



# Türkiye Farmakovijilans Merkezi'nin İşleyişi Sırasında Karşılaşılan Sorunlar ve Tüfam'ın Yakın Geleceğe Yönelik Planları

**Ecz. Hatice Uzun**  
TÜFAM

**B**ilindiği gibi, ilaçların advers etkilerinin izlenmesi amacı ile 1985 yılında İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) kurulmuştur. “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” ve “Beşeri Tıbbi Ürün Ruhsatı Sahipleri için Farmakovijilans Kılavuzu”nun yayımlanması ve 30 Haziran 2005'te yürürlüğe girmesini takiben merkezin adı Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) olarak değiştirilmiştir.

TÜFAM'ın çalışma alanına giren konular arasında advers etki bildirimleri, periyodik güvenlik güncelleme raporları, güvenlik uyarıları, pazarlama sonrası güvenlik çalışmalarının sonuçları yer almaktadır. Ayrıca, farmakovijilans ile ilgili olarak yapılan eğitim çalışmaları da TÜFAM'ın sorumlulukları arasına girmektedir.

Spontan advers etki bildirimleri sağlık mesleği mensuplarının doğrudan farmakovijilans irtibat noktası veya ruhsat sahibi aracılığı ile bildirim yapması ile merkezimize ulaşmaktadır. Advers etki bildirimi söz konusu olduğunda dünyada olduğu gibi ülkemizde de duplikasyonun önlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle sağlık mesleği mensuplarının doğrudan TÜFAM'a yaptığı bildirimlerde, aynı bildirim ilgili ruhsat sahibine de yapılıp yapılmadığının belirtilmesi gerekmektedir. Ruhsat sahiplerinin TÜFAM'a yaptığı bildirimlerde, raporun ilk rapor veya daha önce TÜFAM'a sunulan bir vakanın takip raporu olduğunun belirtilmesi, takip raporu ise ilk raporun bildirildiği tarih ve vaka referans numarasının eklenmesi meydana gelebilecek olası karışıklıkların önlenmesi açısından yarar sağlayacaktır.

Bir bildirim yapmak için asgari raporlanabilirlik kriterlerinin karşılanması yeterli olsa da, bu bildirim sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilmesi ve Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) gönderilebilmesi için çoğunlukla çok daha fazla bilgiye ihtiyaç

duyulmaktadır. Bu nedenle advers etki bildirimlerinde ruhsat sahibi tarafından gerekli takibin yapılması beklenmektedir. Ürün güvenliği sorumlularının, bildirimi yapan sağlık mesleği mensupları ile irtibata geçerek rapordaki eksik bilgileri tamamlamaya çalışmaları gerekmektedir. Ancak burada karşılaşılan en büyük sorunlardan biri, sağlık mesleği mensuplarının henüz farmakovijilans sisteminin Türkiye'deki işleyişi hakkında yeterli bilgiye sahip olmaması ve bu nedenle bilgi vermekten ve bildirim yapmaktan kaçınmalarıdır.

Sağlık mesleği mensubu çalıştığı hastanenin farmakovijilans irtibat noktası sorumlusu aracılığı ile de bildirim yapabilir. Yönetmeliğimiz gereği üniversite hastanelerinin, eğitim-araştırma hastanelerinin ve A-1 grubu özel hastanelerin (50 yatak ve üzeri) tümüne irtibat noktası atanmış ve bu irtibat noktalarının bir kısmı için TÜFAM tarafından çeşitli eğitimler düzenlenmiştir. Eğitimlerimize katılan irtibat noktalarının gerçekleştirdiği faaliyetler Bakanlığımız tarafından takip edilerek koordinasyon sağlanmaktadır. Bugüne kadar alınan geri bildirimler sonucunda irtibat noktalarının advers etki bildirim formunu tanıtmak ve farmakovijilans ile ilgili çeşitli sunumlar yapmak suretiyle sağlık mesleği mensuplarına ulaştığı öğrenilmiştir. TÜFAM olarak planlarımız arasında öncelikle irtibat noktalarının çalışma şekli ile ilgili olarak standart farmakovijilans çalışma yöntemlerinin oluşturulması ve henüz toplantılarımıza katılmamış olan irtibat noktalarının bu çerçevede eğitimlerinin tamamlanarak aktivasyonu ile sağlık mesleği mensuplarının lokal olarak farmakovijilans konusunda bilinçlenmesini sağlamak yer almaktadır. Bu bağlamda farmakovijilans irtibat noktalarına yönelik olan eğitim çalışmalarına tüm Türkiye çapında hızlanarak devam etmeyi hedeflemekteyiz. Avrupa İlaç Ajansı ile 22-23 Ekim 2007 tarihinde İstanbul'da yapılan "Human & Veterinary Medicinal Products Regulation-Turkey's Road to EU Membership" isimli toplantıda genel olarak dünyada tercih edilen bölgesel farmakovijilans merkezlerinden farklı bir sistem olan farmakovijilans irtibat noktalarının diğer





ülkeler için de model teşkil edebileceği hususu yetkililerce dile getirilmiştir.

Advers etkilerin bir veri tabanında toplanması ve sinyal aranması sırasında bilindiği gibi en önemli konu doğru terminolojinin kullanılmasıdır. Şu anda Avrupa Birliğinde *Eudravigilance* sisteminde kullanılan advers etki terminolojisi *MedDRA*'dır. Ülkemizde ise *WHO-ART* (Dünya Sağlık Örgütü Advers Etki Terminolojisi) kullanılmaktadır. İleriye dönük öncelikli planlarımızdan biri *WHO-ART*'dan *MedDRA* (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) terminolojisine geçmektir. Terminolojilerin önemi Avrupa İlaç Ajansı farmakovijilans yetkililerince yukarıda sözü edilen toplantıda da vurgulanmış, çeşitli ülkelerden gelen heterojen verilerin ancak doğru terminoloji kullanılarak homojenleştirilerek yorumlanabileceği konusu gündeme getirilmiştir.

Hastalıklar ve advers etkiler terminolojik olarak sınıflandırıldıktan sonra "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğini İzleme, Değerlendirme ve Danışma Komisyonu" tarafından nedensellik değerlendirmesi yapılmakta ve *VigiFlow* adlı sistemle Dünya Sağlık Örgütüne gönderilmektedir. Çalışmalarımızın daha hızlı ve verimli yürüebilmesi için öncelikli hedefimiz TÜFAM'ın teknik alt yapısının güçlendirilmesidir. Ülkemize ait bir veri tabanı olması sinyal oluşturabilirliğinin ön koşuludur ve öncelikli hedeflerimiz arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, elektronik raporlama için gerekli ağ sisteminin oluşturulması konusunda ülkemizdeki serbest eczanelerin, yönetmeliğimiz kapsamındaki hastanelerin ve hekimlerimizin sistemimize bir şifre ile dahil olabilmelerini, elektronik raporlama ile advers etki gönderebilmelerini, daha ileri aşamalarda ise hastaların da belirli ilaçlarla ilgili deneyimlerini tarafımıza bildirebilmelerini sağlamayı düşünmekteyiz. Bahsi geçen toplantıda advers etki bildirim formunun oluşturulmuş olmasının ve ulaşılabilirliğinin yeni kurulan bir farmakovijilans sistemi için yeterli olduğu, elektronik raporlama

sisteminin kurulması için acele edilmesine gerek olmadığı ifade edilmiştir.

Aşıların advers etkilerinin takibi de görev kapsamımızda olup, piyasada mevcut bulunan aşıların advers etki bildirimleri TÜFAM tarafından değerlendirilmektedir. Ancak, bilindiği gibi Genişletilmiş Bağışıklama Programı çerçevesinde uygulanan aşıların izlenmesi "Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü" tarafından yapılmaktadır. İleriye dönük planlarımızdan birisi de aşıların advers etkilerinin izlenmesi ile ilgili olarak Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ile işbirliğinin artırılmasıdır.

Advers etki bildirimleri literatür bildirimleri şeklinde de tarafımıza gönderilmektedir. Ruhsat sahiplerinin özellikle ülkemizdeki popülasyona ilişkin verileri içeren İngilizce özeti olan, hakemli ve süreli ulusal ya da uluslararası yayınları izlemeleri, yayımlanmış ilgili makalenin bir kopyasını sunmaları istenmektedir. Yönetmeliğin yayımlanmasından günümüze kadar geçen sürede 446 adet literatür bildirim yapılmıştır. Bu bildirimler incelenerek ilaçların ülkemizdeki kullanımları sırasında ortaya çıkan güvenlilikleriyle ilgili sorunlar tespit edilebilmekte ve gerekli görülen aksiyonlar gerçekleştirilmektedir.

TÜFAM'ın diğer başlıca veri kaynağı ise periyodik güvenlik güncelleme raporları (PGGR)'dır. Ocak 2006'dan Ekim 2007 tarihine kadar geçen sürede TÜFAM'a ruhsat yenileme ve rutin rapor kapsamında gelen PGGR sayısı 1325'tir. PGGR incelemelerinde, incelenen periyodun sonucunda oluşturulan Firma Çekirdek Güvenlik Bilgisi/Orijinal Kısa Ürün Bilgisi (KÜB) ile ülkemizdeki Kısa Ürün Bilgisi karşılaştırılarak ürünlerin prospektüslerinin güvenlilikle ilgili verileri tam olarak karşılayıp karşılamadığının değerlendirilmesi yapılmaktadır. Ancak ruhsatlı ürünlerin büyük bir kısmının kendi orijinal referans dökümanını yerel KÜB'üne yansıtması sonucu bu değerlendirmeyi



yaparken TÜFAM olarak büyük bir zaman kaybına uğramaktayız. Bu nedenle ruhsat sahiplerinin özellikle ruhsat geçerlilik süresi uzatılması kapsamında TÜFAM'a yapılacak başvurular esnasında ilaçlarının KÜB ve prospektüslerini güvenilirlikle ilgili verileri tam içerecek şekilde güncellenmeleri gerekmektedir. Bu konu hem hasta güvenliği açısından önem taşımakta, hem de ruhsat yenileme kapsamında zaman kaybını önlemektedir.

İlaç güvenliliği ile ilgili dünyadaki gelişmeler de TÜFAM tarafından düzenli olarak takip edilmekte ve gerekli tedbirler alınmaktadır Ocak 2005-Eylül 2007 yılları arasında 192 güvenlilik uyarısı incelenmiş olup, 146 tanesi için Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğini, İzleme, Değerlendirme ve Danışma Komisyonu tarafından karar alınmıştır. Bu kararlar arasında, ilacın güvenli kullanımının sağlanması amacıyla takip sistemlerinin kurulması, prospektüs/kısa ürün bilgisinin güvenlilik ile ilgili bölümlerine çeşitli uyarılar ilave edilmesi, hasta bilgilendirme formlarının hazırlanması, ambalaj üzerine çeşitli uyarıların konulması, Sayın Doktor Mektubu yayımlanması gibi uygulamalar yer almaktadır. Güvenlilik uyarıları takip çalışmamız sadece ruhsatlı ürünleri değil, ruhsatlandırma aşamasındaki ilaçları da kapsamaktadır.

Farmakovijilans ile ilgili dökümanlara ulaşılabilen web sitemizde konuya daha net bir bakış kazanılması açısından eğitim materyallerimize de yer vermiş bulunmaktayız. Ayrıca, bir yenilik olarak web sitemizde güvenlilik uyarılarının da yayımlanmaya başlaması ile birlikte sağlık mesleği mensuplarına ve ilaç kullanıcılarına ülkemizde yapılan aksiyonları doğrudan ulaştırarak direkt olarak yetkili otoriteden doğru ve objektif bilgiyi edinmelerini hedeflemekteyiz.

Amaçlarımız arasında; DSÖ'nün farmakovijilans ile ilgili eğitim materyallerinin Türkçe'ye tercüme edilerek kolayca ulaşılabilişliğini sağlamak, Cilt 9A farmakovijilans kılavuzunun incelenmesi ve gerekirse ülkemizdeki kılavuzun söz konusu kılavuza uyumlaştırılması, DSÖ-UMC (Uppsala Monitoring Center) ile işbirliğine devam edilmesi ve farmakovijilans ile ilgili denetimlerin yapılmaya başlanması yer almaktadır.

TÜFAM'ın bir diğer yükümlülüğü de ruhsat sahiplerinin atamakla yükümlü olduğu "ürün güvenliği sorumluları" ve üniversite hastaneleri,

eğitim araştırma hastaneleri ve A-1 grubu özel hastanelerde görevlendirilen irtibat noktaları için eğitim toplantıları düzenlemektir. Günümüze kadar İstanbul, Ankara, İzmir ve Bursa'da 11 toplantı gerçekleştirilmiştir. Yapmış olduğumuz istatistiklere göre, her yıl bize gönderilen advers etki sayılarının yapılan toplantılarla birlikte arttığını görmekteyiz. Yine bu istatistiklere dayanarak, bildirimlerin hangi sağlık mesleği mensupları tarafından hangi oranda yapıldığını takip etmekte ve uzman doktor bildirimlerinin diğer sağlık meslek mensuplarına nazaran daha fazla olduğunu görmekteyiz. Bu bağlamda, veriler bize yeni toplantılarımız için bir fikir vermekte ve bildirim oranı az olan meslek mensuplarına yönelik olan eğitim çalışmalarımızı artırmamız gerekliliğini düşündürmektedir.

Avrupa Birliği yetkililerince advers etkilerin niceliğinden çok niteliğinin önem taşıdığı vurgulandığından, sadece advers etki bildirimlerinin sayısını artırmayı değil, aynı zamanda elimizdeki verilerin kalitesinin devamlılığını sağlamayı hedeflemekteyiz. Bu amacımıza irtibat noktalarının, ürün güvenliliği sorumlularının ve sağlık mesleği mensuplarının konu ile ilgili bilinçlendirilmesi ile birlikte ulaşabileceğimizi bildiğimizden eğitim programlarına büyük önem vermekteyiz.

Sonuç olarak farmakovijilans, halk sağlığı açısından gerek ruhsat sahibi, gerek sağlık mesleği mensubu ve gerekse sağlık otoritelerinin koordinasyonu ve işbirliği çerçevesinde gerçekleştirebileceği bir sorumluluktur. Bu nedenle ürün güvenliği sorumlularından, sadece advers etki bildirimlerinin tarafımıza gönderilmesini değil, kendilerine orijin firma tarafından gönderilen Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporlarını TÜFAM'a ulaştırmadan önce incelemelerini, kendi ürünlerinin güvenliliği ile ilgili olarak dünyadaki gelişmeleri takip etmelerini, tüm bu sorumluluklarını yerine getirirken kendi ruhsat bölümleri ile işbirliği içerisinde çalışmalarını, sağlık mesleği mensuplarından ise konu ile ilgili deneyimlerini bizlerle paylaşmalarını beklemekteyiz.

#### Kaynaklar:

1. 22.03.2005 tarih ve 25763 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik
2. Beşeri Tıbbi Ürün Ruhsatı Sahipleri için Farmakovijilans Kılavuzu