FARMAKOVİJİLANS İLE İLGİLİ OLARAK ÜLKEMİZDE YÜRÜTÜLEN FAALİYETLER, İLGİLİ ULUSLARARASI ORGANİZASYONLAR, SİSTEMLER VE UYGULAMALAR

XXIV. Farmakovijilans Yetkilileri Eğitimi, 22 - 23 Şubat 2024

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

TARİHÇE

1985
- Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER)'nin kuruluşu

1987
- DSÖ Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezi'ne üye olunması (27. Üye Ülke)

2004
- İlaç Güvenliği İzleme, Değerlendirme Şube Müdürlüğü'nün kurulması

2005
- "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" ve «Ruhsat Sahipleri için Farmakovijilans Kılavuzu»nun yayınlanması

2009
- «Farmakovijilans Denetim Kılavuzu»nun yayınlanması

TARİHÇE

15 Nisan 2014	İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik
İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzları	Modül I - Advers İlaç Reaksiyonlarının Yönetimi ve Bildirimi Modül II - Ek İzleme Modül III - Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu Modül IV - Farmakovijilans Kalite Sistemi Modül V - Farmakovijilans Sistemi Ana Dosyası Modül VI – Risk Yönetim Sistemleri Modül VII – Sinyal Yönetimi EK I –Tanımlar
Farmakovijilans Faaliyetlerinde Kişisel Verilerin Korunması Hakkında Kılavuz	

TÜRKİYE FARMAKOVİJİLANS MERKEZİ

Görevi:

- Advers ilaç reaksiyonlarının izlenmesi, bu amaçla bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, Dünya Sağlık Örgütü Uppsala İlaç İzleme Merkezi veri tabanına gönderilmesi, arşivlenmesi, taraflar arasında irtibat kurulması

GÖREVLER-I

TÜFAM, «İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik» gereğince;

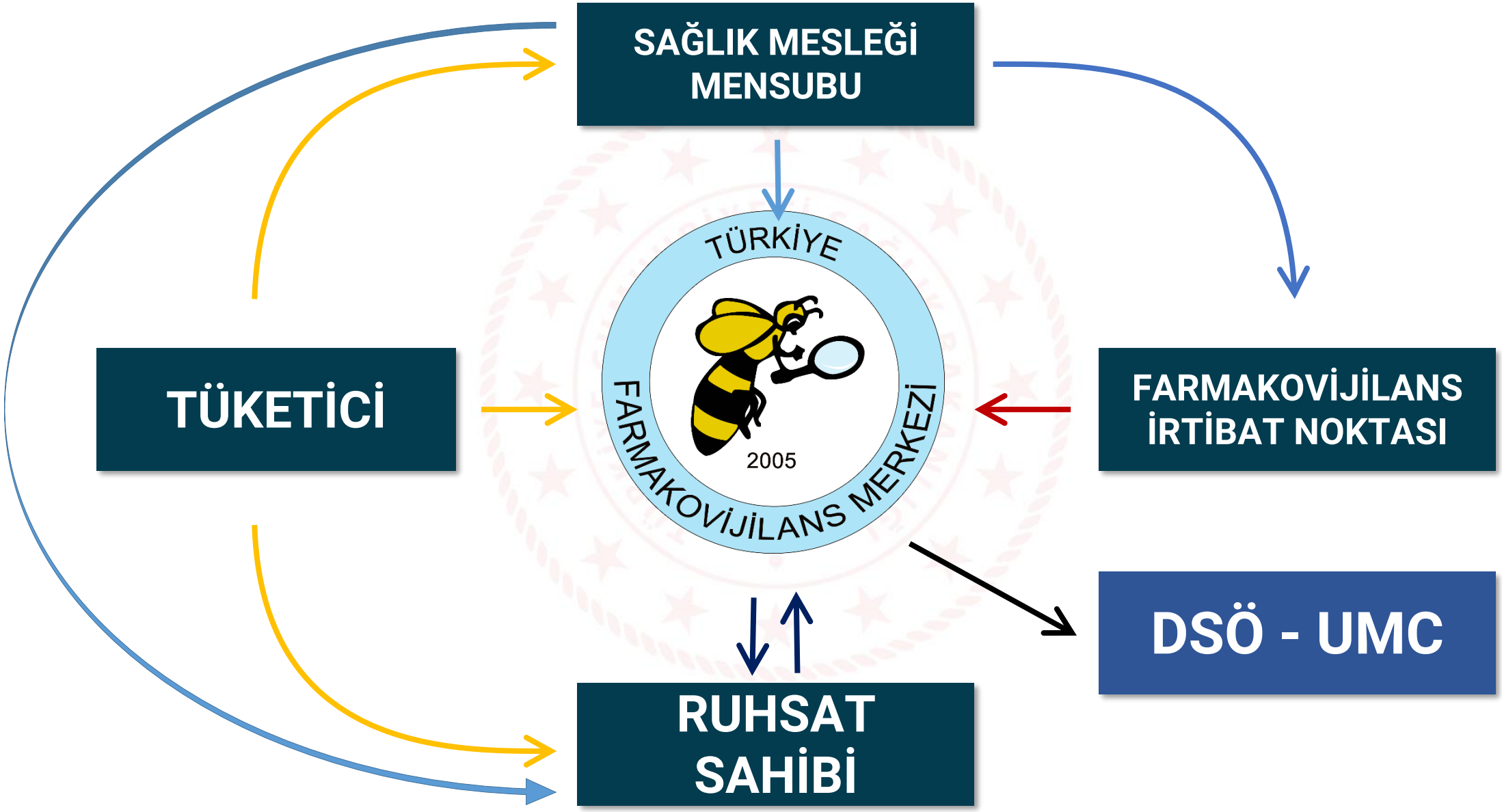
- Tüketicileri ve sağlık mesleği mensuplarını karşılaştıkları şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri yönünde teşvik edici faaliyetlerde bulunur.

- Türkiye'de ortaya çıkan ve sağlık mesleği mensupları ve tüketiciler tarafından bildirilen şüpheli advers reaksiyonları kayıt altına alır ve Dünya Sağlık Örgütü İlaç İzleme İşbirliği Merkezine gönderir.

GÖREVLER-II

- Şüpheli ciddi advers reaksiyonlara ilişkin raporu, bildirimini izleyen 15 gün içinde ruhsat sahibine iletir.
- İlacın güvenli kullanımını sağlamaya yönelik olarak sağlık mesleği mensuplarından belli bazı yükümlülükler talep edebilir.
- Ruhsat sahibini ve ilgili uluslararası kuruluşları, bu konuda yapılan çalışmalar sonucunda aldığı tedbirlerden haberdar eder.
- Farmakovijilans konusunda temel eğitim programları düzenler.

ADVERS İLAÇ REAKSİYONU BİLDİRİMİNDE VERİ AKIŞI



ADVERS REAKSİYONLARIN VERİ TABANINA GİRİLMESİ-I

- Sağlık kuruluşları, sağlık mesleği mensupları, tüketiciler (posta, e-posta, elektronik raporlama, online form, telefon) ve firmalardan (ESY üzerinden) advers reaksiyon bildiriminin alınması

- Advers reaksiyon raporunun asgari raporlanabilirlik kriterlerini karşılayıp karşılamadığının tespit edilmesi

- Doğrudan TÜFAM'a yapılan bildirimlerde, bildiren kişiye teşekkür e-postası gönderilmesi

- Advers reaksiyonların, ilaç endikasyonlarının, tıbbi öyküde yer alan hastalıkların ve laboratuvar bulgularının MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)'ya göre kodlanması

ADVERS REAKSİYONLARIN VERİ TABANINA GİRİLMESİ-II

- Bildirimdeki eksikliklerinin saptanması ve tamamlanılması için girişimde bulunulması

- Advers reaksiyon olarak değerlendirilmeyenlerin ayrı olarak kaydedilmesi

- Vakanın bir bütün olarak değerlendirilmesi ve nedensellik ilişkisinin araştırılması
  - Zamansal ilişki, hastanın özellikleri ve ilgili tıbbî öyküsü, birlikte kullanılan ilaçlar, laboratuvar bulguları, sataşmayı ortadan kaldırma, tekrar-sataşma, bildirimin kalitesi, daha önce aynı advers reaksiyonun meydana gelip gelmediği hakkında bilgi

- Advers reaksiyonların VigiFlow ile DSÖ veri tabanına gönderilmesi

NEDENSELLİK DEĞERLENDİRMESİ

KESİN
(CERTAIN)

KUVVETLE MÜMKÜN
(PROBABLY/LIKELY)

MÜMKÜN
(POSSIBLE)

OLASILIK DIŞI
(UNLIKELY)

KOŞULLU/SINIFLANMAMIŞ
(CONDITIONAL/UNCLASSIFIED)

DEĞERLENDİRİLEMEZ/SINIFLANDIRILAMAZ
(UNASSESSABLE/UNCLASSIFIED)

Uppsala Monitoring Centre

WHO-UMC
DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Merkezi

BEŞERİ İLAÇLAR İÇİN TEKNİK GEREKSİNİMLERİN UYUMLAŞTIRILMASI ULUSLARARASI KONSEYİ

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

GENEL BİLGİ

- ICH, ilaçların bilimsel ve teknik yönlerini tartışmak ve ICH kılavuzları geliştirmek için düzenleyici otoriteler ve ilaç endüstrisini bir araya getirme konusunda görev yapan tek örgüttür.

- 1990'daki başlangıcından bu yana, ICH, farmasötik sektöründe giderek artan küresel gelişmelere cevap vermek üzere kademeli olarak gelişmiştir ve oluşturulan ICH kılavuzları, giderek artan sayıda düzenleyici otorite tarafından uygulanmaya başlanmıştır.

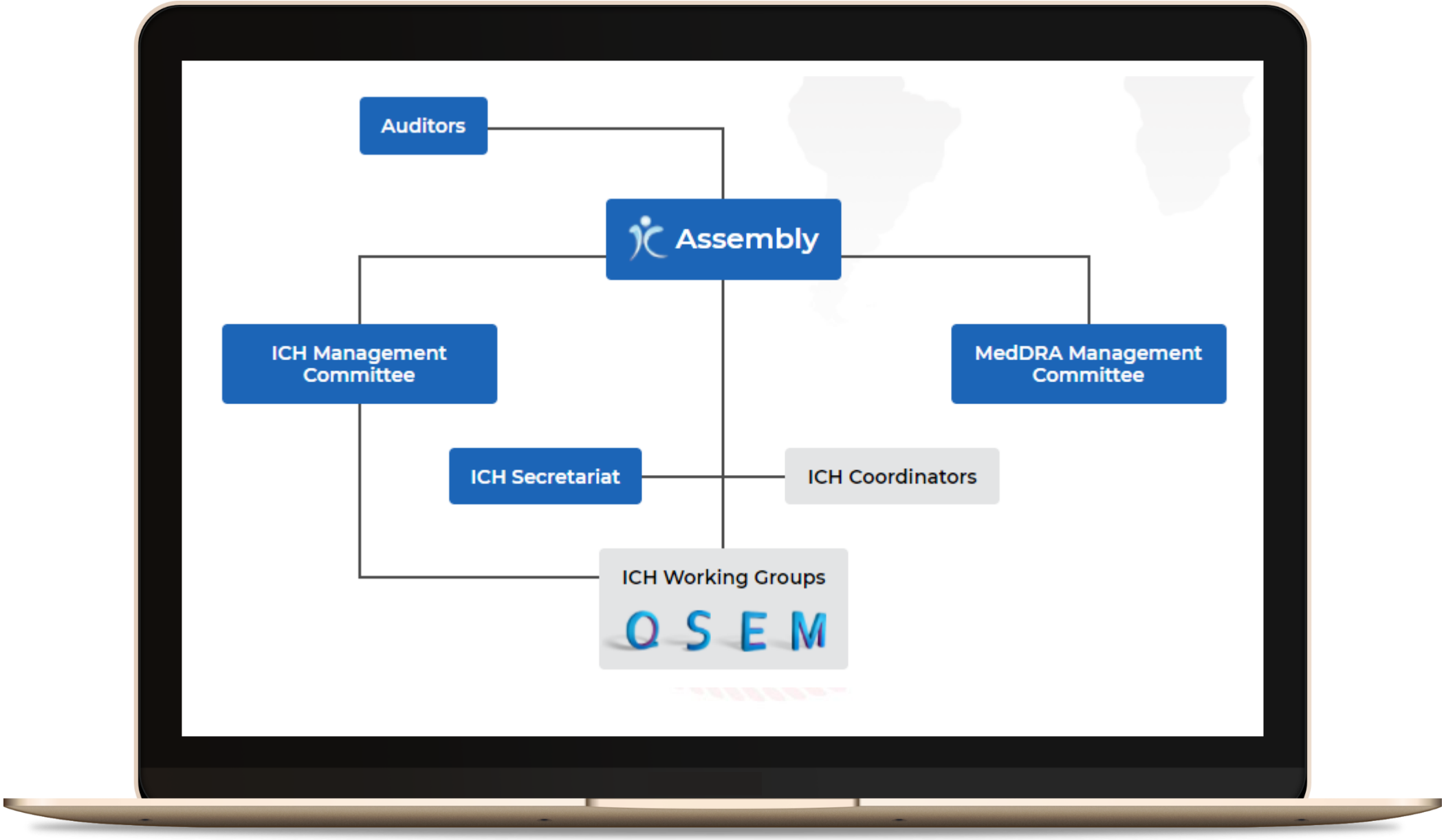
- ICH'nin misyonu, güvenli, etkili ve yüksek kaliteli ilaçların geliştirilmesini, kayıt altına alınmasını ve yüksek standartları karşılarken kaynakları en verimli şekilde muhafaza edilmesini sağlamak için dünya çapında daha fazla uyum sağlamaktır.

- Ekim 2015'teki organizasyonel değişikliklerden bu yana ICH 18 üye ve 33 gözlemci içerecek şekilde büyümüştür.

ÇALIŞMA ÜRÜNLERİ

- Uyumlaştırma çalışmaları
- Kılavuzlar
  - Kalite kılavuzları
  - Etkililik kılavuzları
  - Güvenlilik kılavuzları
  - Farklı disiplinleri ilgilendiren kılavuzlar
- Standartlar
  - MedDRA
  - Ortak Teknik Doküman (CTD)
  - Düzenleyici bilgilerin transferi için elektronik standartlar (ESTRI)
- Diğer çalışma ürünleri

ORGANİZASYON YAPISI



İLGİLİ KILAVUZLAR

- **E2B** Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports (Klinik Güvenlilik Verileri Yönetimi: Bireysel Olgu Güvenlilik Raporlarının Aktarılmasında Veri Elementleri)

- **E2C** Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (Periyodik Yarar-Risk Değerlendirme Raporu)

- **E2D** Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (Ruhsatlandırma Sonrası Güvenlilik Verileri Yönetimi: Hızlandırılmış Raporlama için Tanımlar ve Standartlar)

- **E2E** Pharmacovigilance Planning (Farmakovijilans Planlaması)

ULUSLARARASI TIP BİLİMLERİ KURULUŞLARI KONSEYİ

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES

GENEL BİLGİ

- 1949 yılında DSÖ ve UNESCO tarafından kurulmuş uluslararası, sivil, ticari olmayan organizasyondur.
- CIOMS, birçok biyomedikal disiplini, ulusal bilim akademilerini ve tıbbi araştırma konseylerini içeren üye kuruluşları aracılığıyla biyomedikal bilim camiasının önemli bir bölümünü temsil etmektedir.
- CIOMS'un misyonu, etik, tıbbi ürün geliştirme ve güvenlik dahil olmak üzere sağlık araştırmaları ve politikalarına ilişkin rehberlik yoluyla halk sağlığını ilerletmektir.
- Çalışma alanları:
  - Biyoetik
  - Farmakovijilans
  - İlaç geliştirilmesi

FARMAKOVİJİLANSLA İLGİLİ ÇALIŞMA GRUPLARI

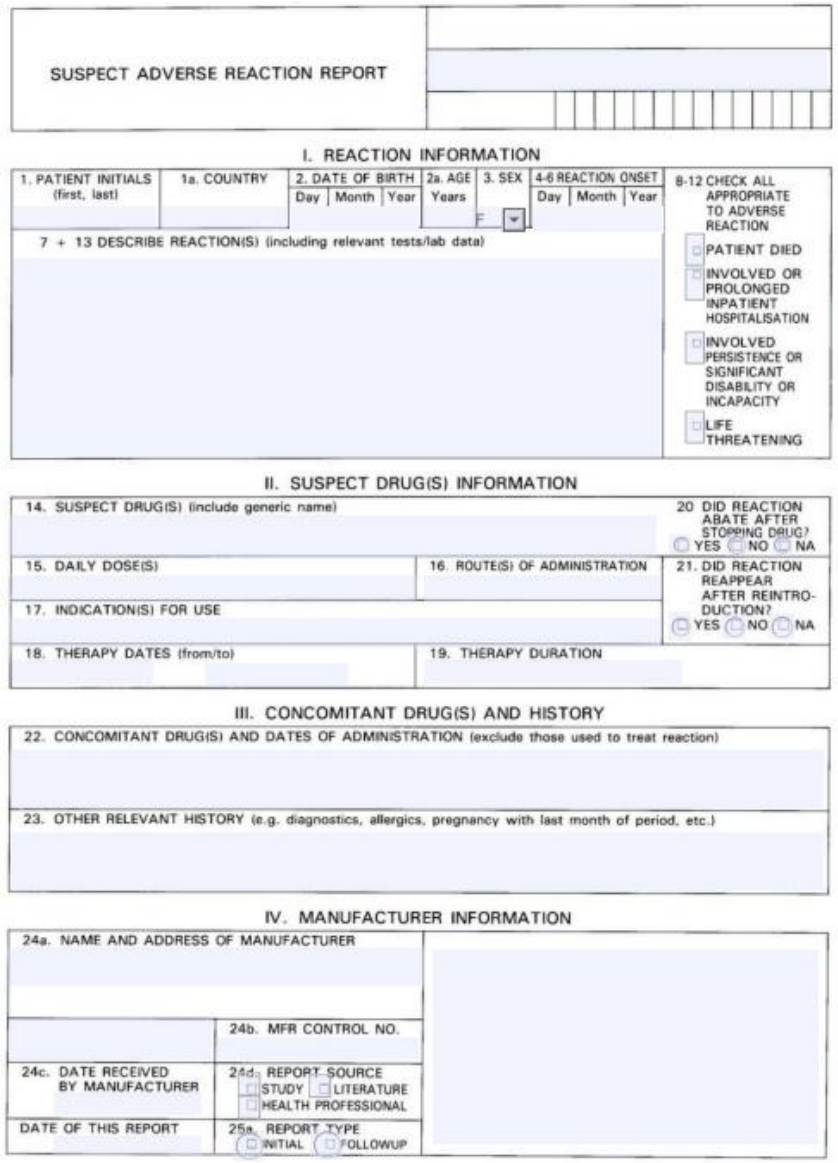
- **Yeni çalışma grupları**
  - Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs – SCARs
  - MedDRA Labelling Groupings
  - Working Group XI – Patient Involvement
  - Working Group XII – Benefit-Risk Balance for Medicinal Products
  - Working Group XIII – Real-World Data and Real-World Evidence in Regulatory Decision Making

- **Önceki çalışma grupları**
  - Drug-Induced Liver Injury (DILI)
  - Standardised MedDRA queries (SMQs)
  - Vaccine Safety
  - Working Group VIII – Signal detection
  - Working Group IX – Risk Minimisation
  - Working Group X – Meta-analysis
  - Vaccine Pharmacovigilance

CIOMS I FORMUNUN ICH E2B FORMATI İLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ

- CIOMS I, sınırlı sayıda alana (daha az yapılandırılmış ve çoğunlukla serbest metin) sahip salt bir raporlama formudur.

- CIOMS I'deki alanların çoğu için ICH E2B'de karşılık gelen veri öğeleri vardır. Bununla birlikte, ICH E2B, farklı veri tabanları arasında veri aktarımı için tasarlanmış çeşitli veri öğelerine sahip esnek bir elektronik formattır.


SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last) | 1a. COUNTRY | 2. DATE OF BIRTH Day Month Year | 2a. AGE Years | 3. SEX F | 4-6 REACTION ONSET Day Month Year

7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)

8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
- PATIENT DIED
- INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION
- INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY
- LIFE THREATENING

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)

20 DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? YES NO NA

15. DAILY DOSE(S)

16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? YES NO NA

17. INDICATION(S) FOR USE

18. THERAPY DATES (from/to)

19. THERAPY DURATION

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)

23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergics, pregnancy with last month of period, etc.)

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER

24b. MFR CONTROL NO.

24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER

24d. REPORT SOURCE STUDY LITERATURE HEALTH PROFESSIONAL

DATE OF THIS REPORT

25a. REPORT TYPE INITIAL FOLLOWUP

MedDRA
Medical Dictionary
for Regulatory Activities

GENEL BİLGİLER

- MedDRA, ICH (Beşeri İlaçlar için Teknik Gereksinimlerin Uyumlaştırılması için Uluslararası Konseyi)'in himayesinde geliştirilmiştir.

- MedDRA'nın bakım ve destek hizmetleri MSSO (Bakım ve Destek Hizmetleri Organizasyonu; Maintenance and Support Services Organization) tarafından yürütülmektedir.

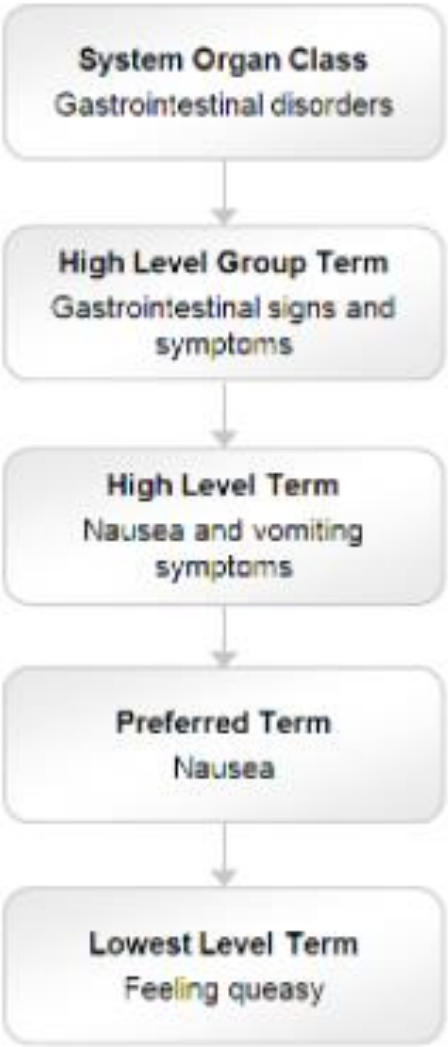
- MedDRA, düzenleyici otoriteler ve biyofarmasötik endüstrisi tarafından kullanılan, klinik olarak doğrulanmış uluslararası bir tıbbi terminolojidir. Terminoloji, pazarlama öncesinden pazarlama sonrasına kadar tüm düzenleyici süreç boyunca ve veri girişi, erişim, değerlendirme ve sunum için kullanılmaktadır.

ULUSLARARASI ÇOK DİLLİ TERMİNOLOJİ

İngilizcenin yanı sıra 13 ayrı dile çevirisi yapılmıştır.

HİYERARŞİK YAPI

- Çok özelden çok genele göre düzenlenmiş beş seviye içeren hiyerarşik yapıya sahiptir.
  - En düşük seviye terimleri (Lowest Level Terms; LL 83291
  - Tercih edilen terimler (Preferred Terms; PT 24820
  - Yüksek düzey terimler (High Level Terms; HLT 1737
  - Üst Düzey Grup Terimleri (High Level Group Terms; HL 337
  - Sistem Organ Sınıfları (System Organ Classes; SO 27



ÇOK EKSENLİ YAPI

SOC=Infections And infestations

SOC=Respiratory thoracic and mediastinal disorders

HLGT= Viral İnfectious disorders

HLGT=Respiratory track infections

HLT= Influenza viral infections

HLT= Viral upper respiratory tract infections

PT=Influenza

- Çok eksenlilik olarak adlandırılan bu özellik, bir terimin birden fazla SOC'de temsil edilmesine ve farklı sınıflandırmalara göre gruplandırılmasına, farklı veri setleri üzerinden alınmasına ve sunulmasına imkân sağlar.

- Örn; Influenza bir enfeksiyonun yanı sıra önemli bir solunum yolu problemini temsil eder. Bu nedenle, her PT bir birincil SOC‘na atanır, ancak bir veya daha fazla ikincil SOC‘na da atanabilir. Influenza PT’si, SOC «Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar» SOC’u için birincildir, ancak bu PT buna ilâveten Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar SOC’u için ikincildir.

ELEKTRONİK İLETİŞİM

- ICH'nin önemli vizyonlarından biri de elektronik belge ve kayıtların değişimidir. Bu doğrultuda ICH, Elektronik Bireysel Olgu Güvenlilik Raporu (ICH E2B ICSR) gibi önemli elektronik standartlar oluşturmuştur.
  - ICH E2B standardı, ICH bölgelerinde hem ruhsatlandırma öncesi hem de ruhsatlandırma sonrası dönemler için Bireysel Olgu Güvenlilik Raporlarının bildirimini desteklemek için geliştirilmiştir.

27 SİSTEM ORGAN SINIFI

- Blood and lymphatic system disorders
- Cardiac disorders
- Congenital, familial and genetic disorders
- Ear and labyrinth disorders
- Endocrine disorders
- Eye disorders
- Gastrointestinal disorders
- General disorders and administration site conditions
- Hepatobiliary disorders
- Immune system disorders
- Infections and infestations
- Injury, poisoning and procedural complications
- Investigations
- Metabolism and nutrition disorders
- Musculoskeletal and connective tissue disorders
- Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
- Nervous system disorders
- Pregnancy, puerperium and perinatal conditions
- Product issues
- Psychiatric disorders
- Renal and urinary disorders
- Reproductive system and breast disorders
- Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
- Skin and subcutaneous tissue disorders
- Social circumstances
- Surgical and medical procedures
- Vascular disorders

EUDRAVIGILANCE

GENEL BİLGİ

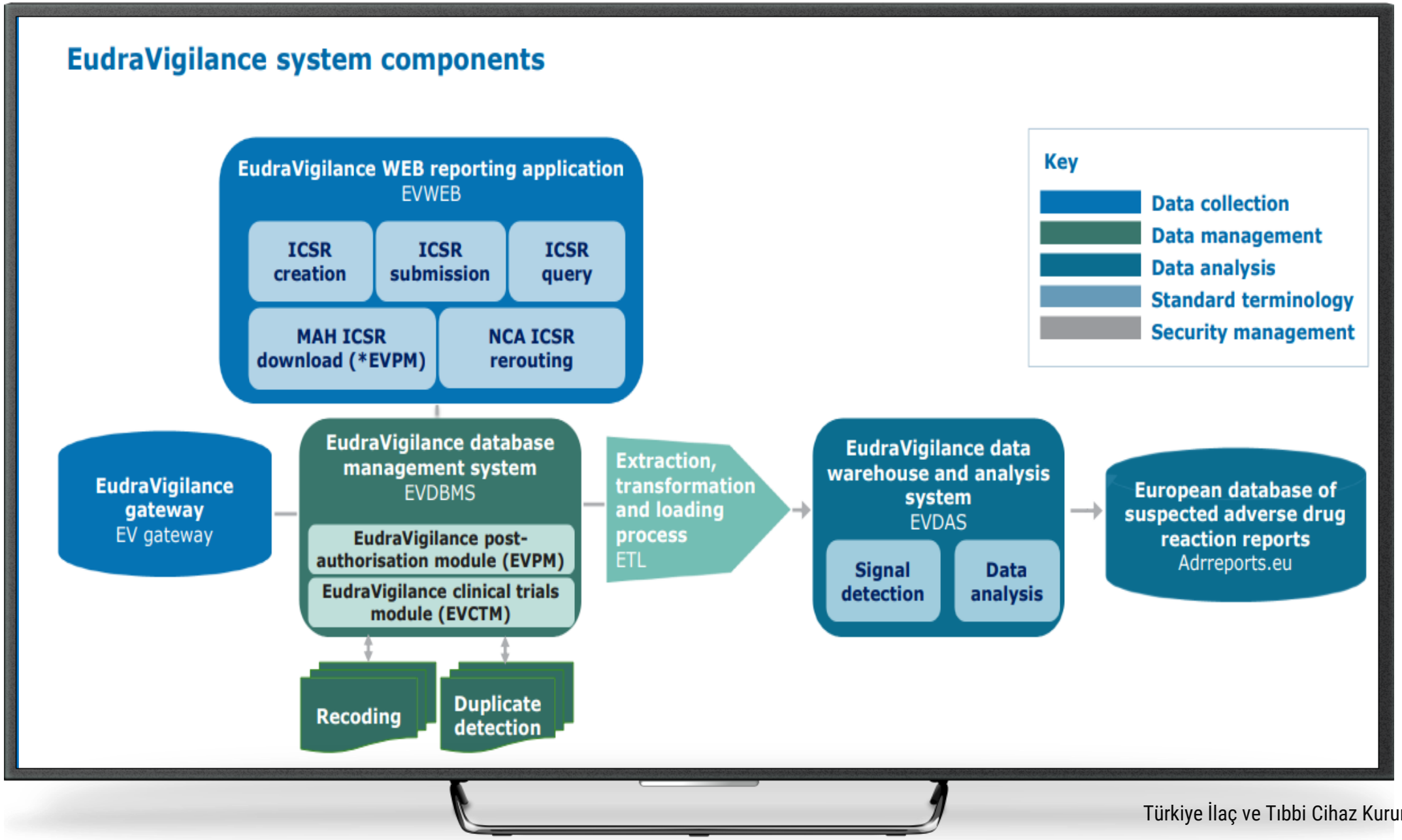
- EudraVigilance, Avrupa Ekonomik Alanı'nda (EEA) yürütülen klinik araştırmalar ve ruhsat verilmiş ilaçlarla ortaya çıkan şüpheli advers reaksiyonlar hakkındaki bilgileri yönetme ve analiz etme sistemidir. Bunun için iki ayrı modül kullanılmaktadır:
  - EudraVigilance ruhsatlandırma sonrası modülü (EVPM)
  - EudraVigilance klinik araştırma modülü (EVCTM)

- Güvenlilik sinyallerinin zamanında tespit edilmesini ve değerlendirilmesine olanak sağlar. Bu nedenle, Avrupa Birliği (AB)'nde farmakovijilansın temel taşlarından birisidir.

- Sistemi, AB adına Avrupa İlaç Ajansı (EMA) yönetir.

- Veri tabanı şu anda 10.5 milyondan fazla bireysel vakaya atıfta bulunan 18.6 milyondan fazla bireysel olgu güvenlilik raporuna (BOGR) sahiptir ve dünyadaki en büyük farmakovijilans veri tabanlarından biridir.

SİSTEM BİLEŞENLERİ



FDA ADVERS OLAY RAPORLAMA SİSTEMİ (FAERS)

FDA ADVERS OLAY RAPORLAMA SİSTEMİ

- FDA Advers Olay Raporlama Sistemi (FAERS; FDA Adverse Event Reporting System), advers olay raporlarını, ilaç kullanım hata raporlarını ve FDA'ya gönderilen advers olaylarla sonuçlanan ürün kalitesi şikayetlerini içeren bir veri tabanıdır.

- Veri tabanı, FDA'nın ilaç ve terapötik biyolojik ürünler için pazarlama sonrası güvenlik gözetim programını desteklemek üzere tasarlanmıştır.

- FAERS veri tabanının bilgi yapısı, Uluslararası Uyum Konferansı tarafından yayınlanan uluslararası güvenlik raporlama kılavuzuna (ICH E2B) bağlıdır.

- Kodlamada kullanılan terminoloji MedDRA’dır.

WHO-UMC
DSÖ ULUSLAR ARASI İLAÇ İZLEME MERKEZİ

GENEL BİLGİ

- DSÖ programı, hastalara verilen zararla ilgili kanıtların mümkün olduğunca çok kaynaktan toplanmasını sağlamak için 1968'de 10 ülkenin katılımıyla kurulmuştur.

- İlk kurucu üye sayısı 10’dur. Bu ülkeler: Almanya, ABD, Avustralya, Birleşik Krallık, Çekoslovakya, Hollanda, İrlanda, İsveç, Kanada, Yeni Zelanda.

- Şu anda programa katılan ülke sayısı 150’yi geçmiştir.

- UMC, 1978'den beri programın teknik ve operasyonel yönlerinden sorumludur.

- Amaç, ilaçların ruhsat aldıktan sonra şüpheli advers reaksiyonlarının takip edilmesi, risklerin tespit edilmesi ve söz konusu risklerin minimuma indirilmesi için gerekli aksiyonların önerilmesidir. Böylelikle tek tek ülkelerin, dünya genelinde ortaya çıkan ve yalnızca yerel verilerden belli olmayabilecek zarar kalıplarına karşı uyarılması sağlanmaktadır.

VIGIBASE: VERİ TABANI

- VigiBase, verilerin kolay ve esnek bir şekilde alınmasını ve analizini sağlayabilmek için bilgilerin yapılandırılmış, hiyerarşik bir biçimde kaydedildiği bir farmakovijilans veri tabanıdır.
- Amacı, olası ilaç güvenliliği tehlikelerinin (sinyallerinin) tespit edilip iletilebileceği kanıtları sağlamaktır.
- VigiBase, WHO adına UMC tarafından geliştirilmekte ve sürdürülmektedir.
- Hastaların maruz kaldığı ilaçların şüpheli advers reaksiyonlarına ilişkin 25 milyondan fazla anonimleştirilmiş rapora sahiptir (Mayıs 2021 itibariyle).

VIGIBASE: VERİ TABANI

- VigiBase verilerinin yaklaşık yarısı ABD'den ve yaklaşık %20'si AB'dendir ve bu üyelerin çoğu son 50 yıla kadar verilerini paylaşmıştır.

- Asya kıtasının payı hızla artmaya başlamış ve düşük ve orta gelirli ülkelerden gelen verilerin oranı son 5-10 yılda < %5'ten yaklaşık %15'e çıkarak VigiBase'i benzersiz çeşitlilikte ve kapsamlı bir veri kaynağı haline getirmiştir.