

İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu

Modül VII – Sinyal Yönetimi (düzeltilmiş 1. baskı)

İlk yayın tarihi	20.12.2016
Düzeltilmiş 1. baskının yayın tarihi	04.09.2022

TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU
04.09.2022

İçindekiler

Kısaltmalar	1
-------------------	---

BÖLÜM I

Giriş

1.1. Giriş	2
1.1.1. Terminoloji	2

BÖLÜM II

Yapılar ve süreçler

2.1. Veri ve bilgi kaynakları	4
2.2. Sinyal tespiti	5
2.3. Sinyal validasyonu ve ileri inceleme sırasında değerlendirme	5
2.4. Sinyal önceliklendirilmesi	7
2.5. Kalite gereklilikleri	8

BÖLÜM III

Sinyal Analiz Yöntemleri

3.1. Sinyal tespitinde kullanılan yöntemler

3.1.1. Geleneksel yöntemler	8
3.1.1.1. Vaka ve vaka serileri incelenmesi	9
3.1.1.2. Daha büyük veri setlerinin basit analizi	10
3.1.2. Daha kompleks kantitatif yöntemler	10
3.1.2.1. Orantısızlık analizleri	10
3.1.2.1.1. Orantılı raporlama oranı (ORO)	11
3.1.2.1.1.1. ORO'nun %95 güven aralığı	12
3.1.2.1.1.2. ORS'lerin yorumu	12
3.1.2.1.1.3. EudraVigilance veri tabanında ORS'leri tanımlayan eşik değerleri	13
3.1.2.1.1.4. Alt grup analizleri ve tabakalandırma	13
3.1.2.1.1.5. Validasyon	14
3.1.2.1.2. Bilgi ögesi	14
3.1.3. İstatistiksel yöntemlerin klasik yöntemlerle entegrasyonu	15
3.1.3.1. ORS'lerin sistematik olarak değerlendirilmesi	16
3.1.3.2. Aşılar ve çocuklarda kullanılan ilaçlarda kantitatif yöntemlerin kullanılmasında özel durumlar	16

BÖLÜM IV

Görev ve sorumluluklar

4.1. Sinyal yönetimi açısından ruhsat sahibinin görev ve sorumlulukları	16
4.2. Yeni ortaya çıkan güvenlilik sorunları	18
4.3. Ruhsat şartlarının değiştirilmesi	19
4.4. Periyodik yarar/risk değerlendirme raporuna sinyalin dahil edilmesi	19
4.5. Bağımsız sinyal bildirimini	19

EKLER

Ek 1. Belirlenmiş tıbbî olaylar listesi	21
Yararlanılan kaynaklar	23

Kısaltmalar:**AEA:** Avrupa Ekonomik Alanı**BGYSS:** Bayes'çi Güven Yayan Sinirsel Şebeke (Bayesian Confidence Propagating Neural Network; BCPNN)**BTO:** Belirlenmiş Tıbbî Olay (Designated Medical Event; DME)**BOGR:** Bireysel Olgu Güvenlik Raporu**BÖ:** Bilgi Ögesi (Information Component: IC)**EPITT:** Avrupa farmakovijilans sorunları izleme aracı (European pharmacovigilance issues tracking tool)**HTO:** Hedeflenmiş Tıbbî Olay (Targeted Medical Event; TME)**KÜB:** Kısa Ürün Bilgisi**KT:** Kullanma Talimatı**MedDRA:** ICH (the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; Uluslararası Uyum Konferansı) tarafından ilaçlarla ilgili olarak uluslararası alanda bilgi değişimi için geliştirilen standardize tıbbî terminoloji**MedDRA MSSO:** MedDRA Bakım ve Destek Hizmetleri Organizasyonu (MedDRA Maintenance and Support Services Organization)**ORS:** Orantısız Raporlama Sinyali (Signals of Disproportionate Reporting; SDR)**ORO:** Orantılı Raporlama Oranı (Proportional Reporting ratio; PRR)**ÖTO:** Önemli Tıbbî Olay (Important Medical Events; IME)**PT:** MedDRA'da tercih edilen terim (Preferred Term in MedDRA)**PRAC:** EMA'nın Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)**PYRDR:** Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu**RYP:** Risk Yönetim Planı

BÖLÜM I

Giriş

1.1. Giriş

Bu Modülün amacı; sinyal yönetiminin bilimsel ve kalite yönleri hakkında genel rehberlik sağlamak ve içerdiği yapı ve süreçlere ilişkin genel tavsiyelerde bulunmaktır. Bu doğrultuda, spontan raporlama sistemlerinden elde edilen verilerin izlenmesinden ortaya çıkan sinyaller, sinyal yönetim sürecinin başlangıç noktası olarak kabul edilecektir. Aynı ilkeler diğer kaynaklardan edinilen veriler için de geçerli olacaktır.

Sinyal yönetim sürecini daha iyi anlayabilmek için aşağıda yer alan üç temel unsuru göz önünde bulundurmak gerekir:

1. Sinyal tespitinin başlangıç noktası belirli bir miktar belirsizliğin olması ve her zaman mantıklı bir yargıya gereksinim duyulmasıdır. Sinyal olasılığı, eldeki verinin yeterliliği ve gücüne bağlı olarak farklı seviyelerde olabilir. Kanıt farklı kaynaklarda bulunabilir, farklı güçlerde olabilir, zamanla birikip toplanabilir.
2. Sinyal bir hipotezdir. Tüm vakalarda kesin bir nedensellik ilişkisi olduğunu göstermez. Örn; Avrupa İlaç Ajansı (EMA)'nda 2021 yılında tespit edilen 2477 olası sinyal yeniden incelenmiş, bunlardan sadece 86 tanesi valide edilmiş ve PRAC tarafından değerlendirmeye alınmıştır. 86 sinyalin;
 - a. 42'si hastalar ve sağlık mesleği mensupları için ürün bilgilerinin güncellenmesi önerisiyle sonuçlanmış,
 - b. 9'u için PRAC ayrıca, yeni önemli güvenlik bilgilerinin altını çizmek için sağlık mesleği mensubu bilgilendirme mektubu yayınlanmasını tavsiye etmiş,
 - c. 8 sinyal, RYP'nin güncellenmesine yol açmış (bunlardan 2'si için sadece RYP güncellemesi gerçekleşmiştir),
 - d. 18 sinyal için ilacın rutin güvenlilik takibine devam edilmesi yeterli kabul edilmiştir.
 - e. 24 sinyalin değerlendirilmesi 2021'in sonunda devam etmekteydi.
3. Sinyallerin tümü risk teşkil etmezler ve yukarıdaki örnekte görüldüğü gibi gerekli incelemeler yapıldıktan sonra sinyallerin tümü için ilâve düzenleyici resmi eylem (örn; Kısa Ürün Bilgisi (KÜB)'nin güncellenmesi) yapılmasına gerek olmayabilir.

Bu Modülde ayrıca, sinyal analizinde kullanılan yöntemler de ruhsat sahipleri için yol gösterici olması bakımından genel hatlarıyla anlatılacaktır.

1.1.1. Terminoloji

Sinyal

Gözlemler ve deneyler de dâhil olmak üzere bir veya birden fazla kaynaktan alınan, bir müdahale ile bir veya birden fazla olay arasında olumlu ya da olumsuz olası yeni bir nedensellik ilişkisi bulunduğunu ya da bilinen bir nedensellik ilişkisinin yeni bir boyut kazandığını düşündüren ve doğrulayıcı işlem gerektiren bilgilerdir.

Bilinen bir nedensellik ilişkisinin yeni bir boyut kazandığını gösteren durumlar advers olayın sıklığı, dağılımı (örn; cinsiyet, yaş ve ülke), süresi, şiddeti veya sonucundaki değişiklikleri içerir.

Genellikle sinyal, kombinasyon ürünleri de dâhil olmak üzere aynı etkin maddeyi içeren tüm ilaçlar için geçerlidir. Belirli sinyaller yalnızca belirli bir tıbbi ürün için veya belirli bir endikasyon, yitilik, farmasötik form veya uygulama yolu ile ilgili olabilirken, bazı sinyaller tüm tıbbi ürün sınıfı için geçerli olabilir.

Sinyal yönetme süreci

Bireysel olgu güvenlilik raporlarına (BOGR), aktif sürveyans sistemlerinden veya

çalışmalardan elde edilen toplu verilere, bilimsel literatür bilgilerine ve diğer veri kaynaklarına dayanılarak etkin madde veya ilaçla ilişkili yeni riskler olup olmadığını veya bilinen risklerin değişip değişmediğini belirlemek ve aynı zamanda söz konusu riskler için tavsiyelerde bulunmak, karar almak, iletişimde bulunmak ve izlemek için yapılan bir dizi faaliyettir.

Sinyal yönetme süreci sinyalin tespit edilmesinden eylem önerilerine kadar aşağıda yer alan tüm aşamaları içermektedir:

- Sinyalin tespiti
- Sinyalin validasyonu
- Sinyalin teyit edilmesi
- Sinyal analizi ve önceliklendirilmesi
- Sinyalin değerlendirilmesi
- Eylem önerileri

Sinyal tespiti

Herhangi bir kaynaktan alınan verileri kullanarak sinyallerin aranması ve/veya tespit edilmesi eylemi.

Sinyal validasyonu (doğrulanması)

Eldeki mevcut belgelerin, yeni olası bir nedensellik ilişkisi ya da bilinen bir ilişkinin yeni bir boyutu bulunduğunu gösteren yeterli kanıtları içerdiğini ve bu itibarla sinyalin daha detaylı araştırılmasını haklı kıldığını doğrulamak amacıyla, saptanan bir sinyali destekleyen verilerin değerlendirildiği süreçtir.

Bu süreçte kanıtın gücü, klinik önemi ve daha önceden bu ilişkiden haberdar olunup olunmadığı dikkâte alınmalıdır (bkz. 2.3.).

Sinyal validasyonu sırasında gerçekleştirilen değerlendirmenin kapsamı ve daha ileri değerlendirme, organizasyonun dahili prosedürlerine göre değişebilir.

Valide edilmiş (Doğrulanmış) sinyal

Sinyal doğrulama sürecinin, mevcut belgelerin yeni bir potansiyel nedensel ilişkinin varlığını veya bilinen bir ilişkinin yeni bir yönünü gösteren yeterli kanıt içerdiğini doğruladığı ve bu nedenle sinyalin daha fazla analizini haklı çıkardığı sinyal.

Valide edilmemiş (Doğrulanmamış) sinyal

Sinyal doğrulama sürecinin, o andaki mevcut belgelerin yeni bir potansiyel nedensel ilişkinin varlığını veya bilinen bir ilişkinin yeni bir yönünü gösteren yeterli kanıt içermediği sonucuna götürdüğü bir sinyal. Dolayısıyla daha fazla sinyal analizi gerekmemektedir.

Sinyalin teyiti edilmesi (onaylanması)

AB sinyal yönetimi sürecinde, PRAC Raportörü, merkezi olarak ruhsatlandırılmış tıbbi ürünlerle ilgili sinyallerin teyit edilmesinden sorumludur. PRAC raportörü gerektiğinde doğrulanmış sinyalin EMA'nın Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi (PRAC; Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) tarafından daha fazla analiz edilmesi ve önceliklendirme yapılması için Avrupa farmakovijilans sorunları izleme aracı (EPITT; European pharmacovigilance issues tracking tool) veri tabanına girilmesini sağlar.

Sinyalin teyiti, sinyalin tam bir değerlendirmesi olarak tasarlanmamıştır. Bir sinyalin teyit edilmesi, nedensel bir ilişkinin kurulduğu anlamına gelmez, ancak sinyalin AB düzeyinde tartışılması ve PRAC tarafından daha fazla araştırılması gerektiği anlamına gelir.

Reddedilen sinyal

Daha sonraki değerlendirmenin ardından "yanlış" olduğu belirlenen, yani o anda nedensel bir ilişki kurulamayan, doğrulanmış bir sinyal.

Sinyal analizi ve önceliklendirme

Potansiyel olarak önemli bir hasta veya halk sağlığı etkisi olan riskleri düşündüren veya tıbbi ürünün yarar/risk dengesini önemli ölçüde etkileyebilecek ve bu nedenle gecikmeden acil müdahale ve yönetim gerektiren sinyalleri tanımlamayı amaçlayan, sinyal yönetimi boyunca sürekli olarak gerçekleştirilen süreç.

PRAC'ın teyit edilmiş bir sinyalin daha fazla değerlendirme gerektirip gerektirmediğini ve gerekirse hangi zaman çerçevesine ve hangi prosedürel çerçevede yapılacağına karar verme süreci. Bu, sinyalin hastalar veya halk sağlığı üzerindeki potansiyel etkisinin ve ilgili tıbbi ürün/ürünlerin yarar/risk dengesinin ilk analizine dayanır.

Sinyal değerlendirmesi

Etkin madde veya tıbbi ürünle nedensel olarak ilişkili yeni riskler olup olmadığını veya bilinen risklerin değişip değişmediğini belirlemek için mevcut tüm kanıtları dikkâte alarak doğrulanmış bir sinyali daha fazla değerlendirme süreci. Bu inceleme, klinik dışı ve klinik verileri içerebilir ve bilgi kaynaklarıyla ilgili olarak mümkün olduğunca kapsamlı olmalıdır.

Yeni ortaya çıkan güvenlilik sorunu

Ruhsat sahibinin, ruhsatına sahip olduğu ilaçlarıyla ilgili olarak; ilacın yarar/risk dengesi ve/veya halk sağlığı üzerinde olası majör etkisi nedeniyle acil idari tedbir alınmasını ve sağlık mesleği mensupları ve hastalarla iletişim kurulmasını gerektirdiğini düşündüğü ve Kurumun dikkâatine ivedilikle sunulması gereken güvenlilik uyarısı.

Örnekler şunları içerir:

- Devam eden veya yeni tamamlanan çalışmalar bağlamında tanımlanan önemli güvenlilik sorunları, örneğin beklenmeyen şekilde artan ölümcül veya yaşamı tehdit eden advers olay oranı,
- Bir kontrendikasyon, tıbbi ürünün kullanımının kısıtlanması veya piyasadan çekilmesine yol açabilecek, spontan raporlama yoluyla tanımlanan veya bilimsel literatürde yayınlanmış önemli güvenlik sorunları,
- Ülkemiz dışında güvenlilikle ilgili önemli düzenleyici eylemler, örneğin tıbbi ürünün kullanımının kısıtlanması veya askıya alınması.

Ortaya çıkan güvenlik sorunları için gereksinimler ve süreç 4.2.'de özetlenmiştir.

BÖLÜM II

Yapılar ve Süreçler

2.1. Veri ve Bilgi Kaynakları

Yeni sinyallerin tanımlanmasını sağlayan veri kaynakları çeşitlilik göstermektedir. Bu kaynaklar ilaçların kullanımına ve kullanımın sonucuna ilişkin tüm bilimsel verileri kapsamaktadır (örn; kalite verileri, klinik dışı veriler, farmakovijilans ve farmakoepidemioloji verilerini de içerecek şekilde klinik veriler).

Sinyal tespit edilmesinde yaygın olarak kullanılan kaynaklar şunlardır:

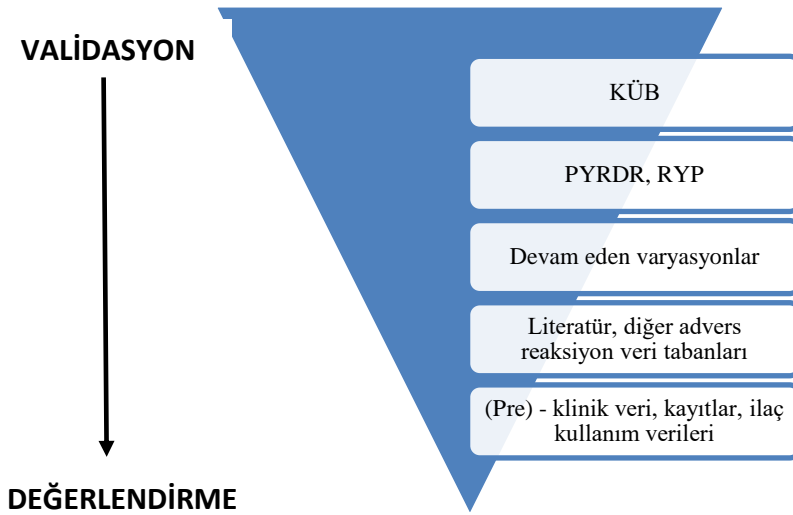
- Spontan raporlama sistemleri,
- Aktif sürveyans sistemleri,
- Sistematik incelemeler ve meta analizler dâhil çalışmalar,

- Bilimsel literatürler.

Spontan raporlardan sinyal elde edilebilmesi;

- BOGR'lerin, şüpheli advers reaksiyon veri tabanlarının ve bilimsel makalelerin izlenmesi,
- Düzenleyici işlemler çerçevesinde ruhsat sahiplerinden edinilen bilgiler (örn; Ruhsatlandırma sonrası taahhütler, varyasyonlar, ruhsat geçerlilik süresinin uzatılması, periyodik yarar/risk değerlendirme raporları (PYRDR), Risk Yönetim Planı (RYP) güncellemeleri),
- İlaçların devam eden yarar/risk dengesinin izlenmesine ilişkin diğer faaliyetler sayesinde mümkün olabilmektedir.

Sinyal tespiti genellikle, boyutu veya kapsamı değişebilen şüpheli advers reaksiyonların veri tabanlarının periyodik olarak izlenmesine dayanır. Örn; ruhsat sahiplerinin veri tabanları, ulusal veri tabanları, EudraVigilance, FDA Advers Olay Raporlama Sistemi (FAERS), WHO Uluslararası İlaç İzleme Programının veri tabanı (VigiBase). Bu modül esas olarak anlık raporlama sistemlerinden gelen verilerin izlenmesinden kaynaklanan sinyallere odaklanır, ancak sinyal yönetimi sırasında ilgili tüm kaynaklar dikkâte alınmalıdır.



Şekil 1. Sinyal yönetim basamaklarında bilgi kaynakları

2.2. Sinyal Tespiti

Sinyal tespiti multidisipliner bir yaklaşıma dayandırılmalıdır. Verinin doğasını ve özelliklerini (örn; piyasaya arz süresi, hasta maruziyeti, hedef popülasyon) ve ayrıca ilgili tıbbi ürünün türünü (örn; aşılar ve biyolojik tıbbi ürünler spesifik metodolojik stratejiler gerektirebilir) dikkâte alan bir metodolojiyi takip etmelidir. Tüm uygun kaynaklardan elde edilen veriler dikkâte alınmalı ve her zaman klinik yargı uygulanmalıdır.

Sinyal tespiti veri kümesinin büyüklüğüne bağlı olarak BOGR'lerin gözden geçirilmesini, istatistiksel analizleri veya her ikisinin birden kombinasyonunu içerebilir. Her bir bireysel vakanın değerlendirilmesinin mümkün olmadığı durumlarda (örn; yayınlanmış çalışmalar veya sağlık kayıtları verilerinden tespit edilen sinyaller) toplu veriler dikkâte alınmalıdır.

Sinyal tespiti süreci, her organizasyon tarafından yeterince dokümanite edilmelidir.

2.3. Sinyal Validasyonu ve İleri İnceleme Sırasında Değerlendirme

BOGR verilerinin gözden geçirilmesine dayalı olarak sinyal validasyonu yapılırken aşağıdaki unsurlar dikkâte alınmalıdır:

- Önceki farkındalık, örneğin:

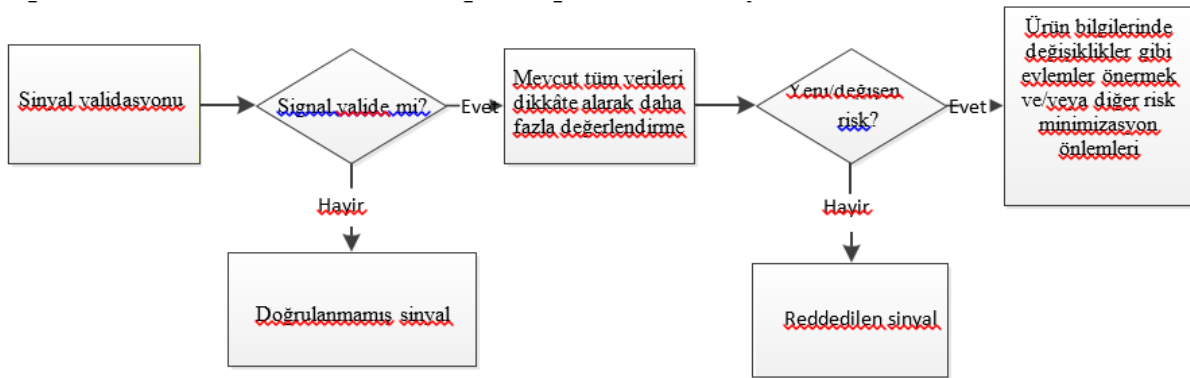
- Ürün bilgisinde (kısa ürün bilgisi (KÜB) ve kullanma talimatı (KT)) advers reaksiyona ilişkin bilgilerin ne ölçüde yer aldığı,
- Bazı sinyallerin yalnızca belirli bir tıbbi ürün ve/veya belirli bir formülasyonla ilgili olabileceği akılda tutularak, sinyalin ilgili etkin maddeyi içeren diğer tıbbi ürünler için KÜB'de hâlihazırda yer alan bir advers reaksiyonla ilgili olup olmadığı (bkz. 1.1.1),
- İlişkinin, ruhsatlandırma için yapılan ilk başvuruda, risk yönetim planında (RYP), periyodik yarar/risk değerlendirme raporunda (PYRDR) veya herhangi bir diğer düzenleyici prosedürde her bir organizasyon tarafından tutulan veya bilinen bilgilere dayalı olarak hâlihazırda değerlendirilip değerlendirilmediği.
- Kanıtın gücü dikkâte alındığında, örneğin:
 - Toplam vaka sayısı (duplike vakalar hariç tutulduktan sonra) ve bunlar arasında destekleyici vaka sayısı (örn; ilgili araştırmaların destekleyici sonuçlarıyla birlikte, raporlayan sağlık mesleği mensubu tarafından muhtemelen ilişkili olarak değerlendirilen, uyumlu bir zamansal ilişki gösteren, pozitif sataşmayı ortadan kaldırma veya pozitif yeniden sataşma sonuçları olan, potansiyel alternatif nedenlerin olmadığı durumlar),
 - Hasta maruziyeti bağlamında vakaların sayısı,
 - İlgili terimlerle bildirilen ilâve vakalar (örn; aynı reaksiyonun farklı basamaklarını veya klinik komplikasyonlarını belirten diğer MedDRA terimleri),
 - Vakalar arasında kanıtın tutarlılığı (örn; başlama zamanının tutarlı olması, ilişkinin tekrarlanan şekilde gözlenmesi),
 - Verinin ve dökümantasyonun kalitesi,
 - Uygulanabilir olduğu hallerde, uluslararası kabul görmüş vaka tanımlarına uyan vakaların varlığı (örn; aşılarda için Brighton İşbirliği vaka tanımları, şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar için RegiSCAR kriterleri),
 - Doz-reaksiyon ilişkisi,
 - Biyolojik ve farmakolojik ilişkinin olası mekanizmasının akla uygunluğu,
 - Uygulanabilirse, raporlamanın orantısızlığı.
- Klinik uygunluk ve bağlam, örneğin:
 - Reaksiyonun ciddiyeti ve şiddeti,
 - Reaksiyonun sonucu ve geri döndürülebilirliği,
 - Bilinen bir advers reaksiyon hakkında ek bilgi, örneğin şiddeti, süresi, sonucu, insidansı veya yönetimi,
 - İlaç-ilaç etkileşimleri bağlamında meydana gelen reaksiyonlar,
 - Hassas popülasyonlarda meydana gelen reaksiyonlar (örn; gebe kadınlar çocuklar veya daha yaşlı nüfus veya önceden var olan risk faktörleri olan hastalarda),
 - Farklı kullanım modellerinde meydana gelen reaksiyonlar (örn; aşırı doz, kötüye kullanım, yanlış kullanım, endikasyon dışı kullanım, ilaç kullanım hataları, sahte ilaç).

İlâve bilgi kaynakları, nedensel bir ilişkiye veya bilinen bir ilişkinin yeni bir yönüne karşı veya aleyhine daha fazla kanıt sağlayabilir ve sinyalle ilgili olup olmadıklarına ve her kuruluş için kullanılabilirliğine bağlı olarak sinyalin daha fazla değerlendirilmesi sırasında dikkâte alınabilir. Bunlar şunları içerebilir:

- Klinik çalışma verileri,
- Aynı sınıftaki tıbbi ürünlerin etkin maddelerine ilişkin bilgiler de dâhil olmak üzere, bilimsel literatürdeki benzer vakalara ilişkin bulgular,

- Advers reaksiyonun veya altta yatan hastalığın epidemiyolojisi hakkında bilgi;
- Deneysel veya klinik dışı bulgular,
- Sinyalin ulusal ya da firma-tabanlı veri tabanından elde edilmesi durumunda daha geniş veri setleri içeren veri tabanları,
- Maruz kalan hastaların özellikleri ve ilaç kullanım kalıpları hakkında bilgi sağlayabilecek sağlık hizmeti veri tabanları,
- Diğer düzenleyici otoritelerden elde edilen bilgiler.

Bireysel organizasyonlar içinde, sinyal yönetimi süreci birkaç defalık uzman tartışmasını ve farklı karar verme seviyelerini içerebilir. Bu, aşağıdaki örnekte gösterildiği gibi çeşitli kararlarla sonuçlanabilir (Şekil 2). Bu tür bir karar ağacı, sinyal yönetimi sürecinin açıklamasının bir parçası olarak belgelenmelidir (bkz. 2.5.).



Şekil 2. Sinyal değerlendirme sürecinde olası kararlar

2.4. Sinyalin Önceliklendirilmesi

Her organizasyon, sinyal yönetim süreci boyunca, sinyallerin hastaların veya halk sağlığı üzerinde ve/veya tıbbi ürünün yarar/risk dengesi üzerinde önemli bir etkisi olan riskleri işaret edip etmediğini değerlendirmelidir (bkz. 1.1.1.).

Bu etki değerlendirilirken aşağıdakiler dikkâte alınmalıdır:

- Advers reaksiyonun şiddeti, ciddiyeti, sonucu ve tersinir olup olmadığı ile önlenibilme potansiyeli,
- Hasta maruziyeti ve advers etkilerin tahmini sıklığı;
- Uygun olduğunda, hassas popülasyonlarda ve/veya farklı kullanım modellerine sahip popülasyonlarda hasta maruziyeti,
- Tedavinin kesilmesinin tedavi edilen hastalık üzerindeki sonuçları ve diğer terapötik seçeneklerin varlığı,
- Düzenleyici müdahalenin beklenen kapsamı (örn; kontrendikasyonlara, uyarılara, advers reaksiyonlara ilâve yapılması, ilâve risk minimizasyon önlemleri alınması, ilacın ruhsatının askıya alınması ya da iptali),
- Sinyalin aynı sınıftan diğer ilaçlara uygulanıp uygulanmayacağı.

Bazı durumlarda, medyanın dikkâatine ve/veya kamuoyunun endişelerine yol açabilecek sinyaller (örn; toplu aşılardan sonraki advers olaylar) özel dikkât gerektirebilir.

Sinyalin daha ileri yönetimi için zaman çerçevesi, önceliklendirmeye bağlı olacaktır. Mevcut bilgiler, zamanında önleme veya en aza indirmeyi gerektiren bir risk olabileceğini gösteriyorsa, herhangi bir aşamada uygun önlemler düşünülmelidir (bkz. İFU Modül IX). Bu tür önlemler, sinyalin resmi bir değerlendirmesi sonuçlanmadan önce gerekli olabilir. Süreç

boyunca klinik yargı ve esneklik uygulanmalıdır.

2.5. Kalite Gereklilikleri

Sinyal yönetimi kritik bir süreç olarak kabul edilir. Herhangi bir sinyal yönetim sistemi, sistemin düzgün ve etkili çalışması; rollerin, sorumlulukların ve gerekli görevlerin açık ve standardize hale getirilmesi, bu görevlerin uygun nitelik ve uzmanlığa sahip personel tarafından yürütülmesi, gerekli görüldüğünde uygun kontrolün sağlanması ve sistemin iyileştirilmesini temin etme üzere açıkça belgelenmelidir. Bir kalite yönetim sistemi (bkz. İFU Modül IV) tüm sinyal yönetimi süreçlerine uygulanmalıdır. Bu kalite sistemi için ayrıntılı prosedürler geliştirilmeli, belgelenmeli ve uygulanmalıdır. Bu, sinyal tespit faaliyetlerinin yönteminin ve periyodikliğinin gerekçesini içerir.

Bir takip sistemiyle, tüm taraflar analizler, kararlar ve gerekçeler dâhil olmak üzere sinyal yönetiminin tüm adımlarının ayrıntılarının izlenebilirliğine (yani tarihlerin kaydedilmesi ve zamanlılığın teyidi) ve süreç kontrolüne izin veren sinyal yönetimi faaliyetlerinin işlem geçmişini (denetim izini) tutmalıdır. Denetim izi, sinyallerin nasıl saptandığının ve doğrulanmış ve onaylanmış sinyallerin nasıl değerlendirildiğinin geriye dönük olarak izlenebilmesini sağlayacaktır.

Dokümantasyonun sürdürülmesi, kalite kontrol ve gözden geçirme ve düzeltici ve önleyici faaliyetlerin sağlanması dâhil faaliyetler için organizasyonel rol ve sorumluluklar atanmalı ve kaydedilmelidir. Her organizasyon, personel üyelerinin görev ve sorumluluklarına uygun olarak sinyal yönetimi faaliyetleri konusunda özel olarak eğitilmesini sağlamalıdır (bkz. İFU Modül IV).

Ruhsat sahipleri, farmakovijilans sistemi ana dosyasında sinyal yönetimi sürecinin tanımının olmasını sağlamalıdır (bkz. İFU Modül V). Sistemin performansı kontrol edilmeli ve kullanıldığında performans göstergeleri farmakovijilans sistemi ana dosyasının ekinde sunulmalıdır (bkz. İFU Modül V). Ruhsat sahipleri, farmakovijilans faaliyetlerinde kullanılan tüm belgeler için bu belgelerin geri alınabilirliğini ve güvenilirlik endişelerini araştırmak için alınan önlemlerin, bu araştırmaların zaman çizelgelerinin ve güvenilirlik endişelerine yönelik kararlarının izlenebilirliğini sağlayan tarihleri ve karar süreçlerini içerecek şekilde bir kayıt yönetim sistemi kurar. Herhangi bir kritik sürece gelince, herhangi bir hizmet sağlayıcı ve yüklenici tarafından gerçekleştirilen görevler de dâhil olmak üzere, sinyal yönetimi faaliyetleri düzenli aralıklarla denetlenmelidir. Veri ve belge gizliliği (geçerli yasa ve yönetmelikler uyarınca), güvenlik ve geçerliliği (kuruluşlar arasında aktarıldığında veri bütünlüğü dâhil) garanti edilmelidir.

Bu gerekliliklere uygunluğu gösteren belgeler, atılan adımlar ve alınan kararlar için gerekçe/kanıt da dâhil olmak üzere her zaman mevcut olmalıdır.

BÖLÜM III

Sinyal Analiz Yöntemleri

3.1. Sinyal Tespitinde Kullanılan Yöntemler

3.1.1. Geleneksel Yöntemler

Spontan raporlama sistemlerinde kalitatif ve kantitatif olmak üzere iki şekilde sinyal tespiti yapılır. Tarihsel açıdan bakıldığında genel olarak; geleneksel ve gelişmiş kantitatif, istatistiksel veya otomatik sinyal tespit yöntemleri şeklinde bir sınıflandırma yapılabilir. Geleneksel yöntemler hem kalitatif (örn; bireysel vakaların veya vaka serilerinin incelenmesi) hem de basit kantitatif yaklaşımları (örn; sıklık/raporlama hızı, gruplandırma, çapraz-tablolama vb.) içerirler. İstatistik yaklaşımlarda meydana gelen rönesans, spontan raporların sayısında

artış meydana gelmesi ve veri tabanlarının boyutunun büyümesi nedeniyle daha kompleks kantitatif yöntemler geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur.

Kantitatif sinyal tespitinde analiz MedDRA (Standard Medical Dictionary for Regulatory Activities) “tercih edilen terim (PT) düzeyinde yapılmalıdır.

3.1.1.1.Vaka ve vaka serileri incelenmesi

Geleneksel farmakovijilanstaki en sık kullanılan tekniklerden biri “indeks vaka” veya “çarpıcı vaka” yöntemidir. Eğitim almış farmakovijilans yetkilisi, sinyali çoğunlukla BOGR’ler (spontan advers reaksiyon raporları, sistematik veri toplama sistemleri veya literatürde yayımlanan vakalar) ulaştığında yaptığı ilk inceleme sırasında olmak üzere ulaşan verilerin rutin olarak incelenmesi sırasında tespit eder. Olağandışı şekilde çarpıcı özelliği olan ve iyi dökümanite edilmiş tek bir BOGR’nin tespit edilmesi zaman zaman sinyal olarak yorumlanabilirken, pratikte çoğu kez, olası ilaç-olay ilişkileri hakkındaki güçlü şüpheler benzer özellikleri olan vaka serilerine dayandırılır (kümelenme). Ayrıca, pozitif sataşmayı ortadan kaldırma/yeniden sataşma yapılması da sinyalin tanımlanmasında kullanılan önemli kriterler arasındadır. Hiç kuşkusuz, bu tür incelemeler sübjektiftir. Bu nedenle, incelemeyi yapan uzmanın ilacın farmakolojisi, kullanıldığı endikasyon ve ilaca maruz kalan hasta popülasyonu hakkında yeterli bilgiye sahip olması gerekmektedir.

Vaka raporlarının incelenmesindeki temel basamaklardan biri “belirlenmiş tıbbî olaylar” (BTO)’dır. BTO’lar, seyrek görülen, ciddi ve ilaca atfedilebilecek riskin yüksek olduğu advers olaylardır. Bu tip olaylarda bir ilâ üç rapor, olası sinyal olarak değerlendirilebilir. Tipik örnekler arasında aplastik anemi, toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, Torsade de pointes, hepatik yetmezlik sayılabilir. Ancak, tanım kesin olmayıp, yukarıdaki kriterleri karşılamadığı halde BTO olarak dikkate alınması gereken olaylar da mevcuttur. Örn; Pankreatit (Riskin çoğu yetişkinlerde alkol kullanımı ve safra kesesi hastalığına bağlıdır). Bu nedenle, özel ilgi gerektirdiğine karar verilen herhangi bir olay da BTO olarak tanımlanabilir.

Evrensel olarak kabul edilen doğru bir BTO listesi yoktur. Bu listede her zaman değişiklikler olabilir. Her organizasyonun kendine has listesi bulunmaktadır. EMA’nın 17 Ağustos 2016 tarihli listesi ek 2’de yer almaktadır.

Belirli bir ilaç ve/veya hasta popülasyonu ile ilişkili olan özel ilgi alanı diğer olaylara ise “hedeflenmiş tıbbî olaylar” (HTO) denilmektedir. Bu olaylar, BTO’lara benzerler ancak sınıflandırılması ilaca bağlıdır. Bu durumda, farmakovijilans mantığı ve ilaç hakkındaki bilimsel bilgiler, tedavi endikasyonu, ve/veya hasta popülasyonları ortaya çıkacak olası sorunlar hakkında tahminde bulunmamızı kolaylaştırır.

Ciddi olduğu düşünülen bir grup seçilmiş olaya da önemli tıbbî olaylar (ÖTO) denilmektedir. Bu liste MedDRA’yı oluşturan organizasyon (MedDRA MSSO) tarafından geliştirilmiş olup EMA tarafından koordine edilmektedir.

Diğer klinik özelliklere özel dikkât gösterilmesi gerekebilir. Örneğin, hiperakut (iğne ucu) olaylara dikkatli bir değerlendirme yapmak gerekir. Bu olaylar, diğer açılardan stabil bir durum varken, ilacın parenteral yolla verilmesi sırasında son derece kısa bir zaman içinde ortaya çıkan ve biyolojik olarak ortaya çıkması makul olan olaylardır. Olayın klinik özellikleri, ilacın en azından olayın ortaya çıkmasına katkıda bulunduğunu gösterir. Örn; saf ilaçtan oluşan böbrek veya safra taşları gibi...

Sinyal tespitinde, BTO ve HTO sınıflandırmasının dışında, vakaların klinik triyajının bir parçası olan diğer kriterler de mevcuttur. Örneğin; hipotetik bir ilacın, orta derecede solunum depresyonu yaptığı biliniyorsa, fakat gelen raporlar apne/solunum arresti şeklindeyse, tanımlanmış olan fakat daha şiddetli gerçekleşen bu olayın biyolojik gereçlendirilmesi yapılmalıdır.

Yeni ruhsatlandırılmış ilaçların güvenliliği için periyodik değerlendirmeler hazırlanması

ve analiz edilmesi farmakovijilansda çok önemli bir geleneksel sinyal tespit yöntemidir. Bu tür verilerin periyodik olarak toplanılması şeklinde yapılan raporlara örnek olarak PYRDR örnek olarak verilebilir. Bu tür raporlar belirli bir zaman diliminde verilere kapsamlı bir şekilde bakılmasına da olanak sağlarlar.

Bireysel raporların ve vaka serilerinin incelenmesinde uzmanların yapacağı bilimsel inceleme ve tecrübe son derece önemlidir.

3.1.1.2. Daha büyük veri setlerinin basit analizi

Bir advers olay veya bir grup advers olay için aşağıdaki durumlardan herhangi biri için gözlenen değer, beklenen değerden daha fazlaysa bu durum sinyal tespit edildiğine işaret eder:

- Belirli bir advers olayın sayısı (mutlak sayı)
- Belirli bir advers olayın sayısı/ilaçla ilgili raporların toplam sayısı (oranı) veya;
- Belirli bir advers olayın sayısı/ilaca tahmin edilen maruziyet (oran).

ICH E2E Farmakovijilans Planlaması Kılavuzunda pazarlama sonrası farmakovijilans verisi toplama yöntemleri sıralanmıştır. Bunlar arasında pasif gözetim (spontan raporlar, vaka serileri), aktif gözetim (Reçete Olay İzleme, Kayıtlar, vb.), karşılaştırmalı gözlemsel çalışmalar (vaka kontrol çalışması, kesitsel çalışmalar, kohort çalışmaları), hedeflenmiş klinik incelemeler (genetik testler, özel popülasyonda yapılacak çalışmalar, geniş basit çalışma), tanımlayıcı çalışmalar (hastalığın doğal öyküsü, ilaç kullanım çalışması) gibi yöntemler bulunmaktadır.

Veri toplama yönteminin pasif gözetim şeklinde olduğu yani spontan raporların rutin olarak toplandığı durumlarda (örn; ABD’de MedWatch, Birleşik Krallık’ta Sarı Kart Sistemi, Avrupa Ekonomik alanında EudraVigilance gibi) ya da bazı rapor tiplerinin hedeflenmiş şekilde toplanması ve uzatılmış takibi sırasında (Su çiçeği Aşısı Gebelik Kaydı gibi) sinyal tespiti yapılırken BTO veya HTO’lar ile pozitif yeniden sataşmanın olduğu dikkat çekici raporlar, spontan raporların periyodik olarak incelendiği toplu raporlar, advers olay veri tabanının otomatik olarak taranması veya veri madenciliği yöntemleri kullanılabilir.

Veri toplama yönteminin aktif gözetim şeklinde olduğu durumlarda (Reçete Olay İzleme gibi) daha ileri yöntemler kullanılarak sinyal araması yapılmaktadır.

Orantısız raporlama sinyalleri prelinik ve farmakolojik veriler, farmakoepidemiolojik ve/veya klinik çalışmaların değerlendirilmesi de dahil olmak üzere dikkatli, ayrıntılı vaka ve literatür incelemesine ihtiyaç duymaktadır.

3.1.2. Daha Kompleks Kantitatif Yöntemler

Büyük spontan raporlama sistemi veri tabanlarında sinyal tespit etmek için kantitatif yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler, konvansiyonel yolla kolayca taranamayan verilerin sistematik olarak, otomasyon yoluyla ve pratik olarak taranmasına olanak sağlarken, insan hatasını da en aza indirmektedir.

Gelişmiş kantitatif yöntemler arasında bilgisayar destekli istatistiksel metodolojileri ve veri madenciliği algoritmaları sayılabilir. Bu yöntemler 2x2 olasılık tablolarına dayanan orantısızlık analizini temel almaktadırlar.

3.1.2.1. Orantısızlık analizleri

Orantısızlık analizi (OA), beklenenden daha yüksek raporlama hızlarını tespit etmek için BOGR veri tabanlarının taranması anlamına gelmekte olup, temel amacı, spontan raporlama sisteminde yer alan ilaç ve olay çiftleri arasında istatistiksel olarak önemli raporlama ilişkilerini saptamaktır.

Orantısız raporlama sinyali (ORS), bu analizlerin klinik bağlam olmadan yapılan sayısal çıktıları ifade eder ve istatistiksel hesaplamalarda sinyal terimi yerine kullanılır.

Orantısızlık analizini destekleyen veri madenciliği algoritmalarının temel özelliği çok karmaşık güvenilirlik veri setlerini her bir ilaç-olay çifti için 2x2 olasılık tablosuna özetlemektir. İstatistiksel 2x2 tablosu ilaç güvenliliğinde çokça kullanılır ve ilişki ölçümü için yapılacak hesaplamaların temelini oluşturur.

İlaç-advers reaksiyon çiftleri için, orantısızlığın yaygın ölçütü olarak

- Orantılı raporlama oranı,
- Raporlama odds (olup olmama olasılığı) oranı,
- Bilgi ögesi,
- Ampirik Geometrik Ortalama kullanılır.

İlaç-ilaç-advers reaksiyon üçlüleri için orantısızlık ölçütleri de vardır. Bunlardan biri de Omega (Ω) olup, DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Merkezi tarafından kullanılmaktadır.

3.1.2.1.1. Orantılı raporlama oranı (ORO)

Farmakovijilans veri tabanlarında ORS elde edebilmek için kullanılan raporlama orantısızlık ölçümü ORO'dur. Belirli bir ilaç için tüm veri tabanındaki olaylara göre advers olayın ne kadar yaygın olduğunu gösterir.

Bu yöntemde bir ilaç (P) için, bir ORS (belirli bir advers olayı içeren) belirlenmişse, bu advers olay diğer ilaçlara göre (P) ilacı ile nispeten daha sık olarak raporlanmaktadır şeklinde bir varsayımda bulunulur. P ilacı için bildirilen advers olaylardaki relatif artış 2x2 olasılık tablosunda farmakovijilans veri tabanının ihtiva ettiği bireysel vakaların toplam sayısına dayandırılarak aşağıdaki tabloda olduğu gibi ifade edilir:

Tablo 1: ORO hesaplanması için kullanılan 2x2 olasılık tablosu

	Olay (E)	Diğer tüm olaylar	Toplam
İlaç (P)	A	B	A+B
Diğer tüm ilaçlar	C	D	C+D
Toplam	A+C	B+D	N=A+B+C+D

Bu tabloda yer alan unsurlar veri tabanında bulunan bireysel vakalardır. ORO hesaplamadaki temel kriterler şunlardır:

A değeri, P ilacı ile ilişkili E advers olayının görüldüğü bireysel vakaların sayısı,

B değeri, P ile ilişkili E dışındaki tüm advers olayların görüldüğü bireysel vakaların sayısı,

C değeri, E olayının P dışındaki ilaçların tümüyle görüldüğü bireysel vakaların sayısı

D değeri, E dışındaki olayların P dışındaki ilaçların tümüyle görüldüğü bireysel vakaların sayısı.

ORO aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır:

$$ORO = \frac{A/(A + B)}{C/(C + D)}$$

Örnek 1:

-P ilacı ile ilişkili tüm raporlar arasında bireysel bulantı vakalarının orantısı %5'dir (P ilacı ile rapor edilen toplam 100 bildirimden 5'i bulantı vakasıdır. A=5, B=95, A+B =100).

-Veri tabanındaki tüm diğer ilaçlar (P ilacı dışındaki) ile ilişkili tüm raporlar arasında bulantı raporlarının orantısı da aynı zamanda %5'e eşittir (Örn; Tüm diğer ilaçlarla ilişkili rapor edilen 100,000 rapor arasında 5,000 bulantı vakası; benzer şekilde bu durumda C=5,000,

D=95,000, C+D=100,000'dir). Bu örnekte; ORO 1'e eşittir (örn; 0,05/0.05).

Örnek 2:

-P ilacı ile ilişkili tüm raporlar arasında bireysel bulantı vakalarının orantısı %15'dir (P ilacı ile rapor edilen toplam 100 bildirimden 15'i bulantı vakasıdır. A=15, B=85, A+B=100).

-Veri tabanındaki tüm diğer ilaçlar (P ilacı dışındaki) ile ilişkili tüm raporlar arasında bulantı raporlarının orantısı da aynı zamanda %5'e eşittir (Örn; Tüm diğer ilaçlarla ilişkili rapor edilen 100,000 rapor arasında 5,000 bulantı vakası; benzer şekilde bu durumda C=5,000, D=95,000, C+D=100,000'dir). Bu örnekte; ORO 3'e eşittir (örn; 0,15/0.05).

3.1.2.1.1.1. ORO'nun %95 güven aralığı

Kurulacak veri analiz sisteminin ORO'nun güven aralığını da hesaplaması gerekmektedir. ORO'nun doğal logaritmasının standart hatası aşağıdaki formüle göre hesap edilir:

$$SH = \sqrt{\left(\frac{1}{A} + \frac{1}{C} - \frac{1}{A+B} - \frac{1}{C+D}\right)}$$

$\ln(\text{ORO})$ için %95 güven aralığı $\ln(\text{ORO}) \pm 1.96SH$ olarak hesaplanır. Eksponensiyel alınarak aşağıdaki sonuç bulunur:

$$\text{ORO için \%95 güven aralığı} = (\text{ORO} / \text{eks}(1.96SH), \text{ORO} \times \text{eks}(1.96SH))$$

3.1.2.1.1.2. ORS'lerin yorumu

Orantısızlık analizi çıkarımsal bir egzersiz değildir. Çıkarımsal istatistik yöntemlerden bu tür keşfedici analizlerde yararlanmak büyük sıkıntılara yol açabilir. Veri tabanındaki istatistiksel analizler, disiplinsiz şekilde yapılırsa veri madenciliği süreçleri ve çıktılarının seçimi, dağıtımı ve yorumunda subjektif kararlara yol açılabilir.

Kantitatif yöntemlerin sonuçları dikkatle yorumlanmalı ve spontan raporlama sistemi veri tabanının kısıtlılıkları dikkate alınmalıdır. Sinyal tespiti amacıyla yapılan analizlerde ORO sonuçlarının yorumunu yaparken aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

- ORO, advers olayla ilişkili bireysel vakaların oranındaki relatif artış esasına dayanarak P ilacı ile E advers olayı arasındaki raporlama ilişkisini ölçer. Uygulanan P ilacı ile E advers olayının oluşu arasındaki herhangi bir nedensellik ilişkisine işaret etmez. Bu tür istatistiksel orantısızlık bir veya daha fazla biası (yanlılık/taf tutma) (hastanın altta yatan hastalığına bağlı olan bias gibi) ve farmakovijilans sisteminde doğal olarak bulunan artefaktları ve ayrıca istatistiksel gürültüyü yansıtabilir. Bu nedenle, kantitatif yöntemlerle tespit edilen ORS'lerin mutlaka tıbbî olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.
- İlaç-olay çiftinin daha ileri analizinin gerekli olup olmadığına dair ilk karar verilirken, uygulanan ORO ve diğer istatistik (örn; güven aralığının tahmin edilen alt sınırı) tahminlerinin eşik değerine bakılır. ORS'ler için altın standart olarak kabul edilmiş bir eşik değeri bulunmamaktadır.
- ORS'leri tespit etmek için yaygın olarak kullanılan eşik değerleri iki birbiriyle çelişen opsiyon arasında bir tercihtir: Eğer eşik değeri çok düşük olursa hatalı pozitif sinyaller üretilebilir veya eşik değeri çok yüksek olursa gerçek sinyaller gözden kaçırılabilir.
- ORO, P ilacı ile veri tabanında bulunan tüm diğer ilaçlar için raporlama ilişkisini karşılaştırmaya da olanak sağlar. ORO değeri ve sonuç olarak bu yöntemle belirlenen ORS'ler, ORO'nun hesaplandığı veri tabanındaki verilere bağlıdır. Bu nedenle, ORO yorumu aşağıdaki unsurları dikkate alınmalıdır:

I. Veri tabanında bulunan ilaçların tipi

- II. Veri tabanını oluşturan raporlarda kullanılan medikal terminoloji
- III. Kodlama
- IV. Veri tabanının oluşturulduğu tarih
- V. BOGR'lerin kaynağı (örn; tüm talep edilmeden gönderilmiş raporlar)

Bu unsurlar ORO değerini etkileyebilir ve maskeleyebilir. Bundan farklı olarak, ilaçla advers olay arasındaki istatistiksel ilişkinin öneminin abartılmasına yol açabilirler.

- e) Kantitatif açıya ilâveten, veri tabanında tanımlanan ORS'lerin seçimi ve önceliklendirmesinde diğer unsurları da göz önünde bulundurmaya önemlidir:
 - I. Halk sağlığı açısından ORS'lerin olası etkisi
 - II. Ruhsatlandırma koşulları ve özellikle advers olayın beklenen/beklenmeyen olup olmadığı (özellikle raporlama sıklığında veya bilinen advers ilaç reaksiyonunun ciddiyetinde değişiklik olup olmadığına dair kanıt olup olmadığı)
 - III. ORS ile ilişkili olası riskin daha önce veya halihazırda teyit edilip edilmediği

Bunlar ORO'nun daha önceden tanımlanmış eşik değerini geçip geçmediğinden bağımsız olarak değerlendirilmelidir.

- f) ORS'nin olmayışı, P ilacı ile E advers olayı arasındaki ilişki olasılığının dışlanması gerektirmez.
- g) Diğer ORS'lere benzer teknikler kullanılarak ORO arındırılabilir (örn; çok sayıda ilaç ve/veya advers olayı biraraya getirmek, hastanın yaş ve cinsiyetine göre katmanlaştırmak). ORO'ya dayanarak ORS'lerin analiz edilmesi sırasında diğer ilaçlar tarafından ilaç-advers olay ilişkisinin maskelenme olasılığı akılda tutulmalıdır.

3.1.2.1.1.3. EudraVigilance veri tabanında ORS'leri tanımlayan eşik değerleri

Halihazırda oransız raporlamanın sinyali için evrensel bir eşik değeri belirlemek için altın standart bulunmamaktadır. EudraVigilance'da kullanılan eşik değerleri ampiriktir. ORO, özellikle rapor sayısı az olduğunda çok sayıda hatalı pozitif sinyalin ortaya çıkmasına yol açabilen son derece duyarlı bir yöntemdir. Bu nedenle, ORO ile ilişkili olarak vaka sayısı eşik değeri (rapor sayısı ≥ 3) ve hatalı pozitif sonuçların sayısını azaltmak için Ki-kare istatistiği kullanılır. Aşağıdaki kriterler EudraVigilance Veri Analizi Sisteminde ORS'yi (ilaç-olay kombinasyonu) belirlemek için yapılan sorguda kullanılmaktadır.

a) ORO %95 güven aralığında gösterildiğinde:

- %95 güven aralığının alt sınırı bire eşit veya daha büyük
- Bireysel vakaların sayısı üçe eşit veya daha fazla

Bu kriterler haftalık/aylık sinyal izlemelerde kullanılmaktadır.

Ki-kare istatistiği de ORO ile ilişkili olarak kullanılmaktadır. Bu tür durumlarda, sorguda aşağıdaki kriterler kullanılmaktadır:

b) ORO χ^2 istatistiği ile gösterildiğinde:

- $ORO \geq 2$
- $\chi^2 \geq 4$
- Bireysel vakaların sayısı üç veya daha fazlaysa.

3.1.2.1.1.4. Alt grup analizleri ve tabakalandırma

Tabakalandırma, ilaç ve karıştırıcı değişken ile olay ve aynı karıştırıcı değişken arasındaki

ilişkiyi göre düzeltmeler yaparak karıştırıcı etkileri azaltmayı amaçlayan bir istatistiksel süreçtir. ORO'nun hesaplamaları tüm veri tabanında yapılabildiği gibi raporların bir alt kümesi üzerinde de yapılabilir. Alanın kısıtlanması yaş ve cinsiyet gibi birçok değişken kullanılarak yapılabilir. Düzeltilmemiş ORO'nun hesaplanması, tabakalandırma ile yaş, cinsiyet veya raporlama tarihine göre ayarlanabilir. Alt grup analizlerinin ilaç veya ilaç sınıfı esas alınarak yapılması da mümkündür.

3.1.2.1.1.5. Validasyon

Çok sayıdaki metodolojik konu, sinyal tespitinde kullanılan kantitatif yöntemlerin performansını sistematik ve kapsamlı olarak değerlendirebilmeyi zorlaştırmaktadır. Sinyal tespitinde kullanılacak altın standardın olmayışı, bu değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

Validasyon çalışmalarından aşağıdaki sonuçları çıkarmak mümkündür:

- a) Bu çalışmalarda hesaplanan yüksek duyarlılık sinyalin basit tanımına dayanır (örn; ilaç-olay çifti). Sinyalin bu tanımı, farmakovijilanstaki klinik değerlendirme bağlamında ilaç-olay çifti arasındaki gerçek nedensellik ilişkisini yansıtmayabilir.
- b) Bahsi geçen validasyon çalışmalarında vurgulanan istatistiksel yöntemlerin özgüllüğünün düşük olması, çok sayıda hatalı pozitif sinyalin oluşabileceğinin göstergesidir.

3.1.2.1.2. Bilgi ögesi

DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Programı tarafından VigiBase'de yer alan advers ilaç reaksiyonlarından sinyal saptamak üzere geliştirilen Bayes'çi Güven Yayan Sinirsel Şebeke (BGYSŞ) Yöntemi üzerinden kullanıma sokulan Bilgi Ögesi, bir ilaç-advers reaksiyon çiftinin gözlenen ve beklenen raporlanmaları arasındaki orantısızlığın bir ölçütüdür.

Pozitif BÖ değeri, belirli bir ilaç-advers reaksiyon kombinasyonunun veri tabanındaki geri kalan raporlara göre beklenenden daha fazla rapor edildiğini gösterir. BÖ değerinin 0 olması kantitatif bir bağımlılık olmadığını, negatif BÖ değeri ise kombinasyonun, veri tabanında istatistiksel olarak beklenenden daha az sıklıkta ortaya çıktığını göstermektedir.

BÖ değeri, aşağıdaki bilgilere dayanılarak hesaplanır:

- X ilacı ile ilgili vaka raporlarının toplam sayısı (C_x)
- Y advers reaksiyon terimi ile ilgili vaka raporlarının toplam sayısı (C_y)
- Belirli bir ilaç-reaksiyon çifti ile ilgili raporların toplam sayısı (C_{xy})
- Veri tabanındaki raporların toplam sayısı (C)

Yeni raporlar BÖ değerinin artmasına ya da azalmasına neden olabilirler. BÖ değeri büyük rakamlardan hesaplanırsa, yeni bir rapor BÖ değerinde büyük bir dalgalanmaya yol açamaz.

Her bir BÖ değerinin standart sapması değerinin sağlamlığının ölçütüdür. C_x , C_y ve C_{xy} değerleri ne kadar fazla olursa güven aralığı o kadar daralır. BÖ değeri için %95 güven limitinin alt sınır değeri BÖ025'tir.

BÖ değeri, ilaç-advers reaksiyon kombinasyonunun kantitatif nedenselliği hakkında bilgi vermez. BÖ, VigiBase'deki raporlara dayanarak, advers reaksiyon ile ilaç arasındaki kantitatif bağımlılığı gösterir. BÖ değeri zamanla artarsa ve BÖ25 değeri pozitifse, ilaçla advers reaksiyon arasındaki pozitif kantitatif ilişki olasılığı yüksektir, ancak yine de klinik değerlendirme yapılması şarttır.

30 Eylül 2016 tarihi itibarıyla DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Merkezi (UMC) veri tabanında (VigiBase) 14 milyon BOGR yer almaktadır. VigiBase'de yer alan veriler UMC'nin rutin sinyal arama süreci kapsamında periyodik olarak analiz edilmekte ve daha önce tanımlanmayan advers ilaç reaksiyonları tespit edilmektedir. İlaç-advers reaksiyon kombinasyonları otomatik olarak bulunduktan sonra klinik değerlendirme yapılmaktadır. Aciliyetine göre sıralama (triyaaj)

yöntemi ile ilaç-advers reaksiyon kombinasyonlarının gözlenen ve beklenen raporlamaları arasındaki orantısızlık ölçümünü (BÖ) ve diğer istatistikleri kullanarak, ilaç-advers reaksiyon kombinasyonlarının sayısını azaltır ve böylece en önemli sinyalin bulunması ihtimalini artırır. UMC'nin veri madenciliği yönteminde öngörü yeteneği araştırılmış olup; pozitif öngörü değeri %44 ve negatif öngörü değeri %85'dir. Sinyal tespit sürecinde sinyali belirlemek için; ilaç-advers reaksiyon kombinasyonu için aşağıdaki prosedür izlenir:

1. VigiBase'e bildirilen tüm ilaç-advers reaksiyon kombinasyonları için relatif raporlama hızları hesaplanır. BÖ değeri, ilaç-advers reaksiyon kombinasyonunun veri tabanının geçmişine göre beklenmeyen şekilde daha sık olarak rapor edildiğini gösterir.
2. Daha sık olarak rapor edilen ilaç-advers reaksiyon kombinasyonu için triyaj algoritması en az iki ülkeden kaynaklanan BOGR'leri içeren kombinasyonları seçer ve bu kombinasyonların aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılaması gerekir:
 - a. Yeni ilaç ve ciddi reaksiyon (ilacın son beş yıl içinde veri tabanına girmiş olması ve advers reaksiyonun WHO-ART (DSÖ'nün advers reaksiyon terminolojisi)'in kritik terimlerinden biri olması)
 - b. Bir önceki çeyrekte bu yana BÖ değerinin belirgin olarak yükselmiş olması
3. Trijaj algoritması ile süzülen ilaç-advers reaksiyon kombinasyonları daha sonra UMC personeli tarafından ilacın kısa ürün bilgisinde ya da literatürde yer alıp almadığı açısından kontrol edilir. Eğer reaksiyon bulunamazsa ya da yeterince iyi tanımlanmamışsa, bireysel vaka raporları VigiBase'den alınır.
4. BOGR'ler UMC personeli ya da UMC sinyal inceleme paneli üyelerince değerlendirilir. Sonuç olarak, veri madenciliği yöntemi ile uzmanların klinik değerlendirmesi kombinasyonu ile sinyal araması yapılmaktadır.

Olası sinyalin uzmanlar tarafından klinik olarak değerlendirilmesi:

- **İlişkinin kantitatif gücü**
 - BOGR'lerin sayısı
 - İstatistiksel orantısızlık
- **Verinin tutarlılığı (kalıbı)**
- **Maruziyet-cevap ilişkisi**
 - Bölge, zamanlama, doz, tersinirlik
- **Hipotezin biyolojik olasılığı (biyolojik olarak makul olması)(olabilirliği)**
 - Farmakolojik, patolojik
- **Deneysel bulgular**
 - Örn; sataşmayı ortadan kaldırma, yeniden sataşma, kan düzeyleri, metabolitler, ilaç-bağımlı antikorlar
- **Verinin doğası ve kalitesi**
 - Tarafsızlık, dökümantasyon, nedensellik değerlendirmesi

Değerlendirme sırasında Ulusal Merkezlerden raporların detayı da istenmektedir.

3.1.3. İstatistiksel Yöntemlerin Klasik Yöntemlerle Entegrasyonu

Farmakovijilanstaki sinyal tespitinde kullanılan kantitatif yöntemler diğer geleneksel yöntemlerle birlikte kullanılmalıdır. Geleneksel yöntemler, veri madenciliği yöntemleriyle tespit edilemeyen güvenilirlik sinyallerinin tespit edilmesine imkan sağlayabilirler.

Bir ilaç piyasaya yeni çıktıysa ve sadece belirli sayıda BOGR geldiyse, söz konusu BOGR'leri istatistiksel bir yöntemle dayanarak değil, bireysel olarak değerlendirmek daha akla uygundur. Bunun nedenlerinden biri, az sayıdaki BOGR'ler için istatistiksel taramanın güvenilirliğinin daha sınırlı olmasıdır. Dahası, ilacın piyasaya verildiği ilk zamanlarda

güvenlilik profili hakkındaki bilgi temel olarak klinik tecrübeye dayanır. Bu nedenle, bireysel vakaların taranması izleme sürecine daha fazla değer katar.

Tüm yeni BOGR'lerin düzenli ve sistematik olarak değerlendirilmesi hala farmakovijilansın temel dayanaklarından birisidir. İstatistiksel yöntemler, BOGR'lerin önceliklendirilmesine ve ilave faktörlerin dikkate alınmasına imkan sağlar. Örneğin; ORO yöntemi, ilaç-ilaç etkileşmesi için eşlik eden ilaç-olay çiftlerini rutin olarak incelemeyebilir. Bunların bu durumu inceleyen uzmanlarca değerlendirmeye tabi tutulmaları gerekir. Verilerin doğası hakkındaki bilgi de hayati önemi haizdir. Çünkü, ülkeler arasında aynı ilacın endikasyonları farklılık göstermektedir.

3.1.3.1. ORS'lerin sistematik olarak değerlendirilmesi

Farmakovijilansın sinyal tespitinde kullanılan klasik yöntemlerin, istatistiksel yöntemlerle entegrasyonunda kritik nokta, ORS'lerin sistematik olarak değerlendirilmesidir. İstatistiksel yöntemlerle tanımlanan orantısızlık raporlama sinyallerinin tıbbî yargı ile birlikte mütalaa edilmesi gerektiğine dair bilimsel bir kabul vardır. Daha fazla değerlendirilmesine ihtiyaç duyulan SDR'ler sistematik olarak tıbbî incelemeden geçirilmelidir.

SDR'lerin inceleme süreci aşağıdaki basamakları içermelidir:

- Olası duplikasyonları belirlemek
- Verinin kalitesini kontrol etmek: Verilen bilginin eksiksiz olup olmadığı, kodların doğruluğu gibi bilgilerin gözden geçirilmesi
- Mümkünse ilave bilgi sağlamak: Vakayın değerlendirilmesinde alınan bilgiler yetersizse, yeni bilgilerin istenmesi
- Ruhsatlandırma koşullarının kontrol edilmesi: Daha fazla bilgi edinmek için ilacın KÜB ve KT'sinin kontrol edilmesi (örn; advers olayın beklenip beklenmediği, olası ilaç-ilaç etkileşmeleri)
- İlgili ilave bilginin kontrol edilmesi: ORS'lerin değerlendirilmesinde destekleyici olarak; başvuru dosyası, RYP, Şüpheli Beklenmeyen Ciddi Advers Reaksiyonlar (SUSAR), PYRDR, ruhsatlandırma sonrası taahhütler ve ruhsatlandırma sonrası çalışmalardan faydalanılabilir.

3.1.3.2. Aşılar ve çocuklarda kullanılan ilaçlarda kantitatif yöntemlerin kullanılmasında özel durumlar

Aşılar ve çocuklarda kullanılan ilaçlarda yapılacak analizler için özel gereksinimler mevcuttur. Bu tür ürünler veya bu popülasyonla ilgili yeni sinyallerin tespiti uygun bilimsel uzmanlar ile ayrı olarak değerlendirilmelidir.

BÖLÜM IV Görev ve sorumluluklar

4.1. Sinyal Yönetimi Açısından Ruhsat Sahibinin Görev ve Sorumlulukları

Piyasada kaldığı süre boyunca ilaçların güvenliliğinin izlenmesi hayati önem taşımaktadır. Bunun için ruhsat sahiplerinin herhangi bir olası sinyali tespit edebilmek için tüm bilgi kaynaklarının tarandığından, ilacın yarar/risk dengesini etkileyen yeni bir kanıt gerektiren cevabı vermek üzere uygun aksiyonun alındığından ve yarar/risk dengesindeki değişiklikten Kurum'u, sağlık mesleği mensuplarını ve hastaları bilgilendirdiğinden emin olmaları gerekmektedir.

Sinyal tespitinde kullanılacak çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Kullanılacak yöntem,

ürün portföyüne ve şüpheli advers reaksiyon rapor sayısına bakılarak seçilmelidir. Ancak, tüm ruhsat sahiplerinin sistematik sinyal tespiti için sistemleri ve yöntemlerinin olması gerekmektedir.

Tüm ruhsat sahiplerinin, kullandığı sinyal tespit yöntemini tanımladığı ve anlattığı standart çalışma yöntemi gibi resmi yazılı prosedürel dökümanları olmalıdır. Bu dökümanlar sinyal tespitinde görev alan tüm personelin rol ve sorumlulukları, analize dâhil edilen bilgi kaynakları ve sinyal tespitinde kullanılan yöntem hakkında detaylı bilgi sağlamalıdır. Farmakovijilans sistem ana dosyasında da sinyal üretme, tespit ve değerlendirmeye ilgili yazılı prosedürlerin olması gerekmektedir (bkz. Modül V).

Buna ilâve olarak, ruhsat sahibinin sinyal tespit faaliyetinin sonuçlarına dayanarak alacağı aksiyonlar hakkında da yazılı prosedürleri olmalıdır. Bu prosedürler, olası sinyalin tanımlanmasından sonra yapılacak daha ileri analizleri de kapsamalıdır.

Ruhsat sahibi, bu faaliyetler sırasında alınan kararlar ve sonuçlar da dâhil olmak üzere sinyal tespit faaliyetlerini yeterli şekilde dokümante etmelidir.

Sinyal analizi ile ilgili prosedürler asgari olarak aşağıdaki hususları içerecek şekilde düzenlenmelidir:

1. Advers reaksiyon raporlarının sıklığında, şiddetinde ve ölüm hızında artış meydana gelmesi durumu

Advers ilaç reaksiyon raporlarının nasıl yönetileceği hususu Modül I'de anlatılmıştır. Ruhsat sahibi, yukarıda sözü edilen durumlarda derhal TÜFAM'ı bilgilendirmeli ve ilacın kalitesinden kaynaklanan bir durum olması olasılığına karşı, ilacın üretiminde hangi proseslerde bir değişiklik olduğunu gözden geçirmeli, değişiklik yapılan prosesleri yakın takibe almalı ve gerekli analizleri yaparak sonucundan Kurum'u haberdar etmelidir.

2. Kümülatif veride periyodik olarak sinyal aranması

PYRDR'ler; raporlama dönemindeki tüm verilerin gözden geçirilmesine olanak sağlamaları açısından sinyal tespit sisteminin önemli bir parçasını oluştururlar. Ancak özellikle üç yılda bir rapor hazırlanmasının gerektiği hallerde, bu süre sinyal tespiti için fazla uzun olabilir. İlaçların güvenliliğinin sürekli olarak izlenmesi, ürün portföyünden bağımsız olarak, tüm ruhsat sahiplerinin görevidir. Bu nedenle, eğer ruhsat sahibi sadece PYRDR üretme sürecinde güvenlilik verilerini analiz ediyorsa, bu durumun farmakovijilans denetimleri sırasında sorgulanacağını göz önünde bulundurmalıdır.

3. EMA'nın resmi internet sitesinde yayınlanan sinyallerinin takibi

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp adresinde "Güvenlilik sinyalleri hakkında Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesinin önerileri" başlığı altında her ay yayınlanan sinyalleri takip ederek, öneriler doğrultusunda gerekli aksiyonların alınması:

- Eğer öneri, KÜB/KT'ye ilâve gerektiriyorsa, orjinal ilacın ruhsat sahibi, Kurumumuza varyasyon başvurusunda bulunmalıdır.
- Ruhsat sahibinden ilâve bilgi istenmişse konu Kurum'a bildirilerek ilâve bilgi EMA ile aynı zamanda Kurumumuza da sunulmalıdır.
- PYRDR'leri izleme, rutin farmakovijilans yapılması ya da bu aşamada herhangi bir işlem yapılmasına gerek duyulmadığı bildirilen diğer öneriler de dikkâte alınmalıdır. Bu durumu belgeleyen dökümanlar arşivlenmeli ve talep edildiğinde Kurum'a derhal sunulmalıdır.

4. FDA'nın resmi internet sitesinde yayınlanan sinyallerin takibi

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system> adresinde "FDA advers olay raporlama sistemi (FAERS)'nden tespit edilen yeni güvenlilik bilgisi/ciddi risklerin olası sinyali" başlığı altında üç ayda bir

yayımlanan sinyalleri takip ederek, öneriler doğrultusunda gerekli aksiyonların alınması

5. AEA’da PYRDR’lerde yapılan değerlendirmelerin sonucunun EMA’nın resmi internet sitesi vasıtasıyla izlenmesi ve gerekli aksiyonların alınması:

Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporları Tek Değerlendirme (PSUSA; Periodic safety update report single assessments) sonuçlarını takip ederek, gerekli aksiyonların alınması:

- a) Düzenleyici sonuç “devam” şeklinde ise; yapılacak işlem bulunmamaktadır.
- b) Düzenleyici sonuç “varyasyon” ise; orjinal ilacın ruhsat sahibi, KÜB/KT’ye ilâve edilecek husus için Kurumumuza varyasyon başvurusunda bulunmalıdır.

Sinyal tespiti ile ilgili olarak Kurum bilgilendirilirken, AEA’da planlanan ve yapılan eylemler ile Ülkemizde yapılması düşünülen eylemler hakkında açıklama yapılmalıdır. Kurum söz konusu sinyali değerlendirdikten sonra aşağıdaki eylemlerden biri veya birkaçına karar verebilir:

- Rutin farmakovijilans dışında bir eylem gerekmemektedir.
- Belirlenmiş bir zaman dilimi içerisinde ruhsat sahibi tarafından ilâve bilgi sunulmalıdır.
- RYP sunulması ya da RYP’yi güncellemesi gerekmektedir.
- Ruhsatta varyasyon yapılmalıdır.
- İlâve risk minimizasyonu önlemleri uygulanmalıdır.
- Ruhsat sahibi, üzerinde mutabık kalınmış bir protokol uyarınca ruhsatlandırma sonrası çalışmaya sponsor olmalı ve çalışmanın sonuçlarını Kurum’a sunmalıdır.
- Acil güvenlilik kısıtlaması uygulanmalıdır.
- Ruhsat askıya alınmalıdır.
- Ruhsat sahibinin farmakovijilans gerekliliklerine uyum sağlayıp sağlamadığının teyidi için denetim yapılmalıdır.

Kurum tarafından yukarıda yer almayan uygun herhangi bir eylem yapılmasına da karar verilebilir.

4.2. Yeni ortaya çıkan güvenlilik sorunları

Ruhsat sahibi herhangi bir kaynaktan ortaya çıkan bir güvenlilik sorununun farkına vardığında (bkz. 1.1.1.), Kuruma yazılı olarak bildirmelidir. Bu, mümkün olan en kısa sürede ve herhangi bir kaynaktan gelen doğrulanmış bir sinyalin veya bir güvenlilik sorununun yeni ortaya çıkan güvenlilik sorununun tanımını karşıladığının tespit edilmesinden sonra en geç üç iş günü içinde yapılmalıdır.

Bu, yeni ortaya çıkan güvenlilik sorunu tek bir şüpheli advers reaksiyon vakasına atıfta bulunduğu İFU Modül III’de ayrıntıları verilen BOGR raporlama gereksinimlerine ilâve bir faaliyettir.

Yeni ortaya çıkan güvenlilik sorununu bildirirken, ruhsat sahibi güvenlilik sorununu, bilgi kaynağını/kaynaklarını, planlanan veya gerçekleştirilen tüm eylemleri zaman çizelgeleriyle açıklamalı ve ilk bildirim sırasında mevcut olan ilgili belgeleri sağlamalıdır. Konuyla ilgili daha fazla bilgi alınır alınmaz Kurum’a iletilmelidir.

Yeni ortaya çıkan güvenlilik sorunu bildirildiğinde, Kurum, sorunun aciliyetini ve potansiyel etkisini derhal değerlendirmeli ve gündeme getirilen konuyu ele almak için uygun sonraki adımlar ve potansiyel düzenleyici prosedür üzerinde karara varmalıdır.

Ruhsat sahibi, yeni ortaya çıkan güvenlilik sorununun değerlendirilmesinde Kurum ile işbirliği yapmalıdır.

Sistemin etkin işlenmesini sağlamak için, sisteme daha az acil bilgiler iletilmemelidir. Ruhsat sahipleri, yalnızca yeni ortaya çıkan güvenlilik sorunları olarak, 1.1.1.’de verilen tanımları karşılayan güvenlilik endişelerini iletmelidir. Örneğin; aciliyeti ve ciddiyeti, ele alınmasında herhangi bir gecikmeye izin vermeyen güvenlilik endişeleri.

Ruhsat sahibi, yeni ortaya çıkan güvenilirlik sorununun bir sonucu olarak aşağıdaki aksiyonlardan herhangi birini almaya karar verirse; Kuruma paralel olarak bildirilmesi gerekmektedir: Tıbbi ürünün pazarlamasının geçici veya kalıcı olarak durdurulması veya sonlandırılması, piyasadan çekilmesi, ruhsatının iptal edilmesi talebi veya ruhsat yenileme başvurusu yapılmaması.

Tıbbi ürünün yarar ve risklerinin değerlendirilmesini etkileyebilecek ve tedarikte anormal bir kısıtlamaya yol açabilecek kalite kusurları veya şüpheli sahte tıbbi ürünler ile ilgili yeni güvenilirlik bilgileri, yeni ortaya çıkan güvenilirlik sorunu olarak bildirilmemelidir. Bunlar Kurumun ilgili birimine bildirilmelidir.

4.3. Ruhsat şartlarının değiştirilmesi

Ruhsat sahibi, verilerinin izlenmesi yoluyla tespit edilen bir sinyalin değerlendirmesine dayanarak, ürün bilgilerinin ve/veya RYP'nin bir varyasyon yoluyla güncellenmesi gerektiği sonucuna varabilir. Bu gibi durumlarda ruhsat sahibi, önemli bir riske (bkz. İFU Ek I) karşılık geliyorsa, sinyalin değerlendirmesini tamamladıktan sonra varyasyon başvurusunu en kısa sürede ve en geç üç ay içinde veya önemli görülmeyen advers reaksiyonlar veya riskler için altı ay içinde Kuruma sunmalıdır.

Bu gibi durumlarda, ayrı bir bağımsız sinyal bildirimini gerekli değildir, çünkü önerilen değişiklikler ve destekleyici kanıtlar, Kurum tarafından varyasyon prosedürü içinde değerlendirilecek ve gerektiği takdirde ilgili komisyona görüş sorulabilecektir.

Ruhsat sahipleri, iş paylaşımı prosedürleri de dâhil olmak üzere varyasyonlara ilişkin ilgili kılavuzu izlemeli ve varyasyon başvurularını hazırlarken Kurum ile uygun şekilde irtibat kurmalıdır.

4.4. Periyodik yarar/risk değerlendirme raporuna sinyalin dâhil edilmesi

Eğer etkin madde “Birlik Referans Tarihleri ve Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporlarının Sunulma Sıklığı Listesi”ne (List of Union Reference Dates and Frequency of Submission of Periodic Safety Update Reports (PSURs) (EURD List) dâhilse ve ruhsat sahibi tarafından sürekli izleme yoluyla tespit edilen bir sinyalin değerlendirmesinin tamamlanmasından 6 ay içinde PYRDR sunulacaksa, ayrı bir bağımsız sinyal bildirimini sunulması gerekli değildir. Bu durumda sinyal, Kurum tarafından PYRDR prosedürü dahilinde uygun olduğu şekilde ayrıca değerlendirilecektir (bkz. İFU Modül III). Ruhsat sahibi sinyal değerlendirmesini tamamlayana kadar PYRDR'nin veri kilit noktası geçmişse, bu durum sinyalin daha fazla yönetimi önerisi ile birlikte PYRDR “Son Dakika Bilgileri” bölümünde belirtilmelidir. (bkz. İFU Modül III).

Ruhsat sahibi, PYRDR'de sunulan kümülatif güvenilirlik verilerinin ve yarar/risk dengesi analizinin değerlendirilmesine dayanarak, PYRDR'nin sunulduğu tıbbi ürün(ler) için onaylanmış ürün bilgileri için değişiklikler dâhil, ruhsat şartlarında ve/veya aksiyonlarda değişiklik ihtiyacına ilişkin bir sonuca varabilir. Bu aynı zamanda güvenilirlik sinyallerinin değerlendirilmesine dayalı olarak çıkarılan sonuçlar için de geçerlidir.

Kaynaklarından bağımsız olarak, değerlendirmesi bir PYRDR'nin raporlama aralığı sırasında veya bir PYRDR veri kilit noktası sırasında devam etmekte olan tüm doğrulanmış sinyaller ve yeni ortaya çıkan güvenilirlik sorunları, bu PYRDR'de raporlanmalıdır (PYRDR bölüm 2.5.15 ve 2.5.16).

4.5. Bağımsız sinyal bildirimini

Ruhsat sahibi, veri tabanlarının izlenmesi yoluyla tespit edilen ve 4.3. ve 4.4.'de belirtilen koşulları karşılamayan bir sinyalin Kurum tarafından daha fazla analiz edilmesinin istenildiği durumlarda, Kuruma yazı ile bildirir.

Bu, mümkün olan en kısa sürede ve ruhsat sahibinin değerlendirmesini tamamlamasından ve Kurum tarafından daha fazla analiz yapılması gerektiğine karar verilmesinden sonra en geç 30 gün içinde yapılmalıdır.

4.3 ve 4.4'de özetlenen koşullar uyarınca, PYRDR'ler veya varyasyon uygulamaları kapsamındaki sinyaller için bağımsız sinyal bildirimleri gerekli değildir.

Ruhsat sahipleri tarafından reddedilen sinyaller, bağımsız sinyal bildirimleri olarak gönderilmemeli, uygun olduğu şekilde PYRDR'lere dâhil edilmelidir (bkz. İFU Modül III).

EK 1 Belirlenmiş Tıbbi Olaylar Listesi (Designated Medical Event (DME) List)

Tercih edilen terimler (Preferred Terms)
Akut karaciğer yetmezliği (Acute hepatic failure)
Akut böbrek hasarı (Acute kidney injury)
Agranülositoz (Agranulocytosis)
Anafilaktik reaksiyon (Anaphylactic reaction)
Anafilaktik şok (Anaphylactic shock)
Anafilaktoid reaksiyon (Anaphylactoid reaction)
Anafilaktoid şok (Anaphylactoid shock)
Anjioödem (Angioedema)
Saf alyuvar aplazisi (Aplasia pure red cell)
Aplastik anemi (Aplastic anaemia)
Otoimmün hemolitik anemi (Autoimmune haemolytic anaemia)
Otoimmün hepatit (Autoimmune hepatitis)
Otoimmün pankreatit (Autoimmune pancreatitis)
Azotemi (Azotaemia)
Körlük (Blindness)
Kemik iliği yetmezliği (Bone marrow failure)
Sağırılık (Deafness)
Sensörinöral sağırılık (Deafness neurosensory)
Kalıcı sağırılık (Deafness permanent)
Geçici sağırılık (Deafness transitory)
Eksfoliyatif dermatit (Dermatitis exfoliative)
Yaygın eksfoliyatif dermatit (Dermatitis exfoliative generalised)
Eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç reaksiyonu (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
İlaça bağlı karaciğer hasarı (Drug-induced liver injury)
Eritema multiforme (Erythema multiforme)
Febril nötropeni (Febrile neutropenia)
Granülositopeni (Granulocytopenia)
Hemoliz (Haemolysis)
Hemolitik anemi (Haemolytic anaemia)
Karaciğer yetmezliği (Hepatic failure)
Karaciğer enfarktüsü (Hepatic infarction)
Karaciğer nekrozu (Hepatic necrosis)
Fulminan hepatit (Hepatitis fulminant)
İmmün trombositopeni (Immune thrombocytopenia)
Barsak perforasyonu (Intestinal perforation)
İskemik pankreatit (Ischaemic pancreatitis)
Nötropenik kolit (Neutropenic colitis)
Nötropenik enfeksiyon (Neutropenic infection)
Nötropenik sepsis (Neutropenic sepsis)
Ödematöz pankreatit (Oedematous pancreatitis)

Optik iskemik nöropati (Optic ischaemic neuropathy)
Pankreatit (Pancreatitis)
Akut pankreatit (Pancreatitis acute)
Pansitopeni (Pancytopenia)
Ürünün mikrobiyal kontaminasyonu (Product contamination microbial)
Progresif multifokal lökoensefalopati (Progressive multifocal leukoencephalopathy)
Pulmoner arteriyel hipertansiyon (Pulmonary arterial hypertension)
Pulmoner fibrozis (Pulmonary fibrosis)
Pulmoner hipertansiyon (Pulmonary hypertension)
Böbrek yetmezliği (Renal failure)
Reye's sendromu (Reye's syndrome)
Rabdomiyoliz (Rhabdomyolysis)
Stevens-Johnson sendromu (Stevens-Johnson syndrome)
Ani kardiyak ölüm (Sudden cardiac death)
Ani duyma kaybı (Sudden hearing loss)
Ani görme kaybı (Sudden visual loss)
Trombotik trombositopenik purpura (Thrombotic thrombocytopenic purpura)
Torsade de pointes
Toksik epidermal nekroliz (Toxic epidermal necrolysis)
Toksik optik nöropati (Toxic optic neuropathy)
Ürün aracılığıyla enfeksiyon ajanının bulaşması (Transmission of an infectious agent via product)
Ventriküler fibrilasyon (Ventricular fibrillation)

Yararlanılan Kaynaklar:

1. Eudravigilance Expert Working Group (EV-EWG), Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance data analysis system. 26 June 2008, EMEA/106464/2006 rev. 1.
2. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Report of CIOMS Working Group VIII on Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance. Geneva: CIOMS; 2010.
3. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1) 9 October 2017 EMA/827661/2011 Rev 1*
4. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX Addendum I: Methodological Aspects of Signal Detection from Spontaneous Reports of Suspected Adverse Reactions, 4 August 2016, EMA/209012/2015 Draft for Public Consultation.