

Endüstriden Bakış

İlaç Endüstrisinde İlaç Güvenliliği İzlemi ve Uygulama Örnekleri

Ecz. Neslihan Gülenoğlu

Pfizer İlaçları Ltd.Şti

Ürün Güvenliliği Sorumlusu

İlaç geliştirme sürecinin önemli bir bölümünü oluşturan Klinik Araştırmalar, yeni ilaçların hem güvenliliği hem de etkinliğinin ortaya konması açısından büyük değer taşımaktadır. İlaç güvenliliği takibi klinik araştırma sürecinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır.

Yalnızca geliştirilmekte olan değil, aynı zamanda ruhsat otoritelerince onaylı ve klinik kullanımda olan tüm ilaçlarımız için güvenlilik bilgilerinin izlenmesi ilaç endüstrisinin en öncelikli sorumluluğudur. İlaçları onaylayan otoritelere, reçeteleyen hekimlere ve kullanan hastalara ilaçların güvenlilik profilleri ile ilgili en doğru ve en güncel bilginin sağlanabilmesi için, ilaçların güvenlilik profillerinin son derece iyi bilinmesi ve takip edilmesi gerekmektedir.

Bir ilacın güvenlilik profili, tıbbın hizmetine sunulduğunda giderek artan sayıda hasta tarafından kullanıldıkça daha kapsamlı olarak bilinir hale gelir. Güvenlilik bilgilerini toplamak, analiz etmek, değerlendirmek ve dünyanın dört bir yanındaki ruhsatlandırma makamlarına/sağlık otoritelerine ve ilaçları reçeteleyen doktorlara bildirmek, ilaç firmalarının etik ve yasal sorumluluğudur. Bu sorumluluğu yerine getirmekte en önemli adımlardan biri hem ilgili yönetmeliklere, hem de şirket prosedürlerine en iyi şekilde uyum sağlanmasıdır.

Pek çok ilaç firması bu sorumluluğun yerine getirilmesi için çok sayıda Standart Çalışma Yöntemi (SCY) geliştirmiştir. Çok uluslu şirketlerde, ilaç güvenliliği ofisleri arasında uyum ve standardizasyonun sağlanması açısından tüm ülkelerde aynı prosedürler kullanılmaktadır.

Bir örnek olarak şirketimizin İlaç Güvenliliği Takibi ile ilgili organizasyonel yapısından kısaca bahsedecek olursak; global farmakovijilans aktiviteleri için görev yapan bir "İlaç Güvenliliği ve Risk Yönetimi" bölümü (Farmakovijilans Merkezi) bulunmaktadır ve bu bölümün sorumlulukları ilaç geliştirme sürecinden başlayıp onay sonrası dönemde de devam etmektedir. Global sorumluluklar merkezi olarak "İlaç Güvenliliği ve Risk Yönetimi" bölümü tarafından yürütülürken, yerel prosedürler ve yönetmeliklere uyum açısından gereken görevler her bir ülkedeki yerel organizasyonun yapısında bulunan İlaç Güvenliliği Ofisleri'nin sorumluluğundadır.

Tüm ülkeler tarafından kullanılan standart bir Advers Olay Bildirim Formu sayesinde, Farmakovi-

jilans Merkezi'nde toplanan advers olaylar önce bir kalite güvence aşamasından geçmekte, daha sonra ilgili medikal sorumlular tarafından değerlendirilip tek bir veritabanında toplanmaktadır.

Dünyanın çeşitli ülkelerinden toplanan ciddi advers olaylarla ilgili olarak ruhsatlandırma makamlarına sunulmak üzere hızlandırılmış bildirim raporları, CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*) formatında hazırlanarak tüm ülkelere günlük listeler halinde gönderilmektedir. Böylece, yerel yönetmeliklere uyum sağlanarak ilgili ülke İlaç Güvenliliği Ofisleri'nce sağlık otoritelerine hızlandırılmış bildirimler yapılmaktadır.

Ayrıca, Farmakovijilans Merkezi veritabanında toplanan bilgiler, Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporları'nın hazırlanmasında da kullanılmaktadır. Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporu, belirli bir moleküle ilgili belirli bir dönemi kapsayan, söz konusu ilaçla ilgili güvenlilik bilgilerini derleyen, değerlendiren ve analizleri içeren ve ayrıca bu ilaçla ilgili yarar/risk değerlendirmesine de yer veren çok geniş kapsamlı bir dokümandır. Ülkemizde olduğu gibi Avrupa Birliği, Amerika ve dünyanın birçok ülkesinde sağlık otoritelerine belirli dönemlerde sunulması gereken bir rapordur.

Tüm dünyadaki İlaç Güvenliliği Ofisleri'nde advers olay bildirimlerinin hem yerel yönetmeliklere hem de şirket SCY'lerinde belirtilen zamanlamalara uygun olarak yapıldığını denetlemek için bazı sistemler geliştirmiştir; bu amaçla aylık karneler kullanılmaktadır. Örneğin, bir ülkedeki İlaç Güvenliliği Ofisi tarafından bir ay süresince sunulan advers etki raporlarının sayısı, her bir vaka için bildirim sürelerine uyulup uyulmadığı, ülkeye özel bir karnede belirtilmekte ve bu karnede bir not bulunmaktadır. Eğer tüm bildirimler zamanında yapıldıysa not %100 olmaktadır; eğer gecikmiş bir bildirim varsa gecikme nedeni ilgili ülke tarafından mutlaka belirtilip kaydedilir. Bu konuda ülkelerden beklenen karne notunun, yani uyumun %100 olmasıdır. Aylık karnelerde ülke advers olay bildirim notunun %90'ın altına düşmesi halinde bu durumu düzeltmek için mutlaka bir aksiyon planının oluşturulması beklenir.

Advers Olay bildirimlerinin toplanması, Sağlık Otoriteleri ve şirket Farmakovijilans Merkezi'ne zamanında sunulması kadar, toplanan advers olay-

ların takibi ve takip raporları da çok önemlidir. Bildirimler ne kadar çok bilgi içerirse, yapılacak olan değerlendirmenin kalitesi o kadar iyi olacaktır. Eklenen yeni uygulamalarla birlikte, bildirilen advers olayların takip bilgileri için çeşitli zamanlamalar tanımlanmış olup, ülkelerde İlaç Güvenliliği Ofisleri'nin kendilerine bildirilen advers olayları bu sürelerle uyararak takip etmeleri gerekmektedir. Eğer herhangi bir nedenle bildirilen bir advers olayla ilgili daha fazla bilgi alınmıyorsa bu durum mutlaka belgelendirilmeli ve arşivlenmelidir.

İlgili tüm firma çalışanlarının İlaç Güvenliliği konusunda eğitimi de önemle takip edilen konulardan biridir. Hem ilgili yönetmelik, hem de şirket prosedürleri gereği, tıbbi tanıtım mümessilleri dahil ilgili tüm çalışanların işe başladıkları tarihten itibaren 2 ay içerisinde "Advers Olay Bildirim Sorumlulukları - İlaç Güvenliliği" ile ilgili eğitimi almaları zorunludur. Ayrıca, çalışma saatleri dışında telefonlara cevap veren santral ve güvenlik personelimiz de bu konuda eğitilmektedir. Bu eğitime göre ilgili tüm çalışanların ilaç güvenliliği takibinde bir rolü vardır ve ilgili tüm çalışanların ilaçla ilgili bir advers olaydan haberdar olduktan sonra, bildirilen olayın tedavi ya da kullanımla nedensel bir ilişkisi olup olmadığına bakılmaksızın, bu bilgiyi 24 saat içerisinde İlaç Güvenliliği Bölümü'ne bildirmesi gerekmektedir. Çalışanlar tarafından imzalanan "Advers Olay Bildirim Sorumluluğu" eğitiminin tamamlandığını belgeleyen imzalanmış dokümanlar düzenli olarak arşivlenmektedir. Farmakovijilans konusunda ülke ofislerinde yapılan iç denetimlerde başlıca incelenen konulardan biri de eğitim belgelerinin tam olmasıdır. Tüm ülkelerde, İlaç Güvenliliği Ofisleri'nin farmakovijilans konusunda hem yönetmelikler, hem de şirket prosedürlerine uyumunu gözlemek için belirli dönemlerde iç denetimler gerçekleştirilmektedir.

Farmakovijilans konusundaki rutin uygulamalara ilave olarak, son dönemde özellikle önem kazanmış yeni konulardan biri de Risk Yönetimi'dir (*Risk Management*).

Risk Yönetimi anlam olarak; "Bir ilacın klinik kullanımda olduğu tüm süre boyunca hastalar açısından kabul edilebilir bir yarar/risk dengesine sahip olması ve bunu idame ettirmesi için bu ilaca ait riskleri kapsamlı ve proaktif olarak tanımlamak, değerlendirmek, karakterize etmek ve riski azaltmak için yapılan bilimsel çalışmalardır. Bu risk gerçek ya da hipotetik olabilir".

Görüldüğü üzere bir ilaca ait farmakovijilans çalışmaları, aslında o ilacın çok erken geliştirme döneminde başlamakta ve onay sonrasında klinik kullanımda olduğu dönem de dahil olmak üzere

ilacın tüm yaşam döngüsü boyunca devam etmektedir.

Risk Yönetim Planı'nın başlıca bileşenleri şöyle sıralanmaktadır:

Farmakovijilans spesifikasyonları (risklerin, potansiyel risklerin tanımlanması):

Örneğin bir ilacın potansiyel ilaç-ilaç veya ilaç-gıda etkileşimleri, klinik araştırmalara dahil edilmeyen veya kullanımı hakkında sınırlı bilgi bulunan hasta popülasyonları).

Farmakovijilans planı (aksiyon planı):

Farmakovijilans spesifikasyonlarında tanımlanan güvenlik konuları ile ilgili alınması planlanan aksiyonlar, bilimsel çalışmalar.

Risk minimizasyonu:

Riski azaltmak için planlanan/önerilen aktiviteler, çalışmalar.

Avrupa Birliği'nin yeni yönetmeliklerine göre Risk Yönetim Planı artık ruhsat başvuru dosyasının bir parçası olmuştur ve ülkemizde de yeni Avrupa Birliği formatında (CTD; *Common Technical Document* – Ortak Teknik Doküman) yapılan ruhsat başvurularında Risk Yönetim Planları yer almaktadır.

Farmakovijilans konusunda yapılan çalışmalar günden güne gelişmekte, ilaç güvenliliğinin daha etkin bir şekilde izlenmesi için prosedürler revize edilerek yeni uygulamalar gündeme getirilmektedir. Tüm bu uygulamaların güncellenmesi, geliştirilmesi ve hayata geçirilmesinde sağlık otoriteleri, akademi ve ilaç endüstrisi, ortak bir platformda iş birliği içerisinde çalışmaktadır; çünkü farmakovijilans konusundaki etik ve yasal sorumlulukları yerine getirme görevini sağlık otoriteleri, akademisyenler, sağlık mesleği mensupları ve ilaç endüstrisi olarak hepimiz paylaşmaktayız. ■