# İYİ FARMAKOVİJİLANS UYGULAMALARI KILAVUZU (İFU)

# MODÜL VII – SİNYAL YÖNETİMİ

XXIV. Farmakovijilans Yetkilileri Eğitimi, 22-23 Şubat 2024

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

# SİNYAL

- Gözlemler ve deneyler de dahil 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 bilgiler

# SİNYAL YÖNETME SÜRECİ

- Bireysel olgu güvenlilik raporlarına (BOGR), aktif gözetim sistemlerinden veya çalışmalardan elde edilen toplu verilere, literatür bilgisine 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 faaliyet
    - Sinyalin tespiti
    - Sinyalin validasyonu
    - Sinyalin teyit edilmesi
    - Sinyal analizi ve önceliklendirilmesi
    - Sinyalin değerlendirilmesi
    - Eylem önerileri

# SİNYAL TESPİTİ

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

# SİNYAL VALİDASYONU

- 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 süreç

# SİNYAL DEĞERLENDİRMESİ

- 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.

# YENİ ORTAYA ÇIKAN GÜVENLİLİK 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 idari otoritenin dikkatine ivedilikle sunulması gereken güvenlilik uyarısı

# VERİ VE BİLGİ KAYNAKLARI

- 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 bilgiler
  - Spontan raporlama sistemleri
  - Aktif gözetim sistemleri
  - Sistematik incelemeler ve meta analizler dâhil çalışmalar
  - Bilimsel literatürler

# VERİ VE BİLGİ KAYNAKLARI

- Spontan raporlardan sinyal elde edilebilmesi;
  - BOGR'lerin, şüpheli advers reaksiyon veri tabanlarının ve bilimsel makalelerin izlenmesi

  - Düzenleyici işlemler çerçevesinde ruhsat sahiplerinden edinilen bilgiler
    - Ruhsatlandırma sonrası taahhütler
    - Varyasyonlar
    - Ruhsat geçerlilik süresinin uzatılması
    - Periyodik yarar/risk değerlendirme raporları
    - Risk Yönetim Planı güncellemeleri gibi.

  - İlaçların devam eden yarar/risk dengesinin izlenmesine ilişkin diğer faaliyetler sayesinde mümkün olabilmektedir.

# RUHSAT SAHİBİNİN GÖREV VE SORUMLULUKLARI-I

- 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 değerlendirmeyle ilgili yazılı prosedürlerin olması gerekmektedir.

# RUHSAT SAHİBİNİN GÖREV VE SORUMLULUKLAR-II

- 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.

# RUHSAT SAHİBİNİN GÖREV VE SORUMLULUKLARI-III

- **Advers reaksiyon raporlarının sıklığında, şiddetinde ve ölüm hızında artış meydana gelmesi durumu:**
  - Ruhsat sahibi, Türkiye kaynaklı vakalar için advers reaksiyon raporlarının sıklığında, şiddetinde ve ölüm hızında artış meydana gelmesi durumunda TÜFAM'ı 24 saat içinde 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. .

# RUHSAT SAHİBİNİN GÖREV VE SORUMLULUKLARI-IV

- **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.

# RUHSAT SAHİBİNİN GÖREV VE SORUMLULUKLARI-V

- **EMA'nın resmi internet sitesinde "Güvenlilik sinyalleri hakkında Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesinin önerileri" başlığı altında yayımlanan sinyalleri takip ederek, öneriler doğrultusunda gerekli aksiyonların alınması:**
  - Eğer öneri, KÜB/KT'ye ilâve gerektiriyorsa, orijinal ilacın ruhsat sahibi, Kurum'a varyasyon başvurunda bulunmalıdır.
  - Ruhsat sahibinden ilâve bilgi istenmişse konu Kurum'a bildirilerek ilâve bilgi EMA ile aynı zamanda Kurum'a da sunulmalıdır.
  - PYRDR'leri izleme, rutin farmakovijilans yapılması ya da bu aşamada herhangi bir işlem yapılmasına gerek duyulmadığı bildirilen diğer öneriler de dikkate alınmalıdır. Bu durumu belgeleyen dokümanlar arşivlenmeli ve talep edildiğinde Kurum'a derhal sunulmalıdır.

# RUHSAT SAHİBİNİN GÖREV VE SORUMLULUKLARI-VI

- **FDA'nın Resmi Internet Sitesinde Yayınlanan Sinyallerin Takibi https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-systemfaers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-eventreporting-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

# RUHSAT SAHİBİNİN GÖREV VE SORUMLULUKLARI-VII

- **Yeni Ortaya Çıkan Güvenlilik Sorunları**

Ruhsat sahibi, herhangi bir kaynaktan gelen doğrulanmış bir sinyalin veya bir güvenlilik sorununun yeni ortaya çıkan güvenlilik sorununun tanımını karşıladığını tespit etmesinden sonra Kuruma yazılı olarak bildirmelidir. Bu bilgilendirme en geç üç iş günü içinde yapılmalıdır, Ülkemizde alınacak aksiyonlar bu süre içerisinde belirlenemediyse ilâve iki iş günü verilebilir

# KURUM TARAFINDAN ALINABİLECEK AKSİYONLAR

- 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.

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