasi mengharuskan untuk terdaftar di semua negara di mana perusahaan memasarkan obat, kecuali ketika badan otoritas setempat secara khusus mempersyaratkan modifikasi.
4.	<i>Completed Clinical Trial</i>	Pedoman ICH E2F	Uji klinik yang telah dilengkapi dengan laporan akhir uji klinik.

Hal	Istilah Glosarium	Sumber Definisi	Definisi/Penjelasan
5.	<i>Identified Risk</i> (Risiko yang teridentifikasi)	Pedoman ICH E2F	<p>Kejadian yang tidak diinginkan dimana terdapat bukti yang cukup dan berhubungan dengan obat.</p> <p>Contoh risiko yang teridentifikasi meliputi:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. kejadian tidak diinginkan yang terjadi dalam studi non-klinik dan dikonfirmasi oleh data klinik; b. kejadian tidak diinginkan yang teramati dalam uji klinik yang sudah dirancang dengan baik atau studi epidemiologi yang membandingkan perbedaan antara kelompok pembanding (plasebo atau zat aktif) dengan parameter penting yang menunjukkan hubungan sebab akibat; dan c. kejadian tidak diinginkan yang diperoleh dari sejumlah laporan spontan yang terdokumentasi dengan baik di mana kausalitas sangat didukung oleh hubungan waktu dan reaksi biologis, seperti reaksi anafilaksis atau reaksi ditempat aplikasi.

Hal	Istilah Glosarium	Sumber Definisi	Definisi/Penjelasan
6.	<i>Important identified risk, important potential risk</i> (Risiko teridentifikasi yang penting, risiko potensial yang penting)	Pedoman ICH E2C(R2)	Risiko yang teridentifikasi atau risiko potensial yang dapat berdampak pada profil manfaat-risiko produk atau memiliki implikasi bagi kesehatan masyarakat. Risiko penting tergantung pada beberapa faktor, termasuk dampaknya pada individu, tingkat keseriusan, dan dampaknya secara luas terhadap kesehatan masyarakat. Umumnya, risiko akan dimasukkan dalam bagian kontraindikasi atau peringatan dan tindakan pencegahan pada informasi produk yang dianggap penting
7.	<i>Important missing information</i>	Pedoman ICH E2C(R2)	Informasi penting yang hilang terkait masalah keamanan tertentu atau populasi tertentu yang menggunakan produk yang dipasarkan.
8.	<i>International Birth Date</i> (IBD)	Pedoman ICH E2C	Tanggal izin edar obat yang pertama kali diterbitkan kepada suatu perusahaan di negara mana pun di dunia.

Hal	Istilah Glosarium	Sumber Definisi	Definisi/Penjelasan
9.	<i>Investigational drug</i>	Pedoman ICH E2F	Istilah obat investigasi digunakan untuk produk eksperimental yang sedang diteliti atau dikembangkan. Catatan: Istilah ini lebih spesifik daripada “obat yang sedang diselidiki,” yang mencakup pembandingan dan plasebo.
10.	<i>Newly identified signal</i>	Pedoman ICH E2C(R2)	Sinyal yang pertama kali teridentifikasi selama interval pelaporan, yang memerlukan tindakan atau evaluasi lebih lanjut. Istilah ini juga dapat berlaku untuk <i>closed signal</i> dimana informasi baru tersedia dalam interval pelaporan yang memerlukan tindakan atau evaluasi lebih lanjut.
11.	<i>Ongoing clinical trial</i>	Pedoman ICH E2F	Penelitian yang sudah dimulai, baik yang ditangguhkan atau sudah selesai dianalisis, tetapi laporan akhir penelitian belum tersedia.
12.	<i>Ongoing signal</i>	Pedoman ICH E2C (R2)	Sinyal yang masih dalam proses evaluasi dalam <i>Data Lock Point</i> (DLP)

Hal	Istilah Glosarium	Sumber Definisi	Definisi/Penjelasan
13.	<i>Potential Risk</i> (Risiko potensial)	Pedoman ICH E2F	<p>Suatu kejadian yang tidak diinginkan dimana hubungan dugaan keterkaitan antara KTD dan obat belum dikonfirmasi.</p> <p>Contoh risiko potensial termasuk:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. masalah keamanan non-klinik yang belum diamati atau diselesaikan dalam studi klinik; b. Efek samping yang diamati dalam uji klinik atau studi epidemiologi dimana besarnya perbedaan, dibandingkan dengan kelompok pembanding (plasebo atau zat aktif, atau kelompok yang tidak terpapar), pada parameter yang menimbulkan kecurigaan, tetapi tidak cukup besar untuk menentukan hubungan sebab akibat; c. suatu kejadian yang diketahui terkait dengan produk lain dari kelas yang sama atau yang diperkirakan dapat terjadi berdasarkan sifat-sifat produk obat.

Hal	Istilah Glosarium	Sumber Definisi	Definisi/Penjelasan
14.	<i>Reference Safety Information (RSI)</i>	Pedoman ICH E2C (R2)	Semua referensi informasi keamanan relevan yang tercantum dalam informasi produk (misalnya, CCDS) yang disiapkan oleh industri farmasi dan industri farmasi mengharuskan produk tersebut terdaftar di semua negara tempat perusahaan memasarkan obat, kecuali jika badan otoritas setempat secara khusus mempersyaratkan modifikasi. Ini merupakan sekumpulan informasi yang terdapat dalam informasi produk sebagai referensi industri farmasi untuk PBRER. Referensi informasi produk adalah <i>Company Core Data Sheet</i> (CCDS), referensi informasi keamanan adalah <i>Company Core Safety Information</i> (CCSI).
15.	<i>Safety Concern</i>	Pedoman ICH E2C (R2)	Risiko penting yang teridentifikasi, risiko potensial penting, atau informasi penting yang hilang.

Hal	Istilah Glosarium	Sumber Definisi	Definisi/Penjelasan
16.	<i>Signal</i>	Pedoman ICH E2C (R2)	Informasi yang timbul dari satu atau beberapa sumber, termasuk pengamatan dan eksperimen, yang menunjukkan adanya hubungan sebab akibat yang baru, atau aspek baru dari hubungan yang diketahui antara suatu intervensi dan suatu peristiwa atau serangkaian peristiwa terkait, baik yang merugikan atau menguntungkan, yaitu dinilai memiliki kemungkinan yang cukup untuk membenarkan tindakan verifikasi.
17.	<i>Solicited Report</i>	Pedoman ICH E2D	Laporan yang berasal dari hasil sistem pengumpulan data yang terorganisir meliputi uji klinik, program penggunaan pasien pasca-pemasaran, program dukungan pasien dan manajemen penyakit, survei pasien atau penyedia layanan kesehatan, atau pengumpulan informasi tentang khasiat atau kepatuhan pasien.

Hal	Istilah Glosarium	Sumber Definisi	Definisi/Penjelasan
18.	<i>Spontaneous report or spontaneous notification</i>	Pedoman ICH E2D	<i>Unsolicited communication</i> kepada perusahaan, badan regulatori, atau organisasi lain yang menjelaskan bahwa ESO yang terjadi pada pasien terkait pemberian satu atau lebih obat bukan berasal dari penelitian atau skema pengumpulan data yang terorganisir.

LAMPIRAN II

CONTOH FORMAT *DIRECT HEALTHCARE PROFESSIONALS COMMUNICATION* (DHPC)

<Tanggal>

<Zat aktif, nama produk obat dan pesan utama

(mis. pengenalan peringatan atau kontraindikasi)>

Tenaga Profesional kesehatan yang terhormat,

<Industri farmasi> ingin menyampaikan informasi keamanan terbaru sebagai berikut:

Ringkasan

Bagian ini harus dalam huruf tebal/lebih besar daripada bagian DHPC lainnya dan sebaiknya dalam bentuk poin.

- <Deskripsi singkat tentang masalah keamanan dalam konteks indikasi terapi, rekomendasi untuk meminimalkan risiko (mis. kontraindikasi, peringatan, tindakan pencegahan penggunaan) dan, jika ada, beralih ke pengobatan alternatif>
- <Informasi penarikan produk, jika ada, termasuk level (apotek atau pasien) dan tanggal penarikan>

Latar belakang mengenai masalah keamanan

Bagian ini dapat mencakup informasi berikut:

<Penjelasan singkat tentang indikasi obat>

<Perincian penting tentang masalah keamanan (kejadian tidak diinginkan/efek samping obat, keseriusan, pernyataan tentang hubungan sebab akibat yang dicurigai, dan, jika diketahui, mekanisme farmakodinamik, hubungan temporal, *rechallenge* (penggunaan kembali setelah penghentian) atau *dechallenge* (penghentian penggunaan) yang positif, faktor risiko)>

<Perkiraan frekuensi kejadian tidak diinginkan/efek samping

obat atau tingkat pelaporan dengan perkiraan paparan pasien>

<Sebuah pernyataan yang menunjukkan adanya hubungan antara kejadian tidak diinginkan/ efek samping obat dan penggunaan yang tidak sesuai label, jika ada>

<Jika ada, perincian tentang rekomendasi untuk meminimalkan risiko>

<Pernyataan jika informasi produk akan atau telah direvisi, termasuk deskripsi tentang perubahan yang dibuat atau diusulkan> Panduan: tidak perlu menyertakan atau melampirkan teks informasi produk pada saat penyebaran DHPC mungkin tidak tersedia sebagai terjemahan final yang disetujui)

<Tempat risiko dalam konteks manfaat>

<Alasan penyebaran DHPC pada saat ini>

<Setiap bukti yang mendukung rekomendasi (mis., termasuk kutipan studi utama)>

<Pernyataan tentang DHPC sebelumnya yang terkait dengan masalah keamanan saat ini yang baru saja disebarluaskan>

<Setiap jadwal untuk tindakan tindak lanjut oleh industri farmasi / otoritas yang kompeten, jika ada>

Himbauan untuk Pelaporan

<Peringat akan kebutuhan dan bagaimana melaporkan kejadian tidak diinginkan sesuai dengan sistem pelaporan spontan nasional, termasuk perinciannya (mis. nama, alamat pos, nomor faks, alamat situs web) tentang cara mengakses sistem pelaporan spontan nasional>

<Untuk produk biologi, sertakan juga peringatan untuk melaporkan nama produk dan rincian batch>.

<Sebutkan jika produk dikenakan pemantauan tambahan dan alasannya>

Informasi Kontak Perusahaan

<Detail informasi kontak untuk akses ke informasi lebih lanjut, termasuk alamat situs web yang relevan, nomor telepon dan alamat pos>

Lampiran (jika ada)

<Tautan/rujukan ke informasi relevan lainnya yang tersedia, seperti informasi di situs web otoritas yang kompeten>

<Informasi ilmiah tambahan, jika ada>

<Daftar referensi literatur, jika ada>



BADAN POM

Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional

**Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat,
Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif**

**Deputi Bidang Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif
Badan Pengawas Obat dan Makanan Pusat**