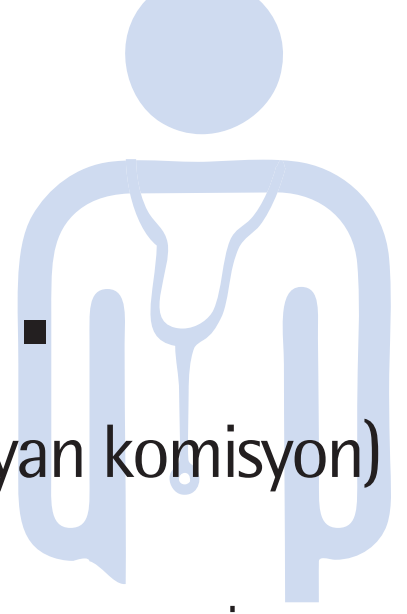


BTÜGİDDK...

(ismi kısaltılmayan komisyon)



Doç. Dr. Hakan Ergün
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AbD.

Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğini İzleme, Değerlendirme ve Danışma Komisyonu Çalışmaları

Talidomid faciası ile başlayan süreç kimi yerlerde ülke bazında, kimi yerlerde ise bölgesel bazda ilaç kullanımı ile ortaya çıkan advers etkilerin izlenmesi ve önlemlerin alınmasını zorunlu kılmıştır. Türkiye’de kronolojik olarak biraz gecikmeyle de olsa Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) ile başlayan süreç olgunlaşmış ve çerçevesi çizilmiştir.

Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğini İzleme, Değerlendirme ve Danışma Komisyonu (yazıda “komisyon” olarak anılacaktır) üyeleri, 22 Mart 2005’te yayımlanan “Beşeri Tıbbi Ürün Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik” gereği S.B. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü (IEGM) teklifi ve Sağlık Bakanı tarafından 3 yıllık süre için atamasıyla bir araya gelen 12 üyeden oluşmaktadır. Üyelerin uzmanlık alanları; Tıbbi Farmakoloji (2 kişi), Toksikoloji (1 kişi), Halk Sağlığı (1 kişi), İç Hastalıkları (1 kişi), Nöroloji (1 kişi), Tıbbi Onkoloji (1 kişi), Ruh Sağlığı ve Hastalıkları (1 kişi), Dermatoloji (1 kişi), Hematoloji (1 kişi), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları’dır (1 kişi). Komisyon çalışmalarına bir üye de “Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Bilimsel Danışmanlık Komisyonu” temsilcisi olarak katılmaktadır.

Komisyonun misyonu; Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) ulusal düzeyde bir farmakovijilans politikası, planı ve sisteminin bulunması gerektiği ile ilgili tavsiye kararının ve Avrupa Birliği uyum sürecinin gereği mevzuatı uygulamaya geçirmek üzere Türkiye’nin ulusal farmakovijilans merkezi olan İlaç Güvenliği İzleme ve Değerlendirme Şube Müdürlüğü’ne bilimsel destek ve görüş vermektir.

İlaç kullanımı ile ilgili temel soru, bir problemin olup olmadığı ile ilgilidir. Yasal çerçeve içerisinde ancak yetki sahibi kişiler, ilaçların tedaviye

dahil edilmesinden veya dağıtımından sorumludur. Yapılacak tıbbi hataların dışında, ilaç ruhsatlandırma aşamasında ilaçların ancak güvenli ve etkili olmaları koşulu ile onay verildiği de düşünüldüğünde herhangi bir sorunun olmaması gerekir. Risk/yarar oranı bilinen ilaçlar gerekli tedbir/takip prosedürleri de uygulamaya alınarak tedavi sürecine dahil edilebilir. Ancak klasik olarak bilindiği üzere ilaç ruhsatlandırma aşamasında ilaçların etkililik ve güvenlilikleri açısından elde bulunan veriler sınırlıdır. Az sayıda hasta, seçilmiş hasta, farklı yaş grupları, eşlik eden hastalıklar, kombine ilaç kullanımı, yoğun laboratuvar ve fizik inceleme gibi nedenlerle faz 4 araştırmalar bile, hayatın doğal akışındaki tabloyu yansıtmaz. İlaçların klinik araştırmalarda sadece bir endikasyon için değerlendirilmesi nedeniyle, genellikle eşlik eden başka bir rahatsızlık veya başka bir ilaç kullanımı olmayan hastalar üzerinde etkililik ve güvenlilik çalışmaları yapılır. Oysa ilaç piyasaya çıktıktan sonra klinik araştırma hastalarına hiç benzemeyen popülasyonlar tarafından da kullanılabilir. Buna en tipik örneklerden birisi pediatrik yaş grubudur. Pediatrik yaş grubunda artarak devam eden klinik ilaç araştırmaları sürdürülmekte ise de “off-label” (endikasyon dışı) kullanım yine de sıktır. Sağlık hizmetleri ve dolayısıyla farmakoterapinin en sık uygulandığı geriatrik yaş grubunda da aynı sorunlar gözlenebilmektedir. Batı dünyasında ve Türkiye’de de toplam nüfusa oranı artan ve klinik çalışmalara pek dahil edilmeyen geriatrik yaş grubunda eşlik eden diğer hastalıklar (*co-morbidity*) ve polifarmasi (çoklu ilaç kullanımı) varlığı nedeniyle daha fazla sorun yaşanmasına neden olabilmektedir. Bunlar yaş grubuna bağlı olarak ilaç etkisini ve advers etki profilini değiştirebilen faktörlerdir. Yaş faktörünün dışında

DSÖ'nün lokal farmakovijilans merkezlerini teşvik etmesinin başlıca nedenlerinden olan etnik (farmakogenetik), sosyo-kültürel, coğrafi (ör. enfeksiyon tipi ve sıklığı) gibi ilaç kullanımı ve etkisini değiştiren faktörler sayılabilir. Her ne kadar Türkiye'de bulunmasalar da kamuoyuna yönelik ilaç reklamlarının da toplumların ilaç kullanma alışkanlığını değiştiren ve sonuçta risk yaratabilen bir unsur olduğu da göz ardı edilmemelidir.

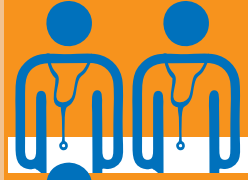
Aslında tüm faktörler ilaçların ruhsatlandırılması aşamasında risk/yarar oranının dışında göz önünde bulundurulmuş özelliklerdir. Fakat ilaç piyasaya verildikten sonra bu faktörlerin bileşkesi sonucu o toplumdaki sağlık çalışanları ve hastalar, o ürün ve ürün grubuyla ilgili kullanım alışkanlığı geliştirmektedirler. Bu saptama ışığında aynı ilacın kullanımı konusunda toplumlar arası farklılığın gelişeceği ve bu nedenle lokal düzeyde bunun izlenmesi zorunluluğu rahatlıkla görülmektedir.

Bu risklerin takibi ruhsatlandırma prosedürü sırasında düşünülerek kimi zaman resmi otoriteler Faz 4 çalışmalarını zorunlu kılarak verilerin artırılmasını isteyebilmektedir. Bunun dışında üretici firma tarafından alt gruplarda veya değişik endikasyon alanlarında yapılan çalışmaların ek sonuçları ve daha önemlisi bağımsız araştırmacılar tarafından yapılan prospektif/retrospektif çalışmalar potansiyel risklerin tespitinde önemli bir rol oynamaktadır. Komisyon çalışmalarının büyük bir bölümü bu tür verilerden gelen sorunların gündeme alınmasından oluşmaktadır. Komisyon değerlendirmeyi yaparken Türkiye'de mevcut durumu da değerlendirmeye alarak ulusal ölçekte karara varmaktadır. Mevcut durumun tespitinde komisyon üyelerinin dışında bazı özel durumlarda üretici firma veya uzmanlık dernekleri gibi özel ilgi grupları ile doğrudan görüşme veya görüş istemek suretiyle destek alınabilmektedir.

Pazardaki ilaçla ilgili en önemli farmakovijilans veri elde etme yöntemi olan spontan raporlama, ilaçların advers etki profilini ortaya koyabilmek için geliştirilmiş ve DSÖ tarafından desteklenen bir yöntemdir. Kimi zaman farmakovijilansla eş anlamlı olarak kullanılan bu sistem Türkiye'de yeni olmamakla birlikte, yeni düzenlemelerle etkinliğinin artırılması yönünde yönetmelikçe belirtilen birimler kurulmuştur. Bunlardan birincisi, de-

Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğini İzleme, Değerlendirme ve Danışma Komisyonu

Tıbbi Farmakoloji



Toksikoloji



Halk Sağlığı



İç Hastalıkları



Nöroloji



Tıbbi Onkoloji



Ruh Sağlığı ve Hastalıkları



Dermatoloji



Hematoloji



Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları



Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma
Bilimsel Danışmanlık Komisyonu
Temsilcisi



tayları diğer yazılarda verilen firma ürün güvenlik sorumluları, diğer bir kol ise hastanelerde görevlendirilen irtibat noktalarıdır. İrtibat noktalarının eğitim çalışmaları sürmekte, ve daha aktif olmaları için plan geliştirme süreci devam etmektedir.

Spontan advers etki raporlarının sıklığında artış görülmekle birlikte henüz sinyal oluşumuna neden olabilecek sayıda yeterli veri toplanamamaktadır. Ancak kısa bir süre içerisinde firma ve hastane irtibat noktalarının da advers etki raporlama alışkanlıklarının gelişmesi ile bu yönde de önemli adımlar atılacağı öngörülebilmektedir. Ancak bu aşamaya gelene kadar olan süreçte Türkiye’den yapılan bildirimlerin uluslararası veri bankasında sinyal oluşumuna katkısı, sistemin çalıştığına göstergilerindedir. Belirtilmesi gereken diğer önemli bir nokta daha nitelikli farmakovijilans sisteminin çalışabilmesi için gerekli olan ekipman ve daha önemlisi personel istihdamıdır. Örneğin Hollanda Farmakovijilans Merkezi’nin (LAREB) görev tanımları iyi yapılmıştır; oldukça kalabalık bir ekip (70 personel) ile çalışmalarını sürdürdüğü dikkate alındığında, ülkemizde farmakovijilans sisteminin daha işlevsel hale gelebilmesi için alt yapı ve istihdam eksikliğinin öncelikle giderilmesinin önemi daha iyi anlaşılacaktır.

Oluşumundan bu yana komisyon tarafından gündeme alınan konuların çok büyük bir kısmı ürün bilgisinde gerekli uyarıların eklenmesi şeklinde kararlar sonuçlanmıştır. Ancak bunun dışında özel alanlarda kullanılan ve halk sağlığı veya hasta için risk yaratabilecek bazı ürünler için özel formlar geliştirilmiş ve uygulamaya alınmıştır. Önümüzdeki dönemde daha da artacağı düşünülen bu formlar her ne kadar hekim ve hastanın iş yükünü artıracakmış gibi görünse de tedaviye başlamadan önce bir son değerlendirme olarak olumlu yönüyle de ele alınabilir. Bu formların diğer bir avantajı sağlıklı tıbbi kayıt olarak dönemsel ek değerlendirmeyi mümkün kılabilmesi olarak görülebilir.

Komisyonca tartışılan ve öneri olarak alınan kararların sağlık çalışanlarına bildirilmesi mevcut koşullarda ancak dolaylı olarak ürün bilgilerinin güncellenmesi ile olabilmektedir. Mevcut düzenleme içerisinde prospektüs, ilaç ile ilgili olarak sağlık çalışanlarının ve hastaların yararlanabileceği en önemli kaynak olarak görünmektedir. Oysa ürün güvenliliği ile ilgili olarak kısıtlama veya ek önlem ihtiyacı olması halinde bu şekilde bilginin aktarılması uzun bir süreyi alabilmektedir. Bu nedenle gerek Şube Müdürlüğü, gerekse komisyon üyelerinin daha hızlı ve etkili bir iletişim aracının kullanılması yönünde çalışmaları sürmektedir. Önümüzdeki dönemlerde prospektüs yerine hasta kullanım kılavuzlarının uygulamaya alınması ve sağlık çalışanlarının onaylı ürün bilgilerine ulaşımı ile ilgili düzenlemelerin hayata geçmesi daha hızlı bir iletişim sisteminin kurulabileceği umudunu vermektedir.

Ürün bilgisinde yapılacak değişiklikler ile ilgili alınan kararların hayata geçmesinde bazı kararlar için üretici firmalar ile sorunlar yaşanabilmektedir. Bu sorunların içerisinde en fazla göze çarpan; çok uluslu firmaların ürünleriyle ilgili olarak uluslararası ürün bilgisi standardını korumak istemeleri gelmektedir. Aynı ürün için ülkelere göre farklılık gösteren ürün güvenlilik bilgilerinin bulunması ilk anda her ne kadar akılcı görünmese de, farmakovijilans için ayrılan bu sayının hemen tüm yazılarının da değiştiği gibi, olayın hem uluslararası hem de lokal boyutu olduğunu hatırlatmakta yarar bulunmaktadır. Bu nedenle ilaç kullanımı ile ilgili temel bilgi kaynağı olan prospektüslerin bazı özel durumlarda uluslararası birlik sağlanmadan da değiştirilebileceği son derece anlaşılır bulunacaktır. Kaldı ki kimi zaman bu tür yaklaşımların daha sonra diğer sağlık otoritelerince de kabul bularak hayata geçtiği de yaşanan gerçeklerdendir.

Komisyon çalışmaları içerisinde sayılabilecek diğer bir konu güncel tartışma konusu olan ve kamuoyunda spekülasyonlara neden olan ilaç ile ilgili sorunlardır. Komisyon daha önce bahsi geçtiği üzere çok sık olmasa da bu konular ile ilgili olarak rutin toplantılarının dışında da bir araya gelerek kamuoyunu aydınlatmaya yönelik raporlar hazırlamaktadır. Her ne kadar bu spekülasyonların ilk ortaya çıktığı dönemdeki kadar basılı veya sözlü medya tarafından aynı yoğunlukta ele alınmasa da, bu konuda yapılan değerlendirmeler mümkün olan en hızlı yolla yayınlanmaktadır.

Rutin komisyon çalışmaları içerisinde yer almasa da vurgulanması gereken diğer önemli nokta farmakovijilans eğitimidir. Şube Müdürlüğü’nün bu yöndeki çalışmaları önceki sayfalarda ayrıntılı olarak verilmiştir. Bu eğitim çalışmaları ağırlıklı olarak sistem içerisinde çok önemli rol alan kesimlere yöneliktir. Benzer eğitimler, Eczacılık ve tıp fakültelerinde mezuniyet öncesi “Akılcı İlaç Kullanımı” eğitimi programlarına eklenerek “farmakovijilans” kavramı ve “Türkiye’deki farmakovijilans sistemi”ni içerecek şekilde bu öğrencilere verilirse ileride bu sistemin işleyişi daha da kolaylaşacaktır. Öğrencilerin mezun olduklarında kamu veya özel sektörde birer sağlık mensubu olarak çalışırken sistemin beslenmesinde çok önemli rol alacaklarının bilincine varması, bu sistemin daha verimli işlenmesini sağlayacağı gibi, aynı zamanda bu kişilerin hastalarının daha güvenli farmakoterapi hizmeti almalarını mümkün kılacaktır.

TÜFAM'ın Çarkları

1985 yılında Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, Kalite Kontrol Daire Başkanlığı bünyesinde kurulan Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER), 1987 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) İlaç İzleme İş Birliği Merkezi'ne 27. üye olarak kabul edilmiştir. TADMER 2004 yılına kadar olan süreç içinde, ilaçların güvenliliği ile ilgili gelişmeleri takip etmiş, bu gelişmelerin hayata geçirilmesi için gerekli girişimlerde bulunmuş, advers etki bildirimlerini toplayarak Dünya Sağlık Örgütü İlaç İzleme İş Birliği Merkezi'ne göndermeye devam etmiştir.

Ancak, çalışmaların daha işlevsel hale getirilebilmesi için 24 Kasım 2004'te "İlaç Güvenliği İzleme, Değerlendirme Şube Müdürlüğü" kurulmuştur. Şube Müdürlüğü'nün kurulmasını takiben, yapılan çalışmalar ivme kazanmış, "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" ve "Beşeri Tıbbi Ürün Ruhsatı Sahipleri için Farmakovijilans Kılavuzu" yayımlanarak 30 Haziran 2005'te yürürlüğe girmiştir. Yönetmelikle birlikte merkezin adı Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) olarak değiştirilmiştir.

İlaç güvenliliği ile ilgili tüm konular TÜFAM'da değerlendirilmektedir. Bu amaçla TÜFAM'a veri akışı çeşitli kaynaklardan sağlanmaktadır.

Advers etki bildirimleri TÜFAM'ın başlıca veri kaynaklarından biridir. Advers etki bildirimleri, spontan bildirimler ya da literatür bildirimleri şeklinde olabilmektedir. Spontan advers etki bildirimleri sağlık mesleği mensubunun doğrudan ya da firma aracılığı ile bildirim yapması ile merkezimize ulaşmaktadır. Sağlık mesleği mensubu doğrudan bildirimlerinde çalıştığı hastanenin irtibat noktası sorumlusu aracılığı ile de bildirim yapılabilir. TÜFAM'a ulaşan advers etkiler öncelikle mer-

Uzm. Ecz. Emel Aykaç
T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü,
Türkiye Farmakovijilans Merkezi



kezimiz tarafından değerlendirilmektedir. Sağlık mesleği mensubunun doğrudan TÜFAM'a yaptığı bildirimlerde yazı, e-posta ya da telefon aracılığı ile geri bildirim yapılmakta ve sağlık mesleği mensubuna teşekkür edilmektedir. Bunun dışında bildirimde saptanan eksiklikler mevcutsa, ya da vakanın aydınlatılması için daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç varsa, bunlar bildirimde bulunan sağlık mesleği mensubu ya da firma ile irtibata geçilerek tamamlanmaya çalışılmaktadır. Advers etki(ler) WHO-ART (Dünya Sağlık Örgütü Advers Etki Terminolojisi)'a göre sınıflandırmakta, hastalıklar ise ICD-10'a (Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması) göre kodlanmaktadır. Daha sonra vaka bir bütün olarak değerlendirilmektedir. Bu aşamada advers

Önemli internet sitelerinin adresleri

FDA (www.fda.gov)
 EMEA (www.emea.eu.int)
 MHRA (www.mhra.gov.uk)
 AFSSAPS (<http://agmed.sante.gouv.fr>)
 HEALTH CANADA (<http://hc-sc.gc.ca>)
 TGA-Therapeutic Goods Administration (www.tga.gov.au)
 LAREB (www.lareb.nl)

etki olarak değerlendirilmeyen bildirimler DSÖ'ye gönderilmekte; "excel" formatında ayrı bir veritabanına kaydedilerek saklanmaktadır. Zamansal ilişki, advers etkinin tipi ve doğası, ilacın farmakolojik özellikleri, hastanın özellikleri ve ilgili tıbbi öyküsü, eş zamanlı hastalıkları, birlikte kullanılan ilaçlar, laboratuvar bulguları, sataşmayı kaldırma (*dechallenge*) veya dozun azaltılması, tekrar sataşma (*rechallenge*) veya dozun artırılması, ilaç etkileşimleri ve bildirim kalitesi, vakanın değerlendirilmesinde dikkate alınan önemli parametrelerdir. Daha önce aynı advers etkinin meydana gelip gelmediği Micromedex ve PDR gibi kaynaklar kullanılarak araştırılmaktadır. Gerektiğinde *Vigisearch* ile 3.5 milyonu aşan vaka raporunun yer aldığı DSÖ'nün veritabanı da taranabilmektedir. Ayrıca, ilacın ana dosyasından Türkiye'deki prospektüs bilgilerine ulaşarak advers etkinin prospektüste yer alıp almadığı kontrol edilmektedir. Oluşan etki, ciddi olmayan bir advers etkiyse, yukarıdaki parametreler dikkate alınarak TÜFAM tarafından nedensellik değerlendirmesi yapıldıktan sonra "*Vigibase Online*" adlı sistemle DSÖ'ye gönderilmektedir. Ciddi advers etkiler ise "Beşeri Tıbbi Ürün Güvenliğini İzleme, Değerlendirme ve Danışma Komisyonu"ndaki ilgili üyenin değerlendirmesine sunulmaktadır. Advers etkinin değerlendirilmesinde DSÖ-Uluslararası İlaç İzleme İş Birliği Merkezi'nin nedensellik kategorileri kullanılmaktadır. Bunlar; kesin (*certain*), olası/olabilir (*probable/likely*), mümkün (*possible*), olasılık-dışı (*unlikely*), koşullu/sınıflanmamış (*conditional/unclassified*), değerlendirilemez/sınıflandırılmaz (*unassessable/unclassifiable*) olarak derecelendiril-

mektedir. Ciddi advers etkiler de bu değerlendirmelerden sonra "*Vigibase Online*" ile DSÖ'ye gönderilmektedir. "*Vigibase Online*" advers etkilerin E2B formatında elektronik olarak iletimini sağlayan internet tabanlı yazılımdır. Bu sistem; advers etkilerin DSÖ'ye anında iletiminin sağlanması yanında TÜFAM'a gelen advers etkilerin veritabanında saklanması da sağlamaktadır. Ayrıca bu sistemde Türkiye'nin veritabanında ve dünyadan yapılan tüm bildirimlerin yer aldığı veritabanında ilaç ve advers etki bazında tarama yapılabilmektedir.

TÜFAM, sağlık mesleği mensubu tarafından kendisine yapılan ciddi advers etki bildirimlerini ilgili ruhsat/izin sahibine 15 gün içinde bildirmektedir.

Literatür bildirimleri ise Excel formatında hazırlanmış bir veritabanına kaydedildikten sonra, aynı etkin maddeye ait bildirimler belli bir sayıya ulaştığında komisyonun ilgili üyesi tarafından topluca değerlendirilmektedir. Değerlendirme sonucu gerekiyorsa tedbirlerin alınması sağlanmaktadır.

TÜFAM'ın diğer başlıca veri kaynağı ise Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporları (PGGR)'dir. Bu raporlar ruhsatlandırılmış/izin verilmiş olan bir beşeri tıbbi ürün ile ilgili güncel güvenilirlik bilgilerini ve ürünün yarar ve risklerine dair bilimsel değerlendirme raporunu içermektedir. İçeriği kılavuzda düzenlenen bu raporların yönetmelikte belirtilen aralıklarla ruhsat/izin sahibi tarafından Bakanlığa sunulması gerekmektedir.

İlaç güvenliliği ile ilgili dünyadaki gelişmeler de TÜFAM tarafından düzenli olarak takip edilmektedir. Bu amaçla FDA (*Food and Drug Administration*) ve EMEA'nın (*European Medicines Agency*) resmi internet sitelerinin yanında İngiltere, Avustralya, Kanada ve Fransa Sağlık Bakanlıkları'nın ve Hollanda Farmakovijilans Merkezi'nin (LAREB) resmi internet siteleri düzenli olarak taranmaktadır. Bunların dışında DSÖ çatısında 79 ülkeyi kapsayan internet haberleşme ağı ile de diğer ülkelerdeki gelişmelerden anında haberdar olunabilmekte ve karşılıklı bilgi alışverişi sağlanabilmektedir.

Yukarıda belirtilen kaynaklar doğrultusunda elde edilen güvenilirlik bilgileri ışığında ilgili ilaçların Türkiye'de ruhsat durumu, prospektüs bilgileri araştırılıp, bu bilgiler doğrultusunda "Beşeri Tıbbi Ürün Güvenliğini İzleme, Değerlendirme ve Danışma Komisyonu"nda değerlendirilecek konular için bir gündem hazırlanmaktadır. Bu gündem, Komisyon üyelerine önceden e-posta ile gönderilmektedir. Normalde 15 günde bir, acil durumlarda ise daha sık olmak üzere toplanan komisyon, görüşünü TÜFAM'a bildirir. Komisyondan çıkan görüşler doğrultusunda ilacın prospektüs bilgilerinde

güvenlilik ile ilgili bir değişiklik varsa, bu doğrudan firmaya bildirilmekte ve gerekli işlemler yürütülmektedir. Ayrıca, gerektiğinde ilacın güvenli kullanımının sağlanması amacıyla takip sistemlerinin kurulması, hasta bilgilendirme formlarının hazırlanması, ambalaj üzerine çeşitli uyarıların konulması gibi işlemler de yapılmaktadır. Anti TNF-alfa ilaçlar için uygulamaya konan “ilaç güvenlik izlem formu” örnek olarak verilebilir.

Komisyondun görüşü ilacın piyasadan çekilmesini, ilacın endikasyonunun kısıtlanmasını, ruhsat iptalini ya da askıya alınmasını gerektiriyorsa, konu “Ruhsatlandırma Daire Başkanlığı”na iletilir. Ruhsat aşamasındaki ilaçlar için de aynı yol izlenmektedir.

TÜFAM alınan önemli kararlar için irtibat içerisinde olduğu ilgili uluslararası kuruluşlarla bilgi paylaşımını gerçekleştirir.

Ruhsat sahiplerinin atamakla yükümlü olduğu “ürün güvenliliği sorumluları” ve üniversite hastaneleri, eğitim araştırma hastaneleri ve A-1 grubu özel hastanelerde görevlendirilen irtibat noktaları için eğitim toplantıları düzenlemek, TÜFAM’ın bir diğer yükümlülüğüdür. Bu amaçla yönetmeliğin ve kılavuzun yürürlüğe girişinden bu yana, ikisi sadece irtibat noktalarına yönelik olmak üzere 6 adet eğitim toplantısı düzenlenmiştir.

Eğitim Faaliyetlerimiz

İlk toplantımız 8 Temmuz 2005 tarihinde İstanbul’da Çek Cumhuriyeti’nden Dr. Jan Petracek ve DSÖ-Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezi’nden Sten Olsson’un da katılımıyla gerçekleştirilmiştir. “Ruhsat Sahibinin Sorumlulukları” konulu bu toplantıya DSÖ-Uluslararası İlaç İzleme İş Birliği Merkezi tarafından yayınlanan ve 79 üye ülkeye ulaşan “Uppsala Reports” dergisinin Kasım 2005 sayısında yer verilmiş ve Türkiye’deki farmakovijilans düzenlemelerinden söz edilmiştir.

“Ulusal Rapor Pratiği” konulu ikinci toplantımız 22-23 Eylül 2005 tarihinde yine İstanbul’da ve CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) Genel Sekreteri Prof. Dr. Indanpaan Heikkila’nın da katılımıyla gerçekleştirilmiştir.

“İrtibat Noktaları İçin Farmakovijilans Eğitim Programı” konulu toplantı 9 Aralık 2005’te Yeditepe Üniversitesi iş birliği ile İstanbul’da düzenlenmiştir.

İlk iki toplantının konularını kapsayan “Farmakovijilans Eğitim Programı I-II” 16-17 Şubat 2006 tarihinde Ankara’da, farmakovijilans irtibat noktaları ve ilaç güvenliliği sorumlularının birlikte katılımı ile yapılmıştır.

İzmir ve çevre illerdeki irtibat noktalarına yönelik olarak düzenlenen bir diğer eğitim programı 16 Mayıs 2006’da Çeşme’de düzenlenmiştir.

Son olarak “Farmakovijilans Eğitim Programı I-II” 25-26 Mayıs 2006 tarihinde İstanbul’da farmakovijilans irtibat noktaları ve ilaç güvenliliği sorumlularının birlikte katılımı ile gerçekleştirilmiştir.

Kuruluşunun üzerinden henüz çok kısa bir süre geçmiş olmasına rağmen, TÜFAM, akademi, bürokrasi ve ilaç endüstrisinin yüksek motivasyonu ile oluşan ivme sayesinde, Türkiye’de ilaç güvenliliği ile ilgili konularda hedeflenenin üzerinde performans sergilemiştir ve bu faaliyetleri her geçen gün artarak devam edecektir.

Farmakovijilansın Dünyadaki Tarihçesi

- **M.Ö. 4000 Sümerlerin afyonun öforik etkisini fark etmeleri**
- **1600 Ergo alkaloidlerinin advers etkilerinin tanımlanması ve bazı Avrupa ülkelerinde kullanımlarının yasaklanması**
- **1937 Dietilenglikol içeren sülfonamid eliksirinin bir hafta içinde 353 hastada kullanımı sonucu 34’ü çocuk olmak üzere 105 kişinin ölümü**
- **1938 Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası (ABD) (İlk Yasal Düzenleme)**
- **1961 Talidomide bağlı olarak birçok fokomele vakasının rapor edilmesi**
- **1962 ABD’de Kefauver-Harris tadilleri (ruhsatlı ilaçların etkililiklerinin yanı sıra güvenliliklerinin de kanıtlanması gerektiği ile ilgili bir düzenleme)**
- **1962 İngiltere, İlaç Yasası**
- **1967 DSÖ’nün 20.51 numaralı önergesi**
- **1968 DSÖ’nün pilot projesinin ABD’de başlaması**
- **1971 Projenin Cenevre’de kurulan İlaç İzleme Merkezi’ne dönüşmesi**
- **1973 Fransa’da farmakovijilans sisteminin kurulması**
- **1975 Markalı Beşeri Tıbbi Ürünler için Avrupa Komitesi (CPMP)’nin kurulması**
- **1978 DSÖ’nün advers etki izleme sisteminin İsveç-Uppsala’ya taşınması**
- **1988 Avrupa Hızlı Alarm Sistemi (RAS)**
- **1995 Avrupa İlaç Ajansı (EMA)**
- **1993 Avrupa Farmakovijilans Derneği (ESOP)**
- **2000 Uluslararası Farmakovijilans Derneği (ISOP)**

Endüstriden Bir Örnek

İlaç sektörünün, ürünlerinin güvenliliğiyle ilgili rolü, bu ürünlerin geliştirilme aşamasında başlar ve bu ürünlerin hastaların kullanımına sunulduğu ruhsatlandırma sonrası süreçte sürekli olarak devam eder. Ürünlerin yarar-risk profilinin optimizasyonu, sağlık otoriteleri ve sağlık çalışanları ile iş birliği içinde çalışılarak sağlanır.

Sektör, farmakovijilans sistemi içindeki sorumluluğunu lokal ve global yasal düzenlemelerce belirlenmiş kurallara göre çalışarak ve ürünlerinin güvenliliğini izlemek için bir farmakovijilans sistemi oluşturarak, ürünleriyle ilgili riskleri izleyip değerlendirerek, sağlık otoriteleri ile iletişim halinde ürünlerinin risk yönetimine katkıda bulunarak yerine getirir.

İlaç Sektöründe Farmakovijilans Aktivitelerinin Yeri Nedir?

Ürünlerin yarar-risk profillerinin belirlenmesi, yönetimi ve risk minimizasyonunun sağlanabilmesi için farmakovijilans aktiviteleri, medikal açıdan kalifiye olan kişiler tarafından yönetilir. Bu kişilerin üst düzey yönetim kademesine bağlı çalışma-

ları, kararlarında bağımsız olmaları ve yeterli kaynaklara sahip olmaları açısından avantaj yaratan bir durumdur.

Oluşturulan kalite kontrol sistemi ürünlere ait advers etki bildirimlerinin toplanması, değerlendirilmesi, izlenmesi ve dokümantasyonunu garanti altına almalıdır. Bu amaçla sistem oluşturulurken bilgi akışının sürekli olması (çalışma saatleri dışında dahi) gerekmektedir. İyi oluşturulmuş ve amaca uygun düzenlenmiş bir IT (*Information Technologies* - Bilgi Teknolojileri) sisteminin varlığı bilginin kayıt altına alınması, bildirim zamanlamalarının izlenebilmesi ve dokümantasyonu için oldukça önemli bir gerekliliktir. Bunun yanı sıra, farmakovijilans ekibinin firma içinde hem lokal hem de global organizasyonda klinik araştırma, ruhsatlandırma ve pazarlama departmanlarıyla sürekli etkileşim halinde olması gerekir.

Güncel Durumdan Bir Örnek: Spontan Bir Bildirim Gelmesi Sonrasında Yaşananlar

Hekimlerin çoğunlukla tıbbi tanıtım sorumluları aracılığı ile bizlere ilettiği bildirimler, elimize ulaşır ulaşmaz, minimum bilgiyi içerip içermediği açısından bir kalite kontrolünden geçer. Eksik bilgiler için, raporlayan kişiyle derhal temasa geçilir, yeterli bilgiyle iletilmiş olanlar global farmakovijilans merkezine gönderilmek üzere İngilizce'ye çevrilerek yeni bir forma aktarılır ve gönderilir. "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" gereğince bu bildirimlerden "Şüpheli Ciddi Advers Etki" tanımı ile uyumlu olanlar "Advers Etki Bildirim Formu"na kaydedilerek TÜFAM'a iletilir. Daha sonraki aşamada advers etkinin takibi için gerekli bilgilerin planı yapılır ve bildiren kişiyle temasa geçilir. Takip bilgilerinin alınabilmesi durumunda yine aynı yollar izlenerek global farmakovijilans merkezi ve TÜFAM'a iletilir, alınamaması durumunda ise nedenleriyle birlikte dokümanite edilir.

Lokal sistemler kurulurken öncelikle ulusal yasal düzenlemelerin anlaşılması ve bunların global farmakovijilans aktiviteleri ile uyumlandırılması gerekir. Diğer bir deyişle, sektör içinde özellikle çok uluslu firmalarda farmakovijilans sisteminin oluşturulması ve yürütülmesi için gerekli lokal kalite kontrol prosedürleri oluşturulurken, lokal ve global yükümlülükler bir arada göz önünde bulundurulmalıdır.

Risklerin Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi

Ürünlerin yaşam döngüsü içinde çok sayıda kullanıcıya ulaştığı ve eşlik eden faktörlerin (polifarmasi, komorbidite vs. gibi) ortaya çıktığı pazarlama sonrası dönemde risk değerlendirmesi için gözlem çalışmalarına ait güvenilirlik verileri önem taşır. Bunun yanı sıra spontan advers etki bildirimleri ve bunların izlemi, hekimlerin nedensellik değerlendirmeleri, bu bildirimlerin gruplandırılması (*clusters*), orantılı raporlama oranları (PRR - *Proportional Reporting Ratio*) ve daha hassas yöntemler sinyal oluşumunun izlemi için kullanılmaktadır.

Çok uluslu firmalar aktivitelerini sürdürdükleri her ülkede lokal düzenlemelerle uyumu sağlamak, aynı zamanda da global kalite güvence sisteminin parçası olacak şekilde bir farmakovijilans ekibi oluşturmak zorundadırlar. Bu şekilde sistemin standart çalışma yöntemleriyle lokal ölçekte yürütülmesini ve lokal verilerin global veritabanlarına girmesini güvence altına alırlar. Bu sayede dünya çapındaki farmakovijilans aktiviteleri harmonize edilir ve ülke gerekliliklerine göre adapte edilir.

Global veritabanlarına tüm ülkeler ve kaynaklardan (spontan bildirimler, klinik çalışma sonuçları, literatürler gibi) aktarılan veriler belli aralıklarla değerlendirilerek ürünlere ait "Periyodik Güvenlilik

Sektör içinde özellikle çok uluslu firmalarda farmakovijilans sisteminin oluşturulması ve yürütülmesi için gerekli lokal kalite kontrol prosedürleri oluşturulurken, lokal ve global yükümlülükler bir arada göz önünde bulundurulmalıdır.



Güncelleme Raporları” hazırlanır. Bu raporlar, ürünlerin yaşıyla değişen ve yönetmeliklerle belirlenmiş olan aralıklarla sağlık otoritelerinin değerlendirmesine sunulur. Prospektüs bilgileri bu raporlarda yer alan risk/yarar dengesi ışığında güncellenir. Ürünlerin klinik araştırmaları da güvenilirlik değerlendirilmesi sonuçlarına göre yönlendirilir.

Bu firmalarda global düzeyde standardize edilmiş eğitim programları lokal gerekliliklere göre revize edilerek tüm firma çalışanlarının standart eğitimi almış olması garanti altına alınır.

Ayrıca, ülkemizde yeni yerleşmekte olan farmakovijilans ağı içinde ulusal ve çok uluslu şirketlerin iş

birliği halinde çalışması, sektörün bu ağına işleyişine olan katkılarını arttıracaktır.

Özetlemek gerekirse, günümüzde farmakovijilans aktiviteleri ilaç sektörünün işleyişinde, ürünlerin hem onay öncesi hem de sonrasında en önemli fonksiyonlarından birini oluşturmaktadır. Tüm bu aktiviteler medikal olarak eğitilmiş ve nitelikli kişiler tarafından düzenlemelerle uyum içinde yürütülerek hastaların güvenliği ve aynı zamanda yeni ilaçların güvenli bir şekilde geliştirilebilmesi garanti altına alınmaktadır.

Sağlık Çalışanları

Sağlık Otoritesi

İlaç

Endüstrisi Hastalar