

Dünyadan Örneklerle İlaç Güvenlilięi İzleminde Kalite Güvencesi Etkinlikleri



Tarihçe

Farmakovijilans denetlemeleri, ilaç araştırmalarında olduğu gibi, hastaların haklarını korumak ve mevcut yönetmeliklere (yerel, uluslararası) uyumu ortaya koymak için yapılmaktadır.

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) İngiltere’de Temmuz 2003’de farmakovijilans denetleme programını yürürlüğe koymuş ve bugüne kadar 70’den fazla şirket denetlenmiştir. Bu açıklamanın bir yıl öncesinde ise denetleme metodolojisini geliştirmek amacı ile resmi olmayan denetlemeler yapılmıştır. MHRA’nın amacı 3-5 yıl içinde ülkedeki tüm ruhsat sahiplerine ziyaret gerçekleştirmektir. Bu ziyaretler gerekli durumlarda ülke dışında da yapılabilmektedir.

European Medicines Agency (EMA) içinde de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* yakın zamanda merkezi onay almış (*centrally authorized products*) ürünlerin denetlenmesi için üye ülkelerden denetçi talebinde bulunmuştur. 2000 yılından beri ise merkezi onay almış ürünlere toplam 9 denetleme yapılırken, bu denetlemeler EMA’nın ilgili birimi ile birlikte ülke denetçileri tarafından gerçekleştirilmiştir. İleriki yıllar için daha fazla sayıda farmakovijilans denetlemesi planlanırken, denetleme öncesi ve sonrasında üye ülkeler arasında bilgi paylaşımının geliştirilmesi konusunda da çalışmalar yapılmaktadır.

ABD ve Japonya'da ise bu alandaki denetlemeler 1990'larda başlamışken, bu alana 10 yıl gecikmeli giren Avrupa Birliği (AB) ise denetlemelerini daha geniş tutarak spesifik denetlemeden sistemik denetleme konseptine geçişi başlatmıştır.

AB'deki bu konuyla ilgili temel yönetmelikler şunlardır.

- *Regulations* (2309/93, 540/95, 726/2004)
- *Directives* (2001/20/EC, 2001/83/EC (*amended by Directive 2004/24/EC*))
- *Guidance Documents* (*Volume 9 Eudralex, ICH Documents, ENTR 3,4 etc.*)
- Üye ülke yönetmelikleri; örnek: *UK Law and Statutory Instruments* (*Medicines Act 1968, SI 1994/3144, SI 2002/0236, SI 2004/1031*)

Yine AB'de, şirketlere farmakovijilans konusunda kalifiye personel bulundurma zorunluluğu getirilmiştir. Bu konuyla ilgili referans dokümanlar aşağıdadır:

Referans Belgeler:

- *Regulation 726/2004 from 20 November 2004*
- *Directive 2004/27/EC from 30 October 2005 (Amending Directive 2001/83/EC)*
- *Volume 9, Notice to MAH (June 2004)*

AB'deki denetleme tipleri:

- Rutin önceden haber verilen denetlemeler
- *Triggered* ulusal denetlemeler (advers olay bildirimlerinde zaman kavramına uyulmaması, Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporu (PGGR) hazırlanmasındaki kalitesizlik, ürünler ile ilgili güvenlik endişeleri, diğer AB ülkelerinden gelen uyarılar, ...)
- CHMP tarafından talep edilen denetlemeler (merkezi onay almış ürünler, ...)

FAALİYET ALANLARI

Resmi kuruluşlarca şirket ofislerine yapılan denetlemlerde genelde şu alanlara bakılmaktadır.

- Klinik çalışmalardan elde edilen advers olayların toplanması ve yönetilmesi
- Spontan bildirilen advers olayların yönetimi
- Medikal cihaz şikayetleri, bozukluk ve bunlara bağlı advers olayların yönetimi
- Araştırmacılara, etik kurullara ve resmi otoritelere güvenlilik verilerinin iletilmesi
- PGGR hazırlama yöntemleri
- Kayıtların tutulması
- Veritabanlarının validasyonu
- Kalite güvencesi aktiviteleri, vs.

DENETLEME METODOLOJİSİ

Farmakovijilans alanına AB'nin getirdiği, yerel denetlemeden sistemik denetlemeye geçme kavramı bugün ABD ve Japonya'da da uygulanmaya başlamıştır. Yeni konseptte göre, eskiden şirketlere yerel olarak yapılan denetlemeler bugün şirketlerin global sistemlerine girmek için kullanılan bir araç haline dönüşmüştür (örnek: bir ülke ofisindeki veri, global veri bankası ile karşılaştırılmaktadır). Az sayıda yapılan denetlemeler, sistemik *audit* (yoklama) konseptiyle birlikte sayıca artmıştır. Faaliyet alanı artık şirketin bir ünitesine değil, tüm global sistemine odaklanmıştır. Daha önceleri denetleme yapan organlar bağımsızken bugün resmi otoriteler arasındaki iş birliği ve haberleşme çok gelişmiştir. Bir örnek vermek gerekirse, ABD'deki *Food and Drug Administration* (FDA) belli bir ürün ile ilgili Avrupa'daki denetleme raporunu EMEA'dan talep edebilmektedir.

Denetlenen şirket içinde de birçok bölüm denetlenen alanı içine girmiştir: Klinik çalışmalar grubu, ruhsat bölümü, medikal enformasyon bölümü, pazarlama, üretim, sözleşmeli araştırma kuruluşları (SAK), bilişim birimleri, vs.

Denetleme Prosedürü

International Conference on Harmonization Good Clinical Practice (ICH-GCP)'deki denetlemlerdeki temel 3 aktivite, farmakovijilans denetlemlerinde de mevcuttur.

1. Açılış toplantısı
 - a. Tanışma ve önceden üzerinde anlaşılmış denetleme planını tekrar gözden geçirme
2. Denetleme
 - a. Görüşmeler
 - b. Dokümanların gözden geçirilmesi
 - c. İlgili veritabanlarının incelenmesi
 - d. Farmakovijilans sisteminin incelenmesi
 - e. Arşivlere bakılması
3. Kapanış toplantısı
 - a. Denetleme sonuçlarının bildirilmesi

Denetleme sonrası prosedür, ilgili organizasyonun standart çalışma yöntemlerine (standart operasyon prosedürü - SOP) göre yapılmaktadır.

Hazırlık Aşaması

Denetleme ile ilgili bildirim alındığında, denetlenecek şirketler aynı zamanda denetleme planı üzerinde de çalışmaya başlarlar. Bu aşamada denetçiler belli belgeleri önceden de isteyebilirler.

Denetleme

Denetçiler sorgulama ve doküman inceleme ile prosedüre başlarlar. Aşağıda bazı alanlardaki sorgulama örneklerini bulabilirsiniz. Bundaki amaç, mevcut sistemin anlaşılması ve verilen bilgilerin dokümantasyonunun gözden geçirme ile doğruluğunun ortaya konmasıdır.

Roller, Sorumluluklar ve Eğitim

- Organizasyon şemaları
- Farmakovijilans sorumlu kişi
- Bu kişilerin diğer sorumlulukları
- Yedek sorumlu kişi(ler)
- Bu konudaki yerel kanun ve yönetmelikler
- Farmakovijilans sorumluluklarının yerine getirilme yöntemi
- Doktorlardan, hastalardan vs. gelen kaynak bilginin dokümantasyonu
- Klinik çalışmalardan gelen bilgilerin dokümantasyonu
- Lokal ve yabancı bildirimlerin yönetimi
- Global sistem ile olan etkileşim
- Advers olayların şirket tarafından değerlendirilme prosedürü
- Sebep-sonuç değerlendirilmesinin nasıl yapıldığı; SOP'de bu konuyla ilgili bilgi bulunup bulunmadığı
- Farmakovijilans alanında çalışanların sorumluluğu olanların eğitim dokümanları, iş tanımları, nitelikleri, prosedürlere hakimiyetleri
- Satış teşkilatının farmakovijilans eğitimleri
- Monitör, SAK ve araştırmacıların eğitimleri
- Farmakovijilans alanında çalışanları hukuki değişikliklerden vb. nasıl haberdar olduğu
- Hukuki gereksinimlerle ilgili ne tür eğitimler verildiği
- Monitörlerin farmakovijilans eğitim dokümantasyonu
- Monitörlerin klinik çalışma, etik kurul, vs. ile farmakovijilans süreci konusundaki bilgisi
- Diğerleri

Standart Çalışma Yöntemleri (SOP)

- Advers olayların toplanması, değerlendirilmesi iletilmesi ve diğer işlemlerle ilgili SOP'ler var mı?
- 24 saati kapsayacak farmakovijilans sistemi var mı?
- Klinik çalışmalardan güvenilirlik verilerini toplama prosedürü var mı?
- Kalite güvence ve kalite kontrol SOP'leri var mı?
- Resmi otoritelere bildirimler nasıl yapılıyor?

- Kaynak dokümanları arşivleme prosedürü var mı?
- Resmi otoritelerden doğrudan gelen bildirimler nasıl yönetiliyor?
- Literatür gözden geçirmeleri nasıl yapılıyor?
- İnternet, yazılı medya gibi kaynaklardan advers olay nasıl toplanıyor?
- Advers olay bildirimlerinde, bildirim kriterlerine uygunluk nasıl sağlanıyor ve nasıl belgeleniyor?
- Monitörlerin ciddi advers olay ve kaynak belge arasında veri doğruluğu için herhangi bir kalite kontrol prosedürü var mı?
- Diğerleri

Advers Olay Raporları

- Gözden geçirme nasıl yapılır, advers olay raporları nasıl alınır; dokümantasyonu, düzeltmeler, değerlendirmeler, kalite kontrol takibi nasıl yapılır?
- Mevcut süreç, SOP ve yönetmeliklere uygun mu?
- Sağlık Bakanlığı'na raporlama zamanında yapılmış mı?
- Raporlanmayan vakalar için bir açıklama var mı?
- Mükerrer raporlamadan nasıl kaçınıyor?
- Doktorlara yönelik mektuplar nasıl hazırlanıyor ve kimler dağıtıyor?
- Çift-kör klinik çalışmalarda karşılaştırmalı ürünün ciddi advers olayları nasıl ele alınıyor?
- Diğerleri

Yerel Vaka Dosyaları

- Orijinal vaka belgeleri
- Vaka ile ilgili yazışmalar
- Takipler
- Eğer başvurulmuşsa Sağlık Bakanlığı'nca hazırlanmış formlar
- Kalite kontrol dokümantasyonu
- Varsa değişiklikler ile ilgili işlemler
- Diğer

Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları

Bu alanların dışında SAK'lar, ürün şikayetleri, periyodik raporlama ve bilişim sistemleri vs. alanlarında da sayısız sorgulama yapılarak sistemler gözden geçirilir.

Hazırlık

Değerlendirme öncesi şu dokümanların hazır edilmesinde fayda vardır:

- Özgeçmişler, iş tanımları ve eğitim kayıtları
- Organizasyon şemaları
- SOP'ler

- Her bir advers olay raporunun dosyaları ve *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) raporları
- PGGR'ler
- Sözleşmeler
- Risk yönetimi planları
- Toplantı tutanakları
- Advers olayların listesi
- Diğerleri

Farmakovijilans Değerlendirme Bulguları

1. Farmakovijilans sisteminin bulunmaması. (Jenerik ürünler, reçetesiz satılan (*over the counter*; OTC) ürünler ya da uzun süredir markette ürünü bulunan ufak firmalar da gözleniyor.)
2. Farmakovijilans sistemi kısmen var, ama konuyla ilgili bilgi ve tecrübe eksik.
3. Farmakovijilans sorumlusu atanmamış ya da değerlendirmenin hemen öncesi atanmış ama bilgisiz, tecrübesiz.
4. Farmakovijilans sorumlusunun özellikleri mevcut yönetmeliklere uymuyor.
5. PGGR ya da advers olay raporlama sistemleri şirket içi denetlenmemiş.
6. Farmakovijilans konularına gereken önem verilmemiş.
7. Sistemlerde gelişme ya da düzeltme yapılmamış.
8. Zaman çizelgeleri içinde bildirimde bulunulmamış.
9. Yönetmeliklerde bildirilen zorunlu bildirimler yapılmamış.
10. Kalite kontrol sistemlerinde eksiklikler var, örnek advers olay raporları eksik ya da yanlış doldurulmuş.
11. Takipler yapılmamış.
12. Mükerrer raporlar var.
13. Güvenlilik veritabanına veri girilmemiş.
14. Güvenlilik veritabanına raporların yönetimi kötü.
15. PGGR hazırlama prosedürleri yok.
16. PGGR'lerde kalite kontrol mekanizmaları yok.
17. PGGR'ler eksik bilgi içeriyorlar.
18. PGGR'ler zamanında yasal mercilere bildirilmemiş.
19. Sinyal tespiti prosedürü yok.
20. Bu konuyla ilgili sinyal tespit dokümantasyonu eksik.
21. Diğerleri.

Farmakovijilans alanındaki bu faaliyetler hastaları korumaya yöneliktir. Amaç yasal sorumlulukların yerine geldiğini ortaya koymak, uygun olmayan alanlarda yapılan çalışmaların varlığını kanıtlamaktır. Bu nedenle inceleme yapacak kişi ile yapılacak iş birliği çok önemlidir.

Mevcut Düzenlemeler ve Kılavuzlar

AB Düzenlemeleri

Refer to pharmacos.eudra.org or www.emea.eu.int/:

- Regulation (EC) no. 540/95 of 10 March 1995 laying down the arrangement for reporting suspected unexpected adverse reactions which are not serious, whether arising in the Community or in a third country, to medicinal products for human or veterinary use authorized in accordance with the provisions of Council Regulation (EEC) No. 2309/93.
- Regulation (EEC) No. 2309/93 of 22 July 1993 as amended by Regulation (EC) No. 649/98 of 23 March 1998 EMEA CPMP/PhVWP/109/99 corr. Notice to Marketing Authorisation Holders: Pharmacovigilance Guidelines, January 1999 (To be replaced by Regulation No. 726/2004 in November 2005).
- Directive 2001/20/EC of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
- Annex to Directive 2001/83/EC as amended in Directive 2003/63/EC of 25 June 2003.
- Directive 2001/83/EC of 6 November 2001 as amended by Directive 2002/98/EC of 27 January 2003, Directive 2004/24/EC of 31 March 2004 and Directive 2004/27/EC of 31 March 2004.
- Regulation (EC) No. 726/2004 of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.
- Detailed guidance on the European clinical trials database (EUDRACT Database), April 2003.
- EMEA CPMP/4285/04 Pharmacovigilance Paper on Handling by the CPMP of Safety Concerns for Pre- and Post-Authorisation Applications Submitted in Accordance with the Centralised Procedure, 5 April 2004.
- Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use, April 2004.
- EMEA CPMP/PhVWP/1618/01 Position Paper on Compliance with Pharmacovigilance Regulatory Obligations, January 2002.
- EUDRALex The Rules Governing Medicinal Product in the European Union, Volume 9: Pharmacovigilance.

Applicable Regulations and Guidelines

The list below is not intended to be exhaustive. Refer to the indicated websites for additional information.

ICH Guidelines

- Refer to www.ich.org:
- E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.
- E2D: Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.
- E6: Good Clinical Practice: Consolidated Guideline.

FDA requirements for investigational and marketed products

- Refer to <http://www.gpoaccess.gov/cfr/index.html>:
- 21 CFR 312.52 IND safety reports.
- 21 CFR 312.52 Transfer of obligations to a contract research organization.
- 21 CFR 312.55 Informing investigators.
- 21 CFR 312.64 Investigator reports.
- 21 CFR 314.80 Postmarketing Reporting of Adverse Drug Experiences.
- 21 CFR 314.81 Other Postmarketing Reports (Phase IV Commitments).
- 21 CFR 314.98 Postmarketing Reports.
- 21 CFR 314.540, 314.650 Postmarketing Safety Reporting.
- 21 CFR 600.80 Postmarketing Reporting of Adverse Experiences (Biologics).
- 21 CFR 601.28 Annual Reports of Pediatric Postmarketing Studies.
- 21 CFR 601.44 Postmarketing Safety Reporting.
- 21 CFR 601.70 Annual Progress Reports of Postmarketing Studies.
- 21 CFR 601.93 Postmarketing Safety Reporting.
- 21 CFR 803 Medical Device Reporting.
- 21 CFR 820.198 Medical Device Complaints.
- 21 CFR 822 Medical Device Postmarketing Surveillance.
- Proposed FDA Amendments (refer to <http://www.gpoaccess.gov/cfr/index.html>):
- Federal Register vol. 68, no. 50, p.12406-12497, 14 March 2003: Proposed rule on safety reporting requirements for human drug and biological products.

Faydalı internet adresleri:

- www.eudravigilance.org
- www.ich.org
- www.emea.eu.int
- www.mhra.gov.uk
- www.fda.gov