

İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu

Modül VII – Sinyal Yönetimi

İçindekiler	
Kısaltmalar	1

BÖLÜM I

Giriş

1.1. Giriş	2
1.1.1. Terminoloji	2

BÖLÜM II

Yapılar ve süreçler

2.1. Veri ve bilgi kaynakları	3
2.2. Sinyal tespiti.....	4
2.3. Sinyali destekleyen kanıtların değerlendirilmesi	4
2.4. Sinyal önceliklendirilmesi.....	6
2.5. Kalite gereklilikleri	6

BÖLÜM III

Sinyal Analiz Yöntemleri

3.1. Sinyal tespitinde kullanılan yöntemler

3.1.1. Geleneksel yöntemler	7
3.1.1.1. Vaka ve vaka serileri incelenmesi	7
3.1.1.2. Daha büyük veri setlerinin basit analizi	8
3.1.2. Daha kompleks kantitatif yöntemler.....	9
3.1.2.1. Orantısızlık analizleri	9
3.1.2.1.1. Orantılı raporlama oranı (ORO)	9
3.1.2.1.1.1. ORO'nun %95 güven aralığı.....	10
3.1.2.1.1.2. ORS'lerin yorumu	11
3.1.2.1.1.3. EudraVigilance veri tabanında ORS'leri tanımlayan eşik değerleri.....	12
3.1.2.1.1.4. Alt grup analizleri ve tabakalandırma	12
3.1.2.1.1.5. Validasyon	12
3.1.2.1.2. Bilgi ögesi.....	13
3.1.3. İstatistiksel yöntemlerin klasik yöntemlerle entegrasyonu	14
3.1.3.1. ORS'lerin sistematik olarak değerlendirilmesi	14
3.1.3.2. Aşılar ve çocuklarda kullanılan ilaçlarda kantitatif yöntemlerin kullanılmasında özel durumlar	15

BÖLÜM IV

Görev ve sorumluluklar

4.1. Sinyal yönetimi açısından ruhsat sahibinin görev ve sorumlulukları	15
---	----

EKLER

Ek 1 Sinyal validasyon ve değerlendirme kontrol listesi	18
Ek 2 Belirlenmiş tıbbî olaylar listesi	20
Yararlanılan kaynaklar	22

Kısaltmalar:

AEA: Avrupa Ekonomik Alanı

BGYSS: Bayes'çi Güven Yayan Sinirsel Şebeke (Bayesian Confidence Propagating Neural Network; BCPNN)

BTO: Belirlenmiş Tıbbî Olay (Designated Medical Event; DME)

BOGR: Bireysel Olgu Güvenlik Raporu

BÖ: Bilgi Ögesi (Information Component: IC)

HTO: Hedeflenmiş Tıbbî Olay (Targeted Medical Event; TME)

KÜB: Kısa Ürün Bilgisi

KT: Kullanma Talimatı

MedDRA: ICH (the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; Uluslararası Uyum Konferansı) tarafından ilaçlarla ilgili olarak uluslararası alanda bilgi değişimi için geliştirilen standardize tıbbî terminoloji

MedDRA MSSO: MedDRA Bakım ve Destek Hizmetleri Organizasyonu (MedDRA Maintenance and Support Services Organization)

ORS: Orantısız Raporlama Sinyali (Signals of Disproportionate Reporting; SDR)

ORO: Orantılı Raporlama Oranı (Proportional Reporting ratio; PRR)

ÖTO: Önemli Tıbbî Olay (Important Medical Events; IME)

PT: Tercih edilen terim (Preferred Term)

PYRDR: Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu

RYP: Risk Yönetim Planı

BÖLÜM I

Giriş

1.1. Giriş

Bu Modülün amacı; sinyal yönetiminin içerdiği yapı ve süreçlere ilişkin genel tavsiyelerde bulunmaktır. Bu doğrultuda, spontan raporlama sistemlerinden elde edilen verilerin izlenmesinden ortaya çıkan sinyaller sinyal yönetim sürecinin başlangıç noktası olarak kabul edilecektir. Aynı ilkeler diğer kaynaklardan edinilen veriler için de geçerli olacaktır.

Sinyal yönetim sürecini daha iyi anlayabilmek için aşağıda yer alan üç temel unsuru göz önünde bulundurmak gerekir:

1. Sinyal tespitinin başlangıç noktası belirli bir miktar belirsizliğin olması ve her zaman mantıklı bir yargıya gereksinim duyulmasıdır. Sinyal olasılığı, eldeki verinin yeterliliği ve gücüne bağlı olarak farklı seviyelerde olabilir. Kanıt farklı kaynaklarda bulunabilir, farklı güçlerde olabilir, zamanla birikip toplanabilir.
2. Sinyal bir hipotezdir. Tüm vakalarda kesin bir nedensellik ilişkisi olduğunu göstermez. Örn; Avrupa İlaç Ajansı (EMA)'nda 2015 yılında 2372 olası sinyal değerlendirilmiş, bunlardan sadece 61 tanesi doğrulanmıştır.
3. Sinyallerin tümü risk teşkil etmezler ve gerekli incelemeler yapıldıktan sonra sinyallerin tümü için ilâve düzenleyici resmi eylem (örn; Kısa Ürün Bilgisi (KÜB)'nin güncellenmesi) yapılmasına gerek olmayabilir.

Bu Modülde ayrıca, sinyal analizinde kullanılan yöntemler de ruhsat sahipleri için yol gösterici olması bakımından genel hatlarıyla anlatılacaktır.

1.1.1. Terminoloji

Sinyal

Gözlemler ve deneyler de dahil olmak üzere bir veya birden fazla kaynaktan alınan, bir müdahale ile bir veya birden fazla olay arasında olumlu ya da olumsuz olası yeni bir nedensellik ilişkisi bulunduğunu ya da bilinen bir nedensellik ilişkisinin yeni bir boyut kazandığını düşündüren ve doğrulayıcı işlem gerektiren bilgilerdir [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 4(1)s].

Bilinen bir nedensellik ilişkisinin yeni bir boyut kazandığını gösteren durumlar advers olayın sıklığı, süresi, şiddeti veya sonucundaki değişiklikleri içerir.

Genellikle sinyal, kombinasyon ürünleri de dahil olmak üzere aynı etkin maddeyi içeren tüm ilaçlar için geçerlidir. Belirli sinyaller özellikle sadece bir ilaç için geçerli olurken, bazıları belirli bir endikasyon, yitilik, farmasötik form veya verilmiş yolu için geçerli olabilir. Bazı sinyaller ise aynı sınıftan tüm ilaçlar için geçerli olabilirler.

Sinyal yönetme süreci

Bireysel olgu güvenlilik raporlarına (BOGR), aktif gözetim sistemlerinden veya çalışmalardan elde edilen toplu verilere, literatür bilgisine ve diğer veri kaynaklarına dayanılarak etkin madde veya ilaçla ilişkili yeni riskler olup olmadığını veya bilinen risklerin değişip değişmediğini belirlemek ve aynı zamanda söz konusu riskler için tavsiyelerde bulunmak, karar almak, iletişimde bulunmak ve izlemek için yapılan bir dizi faaliyettir.

Sinyal yönetme süreci sinyalin tespit edilmesinden eylem önerilerine kadar aşağıda yer alan tüm aşamaları içermektedir:

- Sinyalin tespiti
- Sinyalin validasyonu
- Sinyalin teyit edilmesi
- Sinyal analizi ve önceliklendirilmesi

- Sinyalin değerlendirilmesi
- Eylem önerileri

Sinyal tespiti

Herhangi bir kaynaktan alınan verileri kullanarak sinyallerin aranması ve/veya tespit edilmesi eylemi.

Sinyal validasyonu (doğrulaması)

Eldeki mevcut belgelerin, yeni olası bir nedensellik ilişkisi ya da bilinen bir ilişkinin yeni bir boyutu bulunduğunu gösteren yeterli kanıtları içerdiğini ve bu itibarla sinyalin daha detaylı araştırılmasını haklı kıldığını doğrulamak amacıyla, saptanan bir sinyali destekleyen verilerin değerlendirildiği süreçtir.

Bu süreçte kanıtın gücü, klinik önemi ve daha önceden bu ilişkiden haberdar olup olunmadığı dikkate alınmalıdır (bkz. 2.3.).

Sinyalin onaylanması

Valide edilen sinyalin idari otorite tarafından incelenip tartışılması anlamına gelmektedir. Avrupa Ekonomik alanında (AEA) bu işlem, EMA tarafından yapılmaktadır.

Yeni ortaya çıkan güvenlilik sorunu

Ruhsat sahibinin, ruhsatına sahip olduğu ilaçlarıyla ilgili olarak; ilacın yarar/risk dengesi ve/veya halk sağlığı üzerinde olası major etkisi nedeniyle acil idari tedbir alınmasını ve sağlık mesleği mensupları ve hastalarla iletişim kurulmasını gerektirdiğini düşündüğü ve idari otoritenin dikkatine ivedilikle sunulması gereken güvenlilik uyarısı.

BÖLÜM II

Yapılar ve Süreçler

2.1. Veri ve Bilgi Kaynakları

Yeni sinyallerin tanımlanmasını sağlayan veri kaynakları çeşitlilik göstermektedir. Bu kaynaklar ilaçların kullanımına ve kullanımın sonucuna ilişkin tüm bilimsel verileri kapsamaktadır (örn; kalite verileri, klinik olmayan veriler, farmakovijilans ve farmakoepidemioloji verilerini de içerecek şekilde klinik veriler).

Sinyal tespit edilmesinde yaygın olarak kullanılan kaynaklar şunlardır:

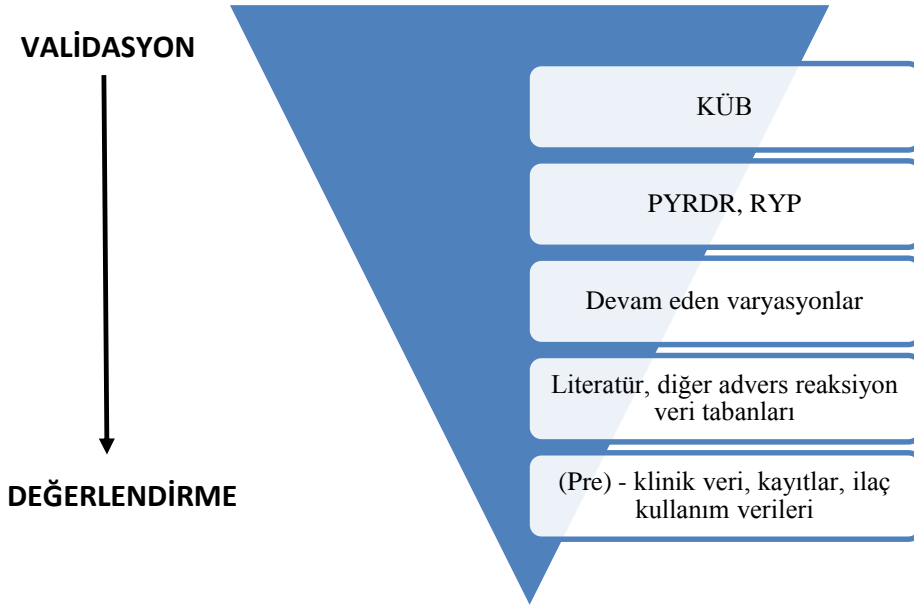
- Spontan raporlama sistemleri,
- Aktif gözetim sistemleri,
- Sistematik incelemeler ve meta analizler dâhil çalışmalar,
- Bilimsel literatürler.

Spontan rapordan sinyal elde edilebilmesi;

- BOGR'lerin, şüpheli advers reaksiyon veri tabanlarının ve bilimsel makalelerin izlenmesi,
- Düzenleyici işlemler çerçevesinde ruhsat sahiplerinden edinilen bilgiler (örn; Ruhsatlandırma sonrası taahhütler, varyasyonlar, ruhsat geçerlilik süresinin uzatılması, periyodik yarar/risk değerlendirme raporları (PYRDR), Risk Yönetim Planı (RYP) güncellemeleri),
- İlaçların devam eden yarar/risk dengesinin izlenmesine ilişkin diğer faaliyetler sayesinde mümkün olabilmektedir.

Sinyal analizi Avrupa Birliği Advers Reaksiyon Veri Tabanı (EudraVigilance), ABD'nin

FDA Advers Olay Raporlama Sistemi (FAERS) veya Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezi veri tabanı (VigiBase) gibi büyük veri tabanlarında periyodik olarak yapılmaktadır.



Şekil 1. Sinyal yönetim basamaklarında bilgi kaynakları

2.2. Sinyal Tespiti

Sinyal tespiti multidisipliner bir yaklaşıma dayandırılmalıdır. Verinin doğasına ve ilgili ilacın türüne göre değişen uygun bir metodoloji izlenmelidir. Aşılar, yetim ilaçlar ve çocuklarda kullanılan ilaçlar özel metodolojik stratejiler gerektiren ilaçlardır.

Sinyal tespiti veri kümesinin büyüklüğüne bağlı olarak BOGR'lerin gözden geçirilmesini, istatistiksel analizleri veya her ikisinin birden kombinasyonunu içerebilir. Her bir bireysel vakanın değerlendirilmesinin mümkün olmadığı durumlarda (örn; yayımlanmış çalışmalar veya sağlık kayıtları verilerinden tespit edilen sinyaller) toplu veriler dikkate alınmalıdır.

2.3. Sinyali Destekleyen Kanıtların Değerlendirilmesi

Tespit edilen bir sinyali destekleyen kanıtlar değerlendirilirken aşağıdaki faktörler göz önüne alınmalıdır:

- BOGR'lerden elde edilen kanıtların gücü
 - Duplike vakaların çıkarılmasından sonra vakaların toplam sayısı, bunlar arasında destekleyici vakaların sayısı, örn; uyumlu zamansal ilişki, pozitif sataşmayı ortadan kaldırma veya pozitif yeniden sataşma, olası alternatif nedenlerin yokluğu, bildirimde bulunan sağlık mesleği mensubu tarafından nedensellik ilişkisinin olası olarak değerlendirilmesi, benzer/ilgili araştırmaların destekleyici sonuçları olması,
 - İlgili terimlerle bildirilen ilâve vakalar (örn; Aynı reaksiyonun farklı basamaklarını veya klinik komplikasyonlarını belirten diğer MedDRA terimleri).
 - Vakalar arasında kanıtın tutarlılığı (örn; ilişkinin tekrarlanan şekilde gözlenmesi),
 - Verinin ve dökümantasyonun kalitesi,
 - Uygulanabilir olduğu hallerde, uluslararası kabul görmüş vaka tanımlarına

- o uyan vakaların varlığı,
- o Biyolojik ve farmakolojik ilişkinin olası mekanizmasının akla uygunluğu,
- o Hasta maruziyeti bağlamında vakaların sayısı,
- o Uygulanabilirse, orantısızlık ölçütleri.
- Klinik önem, örn;
 - o Reaksiyonun ciddiyeti ve şiddeti,
 - o İlaç-ilaç etkileşimi bağlamında ortaya çıkan reaksiyonlar,
 - o Duyarlı popülasyonlarda ortaya çıkan reaksiyonlar (örn; gebe kadın, çocuk veya daha yaşlı popülasyon veya altta yatan risk faktörleri bulunan hastalar),
 - o Farklı kullanım kalıplarıyla meydana gelen reaksiyonlar (örn; aşırı doz, ilacın kötüye kullanılması, endikasyon dışı kullanım, ilaç kullanım hataları),
 - o Beklenen reaksiyonun örneğin şiddeti, sonucu, insidansı ya da yönetimi açısından sinyalin ilâve bir anlayış getirip getirmediği.
- Daha önceki farkındalık, örneğin:
 - o Ürün bilgisinde bilgilerin ne derece yer aldığı (örn; KÜB, KT ya da ambalaj bilgileri),
 - o Reaksiyonun aynı etkin maddeyi içeren diğer ilaçların KÜB'ünde yer alıp almadığı (Bazı sinyaller sadece belirli bir ilaç için geçerli olabilir),
 - o Ruhsatlandırma için yapılan ilk başvuru, RYP, PYRDR veya herhangi bir düzenleyici süreç içerisinde ilişkinin değerlendirilip değerlendirilmediği.
Örnek: Advers olayın KÜB'ün 4.8. bölümünde yer alıp almadığını kontrol etmek her zaman kolay değildir.
 - Olay benzer ama farklı bir PT ile ifade edilmiş olabilir (örn; anafilaktik şok, anafilaksi; vertigo, baş dönmesi; dilin şişmesi, anjioödem şeklinde yer alıyor olabilir).
 - Olay KÜB'de yer alabilir ancak sinyal yeni bir bilgi sağlayabilir (örn; anatomik özellikleri, şiddeti veya süresi).
 - KÜB'de yer alan terim olayı yansıtmıyor olabilir (örn; döküntü, morbiliform döküntüyü içerir, fakat Stevens Johnson sendromunu içermez; KÜB'de karaciğer hasarının yer alması fulminant hepatiti de kapsadığını göstermez).
- İlâve bilgi kaynakları ilaç ile advers reaksiyon arasındaki ilişki hakkında daha fazla kanıt sağlayabilirler. Örn;
 - o Klinik çalışma verileri,
 - o Bilimsel literatürde yer alan aynı sınıftan ilaçların etkin maddeleri hakkındaki bilgi dahil olmak üzere benzer vakalar hakkındaki bulgular,
 - o Deneysel veya klinik dışı bulgular,
 - o Sinyalin ulusal ya da firma-tabanlı veri tabanından elde edilmesi durumunda daha geniş veri setleri içeren veri tabanları,
 - o Maruz kalan hastaların özellikleri ve ilaç kullanım kalıpları hakkında bilgi sağlayan sağlık hizmeti veri tabanları,
 - o Diğer düzenleyici otoritelerden elde edilen bilgiler.

Bir sinyali destekleyen kanıtın değerlendirilmesi, uzman gruplarının tartışmalarını ve farklı düzeylerde karar verme gerektirebilir. Bunun sonucunda çeşitli kararlar alınabilir:

- **Sinyalin kapanması:** Eldeki verilerin ilaçla advers reaksiyon arasındaki nedensellik ilişkisini desteklememesi durumunda veya ilişkiyle ilgili olarak ürün bilgilerinde yeterli bilgi varsa sinyal kapatılır. Yeni bir kanıtın ortaya çıkması durumunda daha sonraki bir dönemde sinyal yeniden açılabilir.
- **Sinyalin izlenmesi:** Yeni verinin nedensellik ilişkisini destekleyip desteklemediğini

belirlemek için uygun zaman aralıklarında BOGR'lerden veya bilimsel literatürden gelen yeni bilgiler gözden geçirilerek sinyal izlenir.

- **Eylem önerilmesi:** Nedensellik ilişkisi için yeterli kanıt olması durumunda varyasyon yapılarak ürün bilgilerinin değiştirilmesi gibi eylemler önerilir.

2.4. Sinyalin Önceliklendirilmesi

Sinyal yönetim sürecinde temel ve sürekli olarak göz önünde tutulan husus, hasta ya da halk sağlığı ve/veya ilacın yarar/risk dengesi üzerinde önemli etkisi olabilecek sinyalleri ivedilikle saptamaktır.

Bu etki değerlendirilirken aşağıdaki hususları incelemek gerekir:

- Advers reaksiyonun şiddeti, ciddiyeti, sonucu ve tersinir olup olmadığı ile önlenilme olasılığı,
- Hasta maruziyeti ve advers reaksiyonun tahmin edilen sıklığı,
- Uygun olduğunda, duyarlı popülasyonda ve/veya farklı kullanım kalıpları olan popülasyonda hasta maruziyeti,
- Tedaviyi sonlandırmanın sonuçları ve diğer terapötik seçeneklerin varlığı,
- Düzenleyici müdahalenin beklenen boyutunun ne olduğu (örn; kontrendikasyonlara, uyarılara, advers reaksiyonlara ilâve yapılması, ilâve risk minimizasyon önlemleri alınması, ilacın ruhsatının askıya alınması ya da iptali),
- Sinyalin aynı sınıftan diğer ilaçlara uygulanıp uygulanmayacağı.

Yoğun aşılama programı sonrası ortaya çıkan advers olaylar gibi geniş halk kitlelerinde soruna yol açan sinyallere özel dikkat gösterilmelidir.

Zaman çizelgeleri de dahil olmak üzere, sinyalin yönetilmesinin nasıl devam edeceği önceliklendirmeye bağlıdır. Önceliklendirme sürekli bir süreç olduğundan, zamanında riskin önlenmesini ya da minimize edilmesini gerektiren bilgiler mevcutsa her basamakta uygun önlemler alınmalıdır. Bu önlemlere sinyalin resmi değerlendirmesi sonuçlanmadan da ihtiyaç duyulabilir. Süreç boyunca profesyonel muhakeme ve esneklik uygulanmalıdır.

2.5. Kalite Gereklilikleri

Sinyal yönetimi kritik bir süreçtir. Sinyal yönetim sistemi, sistem işlevlerinin uygun ve etkili çalışmasını; rol, sorumluluk ve görevlerin standardize edilmesini, bu görevlerin ilgili uzmanlık alanındaki kişiler tarafından yürütülmesini ve dâhil olan tüm taraflara açıkça anlatılması ile gerekli görüldüğünde sistemin geliştirilmesi ve uygun kontrolün sağlanmasını temin etmek üzere açıkça belgelenmelidir. Bu işlem, sinyal denetleme etkinliklerinin metodunun ve tekrarlanma sıklığının gerekçesini de kapsar. Bu nedenle, kalite sistem standartlarıyla tutarlı kalite güvencesi ve kalite kontrol sistemi yerinde olmalı ve sinyal yönetim sürecinin tamamına uygulanmalıdır (bkz. Modül IV). Kalite sistemine yönelik ayrıntılı prosedürler geliştirilmeli, belgelendirilmeli ve uygulamaya konulmalıdır. Sistemin performansı kontrol edilmeli ve kullanılması durumunda performans indikatörleri farmakovijilans sistem ana dosyasında sunulmalıdır.

Dökümantasyonun devamlılığı, kalite kontrol ve gözden geçirme ile doğrulayıcı ve önleyici eylemi içerecek şekilde faaliyetlere yönelik organizasyonel görev ve sorumlulukların tayin edilmesi ve kayıt altına alınması gerekmektedir.

Kritik bir süreç olarak, servis sağlayıcılar ve sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşları tarafından yürütülen işlemler de dahil olmak üzere sinyal yönetimi faaliyetleri düzenli aralıklarla denetlenmelidir. Veri ve dökümanların gizliliği, emniyeti ve organizasyonlar arasındaki transferi sırasındaki bütünlüğü de dahil olmak üzere doğruluğu garanti edilmelidir.

Bir takip sistemiyle, tüm taraflar sinyallerin nasıl tespit edildiği, doğrulandığı, onaylandığı ve değerlendirildiği dâhil olmak üzere sinyal yönetim faaliyetlerinin ve ilgili sorgu ve sonuçların işlem geçmişini (denetim izini) tutmalıdır. Denetim izi, sinyallerin nasıl saptandığının ve doğrulanmış ve onaylanmış sinyallerin nasıl değerlendirildiğinin geriye dönük olarak izlenebilmesini sağlayacaktır.

Kurum; söz konusu koşullara uyum sağladıklarını göstermeleri için ruhsatlandırma öncesi ve sonrasında ruhsat sahiplerinden, incelenmek üzere, yürütülen işlemlerin ve alınan kararların gerekçelerini/kanıtlarını içeren belge talep edilebilir.

İlgili personel kendilerine tayin edilen rol ve sorumluluklar doğrultusunda sinyal yönetim faaliyetleri hakkında özel eğitim almalıdır. Eğitim sistemi ve eğitim kayıtlarına ait yer bilgileri belgelenmeli ve personelin özgeçmiş ve iş tanımları arşivlenmelidir.

BÖLÜM III

Sinyal Analiz Yöntemleri

3.1. Sinyal Tespitinde Kullanılan Yöntemler

3.1.1. Geleneksel Yöntemler

Spontan raporlama sistemlerinde kalitatif ve kantitatif olmak üzere iki şekilde sinyal tespiti yapılır. Tarihsel açıdan bakıldığında genel olarak; geleneksel ve gelişmiş kantitatif, istatistiksel veya otomatik sinyal tespit yöntemleri şeklinde bir sınıflandırma yapılabilir. Geleneksel yöntemler hem kalitatif (örn; bireysel vakaların veya vaka serilerinin incelenmesi) hem de basit kantitatif yaklaşımları (örn; sıklık/raporlama hızı, gruplandırma, çapraz-tablolama vb.) içerirler. İstatistik yaklaşımlarda meydana gelen rönesans, spontan raporların sayısında artış meydana gelmesi ve veri tabanlarının boyutunun büyümesi nedeniyle daha kompleks kantitatif yöntemler geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur.

Kantitatif sinyal tespitinde analiz MedDRA (Standard Medical Dictionary for Regulatory Activities) “tercih edilen terim (PT) düzeyinde yapılmalıdır.

3.1.1.1.Vaka ve vaka serileri incelenmesi

Geleneksel farmakovijilansda en sık kullanılan tekniklerden biri “indeks vaka” veya “çarpıcı vaka” yöntemidir. Eğitim almış farmakovijilans yetkilisi, sinyali çoğunlukla BOGR’ler (spontan advers reaksiyon raporları, sistematik veri toplama sistemleri veya literatürde yayımlanan vakalar) ulaştığında yaptığı ilk inceleme sırasında olmak üzere ulaşan verilerin rutin olarak incelenmesi sırasında tespit eder. Olağandışı şekilde çarpıcı özelliği olan ve iyi dökümanite edilmiş tek bir BOGR’nin tespit edilmesi zaman zaman sinyal olarak yorumlanabilirken, pratikte çoğu kez, olası ilaç-olay ilişkileri hakkındaki güçlü şüpheler benzer özellikleri olan vaka serilerine dayandırılır (kümelenme). Ayrıca, pozitif sataşmayı ortadan kaldırma/yeniden sataşma yapılması da sinyalin tanımlanmasında kullanılan önemli kriterler arasındadır. Hiç kuşkusuz, bu tür incelemeler sübjektiftir. Bu nedenle, incelemeyi yapan uzmanın ilacın farmakolojisi, kullanıldığı endikasyon ve ilaca maruz kalan hasta popülasyonu hakkında yeterli bilgiye sahip olması gerekmektedir.

Vaka raporlarının incelenmesindeki temel basamaklardan biri “belirlenmiş tıbbî olaylar” (BTO)’dır. BTO’lar, seyrek görülen, ciddi ve ilaca atfedilebilecek riskin yüksek olduğu advers olaylardır. Bu tip olaylarda bir ilâ üç rapor, olası sinyal olarak değerlendirilebilir. Tipik örnekler arasında aplastik anemi, toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, Torsade de pointes, hepatik yetmezlik sayılabilir. Ancak, tanım kesin olmayıp, yukarıdaki kriterleri karşılamadığı halde BTO olarak dikkate alınması gereken olaylar da mevcuttur. Örn; Pankreatit (Riskin çoğu yetişkinlerde alkol kullanımı ve safra kesesi hastalığına bağlıdır). Bu

nedenle, özel ilgi gerektirdiğine karar verilen herhangi bir olay da BTO olarak tanımlanabilir.

Evrensel olarak kabul edilen doğru bir BTO listesi yoktur. Bu listede her zaman değişiklikler olabilir. Her organizasyonun kendine has listesi bulunmaktadır. EMA'nın 17 Ağustos 2016 tarihli listesi ek 2'de yer almaktadır.

Belirli bir ilaç ve/veya hasta popülasyonu ile ilişkili olan özel ilgi alanı diğer olaylara ise "hedeflenmiş tıbbî olaylar" (HTO) denilmektedir. Bu olaylar, BTO'lara benzerler ancak sınıflandırılması ilaca bağlıdır. Bu durumda, farmakovijilans mantığı ve ilaç hakkındaki bilimsel bilgiler, tedavi endikasyonu, ve/veya hasta popülasyonları ortaya çıkacak olası sorunlar hakkında tahminde bulunmamızı kolaylaştırır.

Ciddi olduğu düşünülen bir grup seçilmiş olaya da önemli tıbbî olaylar (ÖTO) denilmektedir. Bu liste MedDRA'yı oluşturan organizasyon (MedDRA MSSO) tarafından geliştirilmiş olup EMA tarafından koordine edilmektedir.

Diğer klinik özelliklere özel dikkât gösterilmesi gerekebilir. Örneğin, hiperakut (iğne ucu) olaylara dikkatli bir değerlendirme yapmak gerekir. Bu olaylar, diğer açılardan stabil bir durum varken, ilacın parenteral yolla verilmesi sırasında son derece kısa bir zaman içinde ortaya çıkan ve biyolojik olarak ortaya çıkması makul olan olaylardır. Olayın klinik özellikleri, ilacın en azından olayın ortaya çıkmasına katkıda bulunduğunu gösterir. Örn; saf ilaçtan oluşan böbrek veya safra taşları gibi...

Sinyal tespitinde, BTO ve HTO sınıflandırmasının dışında, vakaların klinik triyajının bir parçası olan diğer kriterler de mevcuttur. Örneğin; hipotetik bir ilacın, orta derecede solunum depresyonu yaptığı biliniyorsa, fakat gelen raporlar apne/solunum arresti şeklindeyse, tanımlanmış olan fakat daha şiddetli gerçekleşen bu olayın biyolojik gerekçelendirmesi yapılmalıdır.

Yeni ruhsatlandırılmış ilaçların güvenliliği için periyodik değerlendirmeler hazırlanması ve analiz edilmesi farmakovijilansta çok önemli bir geleneksel sinyal tespit yöntemidir. Bu tür verilerin periyodik olarak toplanması şeklinde yapılan raporlara örnek olarak PYRDR örnek olarak verilebilir. Bu tür raporlar belirli bir zaman diliminde verilere kapsamlı bir şekilde bakılmasına da olanak sağlarlar.

Bireysel raporların ve vaka serilerinin incelenmesinde uzmanların yapacağı bilimsel inceleme ve tecrübe son derece önemlidir.

3.1.1.2. Daha büyük veri setlerinin basit analizi

Bir advers olay veya bir grup advers olay için aşağıdaki durumlardan herhangi biri için gözlenen değer, beklenen değerden daha fazlaysa bu durum sinyal tespit edildiğine işaret eder:

- Belirli bir advers olayın sayısı (mutlak sayı)
- Belirli bir advers olayın sayısı/ilacın ilgili raporların toplam sayısı (oranı) veya;
- Belirli bir advers olayın sayısı/ilaca tahmin edilen maruziyet (oran).

ICH E2E Farmakovijilans Planlaması Kılavuzunda pazarlama sonrası farmakovijilans verisi toplama yöntemleri sıralanmıştır. Bunlar arasında pasif gözetim (spontan raporlar, vaka serileri), aktif gözetim (Reçete Olay İzleme, Kayıtlar, vb.), karşılaştırmalı gözlemsel çalışmalar (vaka kontrol çalışması, kesitsel çalışmalar, kohort çalışmaları), hedeflenmiş klinik incelemeler (genetik testler, özel popülasyonda yapılacak çalışmalar, geniş basit çalışma), tanımlayıcı çalışmalar (hastalığın doğal öyküsü, ilaç kullanım çalışması) gibi yöntemler bulunmaktadır.

Veri toplama yönteminin pasif gözetim şeklinde olduğu yani spontan raporların rutin olarak toplandığı durumlarda (örn; ABD'de MedWatch, Birleşik Krallık'ta Sarı Kart Sistemi, Avrupa Ekonomik alanında EudraVigilance gibi) ya da bazı rapor tiplerinin hedeflenmiş şekilde toplanması ve uzatılmış takibi sırasında (Su çiçeği Aşısı Gebelik Kaydı gibi) sinyal

tespiti yapılırken BTO veya HTO'lar ile pozitif yeniden satışmanın olduğu dikkat çekici raporlar, spontan raporların periyodik olarak incelendiği toplu raporlar, advers olay veri tabanının otomatik olarak taranması veya veri madenciliği yöntemleri kullanılabilir.

Veri toplama yönteminin aktif gözetim şeklinde olduğu durumlarda (Reçete Olay İzleme gibi) daha ileri yöntemler kullanılarak sinyal araması yapılmaktadır.

Orantısız raporlama sinyalleri prelinik ve farmakolojik veriler, farmakoepidemiolojik ve/veya klinik çalışmaların değerlendirilmesi de dahil olmak üzere dikkatli, ayrıntılı vaka ve literatür incelemesine ihtiyaç duymaktadır.

3.1.2. Daha Kompleks Kantitatif Yöntemler

Büyük spontan raporlama sistemi veri tabanlarında sinyal tespit etmek için kantitatif yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler, konvansiyonel yolla kolayca taranamayan verilerin sistematik olarak, otomasyon yoluyla ve pratik olarak taranmasına olanak sağlarken, insan hatasını da en aza indirmektedir.

Gelişmiş kantitatif yöntemler arasında bilgisayar destekli istatistiksel metodolojileri ve veri madenciliği algoritmaları sayılabilir. Bu yöntemler 2x2 olasılık tablolarına dayanan orantısızlık analizini temel almaktadırlar.

3.1.2.1. Orantısızlık analizleri

Orantısızlık analizi (OA), beklenenden daha yüksek raporlama hızlarını tespit etmek için BOGR veri tabanlarının taranması anlamına gelmekte olup, temel amacı, spontan raporlama sisteminde yer alan ilaç ve olay çiftleri arasında istatistiksel olarak önemli raporlama ilişkilerini saptamaktır.

Orantısız raporlama sinyali (ORS), bu analizlerin klinik bağlam olmadan yapılan sayısal çıktıları ifade eder ve istatistiksel hesaplamalarda sinyal terimi yerine kullanılır.

Orantısızlık analizini destekleyen veri madenciliği algoritmalarının temel özelliği çok karmaşık güvenilirlik veri setlerini her bir ilaç-olay çifti için 2x2 olasılık tablosuna özetlemektir. İstatistiksel 2x2 tablosu ilaç güvenilirliğinde çokça kullanılır ve ilişki ölçümü için yapılacak hesaplamaların temelini oluşturur.

İlaç-advers reaksiyon çiftleri için, orantısızlığın yaygın ölçütü olarak

- Orantılı raporlama oranı,
- Raporlama odds (olup olmama olasılığı) oranı,
- Bilgi ögesi,
- Ampirik Geometrik Ortalama kullanılır.

İlaç-ilaç-advers reaksiyon üçlüleri için orantısızlık ölçütleri de vardır. Bunlardan biri de Omega (Ω) olup, DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Merkezi tarafından kullanılmaktadır.

3.1.2.1.1. Orantılı raporlama oranı (ORO)

Farmakovijilans veri tabanlarında ORS elde edebilmek için kullanılan raporlama orantısızlık ölçümü ORO'dur. Belirli bir ilaç için tüm veri tabanındaki olaylara göre advers olayın ne kadar yaygın olduğunu gösterir.

Bu yöntemde bir ilaç (P) için, bir ORS (belirli bir advers olayı içeren) belirlenmişse, bu advers olay diğer ilaçlara göre (P) ilacı ile nispeten daha sık olarak raporlanmaktadır şeklinde bir varsayımda bulunulur. P ilacı için bildirilen advers olaylardaki relatif artış 2x2 olasılık tablosunda farmakovijilans veri tabanının ihtiva ettiği bireysel vakaların toplam sayısına dayandırılarak aşağıdaki tabloda olduğu gibi ifade edilir:

Tablo 1: ORO hesaplanması için kullanılan 2x2 olasılık tablosu

	Olay (E)	Diğer tüm olaylar	Toplam
İlaç (P)	A	B	A+B
Diğer tüm ilaçlar	C	D	C+D
Toplam	A+C	B+D	N=A+B+C+D

Bu tabloda yer alan unsurlar veri tabanında bulunan bireysel vakalardır. ORO hesaplamadaki temel kriterler şunlardır:

A değeri, P ilacı ile ilişkili E advers olayının görüldüğü bireysel vakaların sayısı,

B değeri, P ile ilişkili E dışındaki tüm advers olayların görüldüğü bireysel vakaların sayısı,

C değeri, E olayının P dışındaki ilaçların tümüyle görüldüğü bireysel vakaların sayısı

D değeri, E dışındaki olayların P dışındaki ilaçların tümüyle görüldüğü bireysel vakaların sayısı.

ORO aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır:

$$ORO = \frac{A/(A + B)}{C/(C + D)}$$

Örnek 1:

-P ilacı ile ilişkili tüm raporlar arasında bireysel bulantı vakalarının oranı %5'dir (P ilacı ile rapor edilen toplam 100 bildirimden 5'i bulantı vakasıdır. A=5, B=95, A+B =100).

-Veri tabanındaki tüm diğer ilaçlar (P ilacı dışındaki) ile ilişkili tüm raporlar arasında bulantı raporlarının oranı da aynı zamanda %5'e eşittir (Örn; Tüm diğer ilaçlarla ilişkili rapor edilen 100,000 rapor arasında 5,000 bulantı vakası; benzer şekilde bu durumda C=5,000, D=95,000, C+D=100,000'dir). Bu örnekte; ORO 1'e eşittir (örn; 0,05/0,05).

Örnek 2:

-P ilacı ile ilişkili tüm raporlar arasında bireysel bulantı vakalarının oranı %15'dir (P ilacı ile rapor edilen toplam 100 bildirimden 15'i bulantı vakasıdır. A=15, B=85, A+B =100).

-Veri tabanındaki tüm diğer ilaçlar (P ilacı dışındaki) ile ilişkili tüm raporlar arasında bulantı raporlarının oranı da aynı zamanda %5'e eşittir (Örn; Tüm diğer ilaçlarla ilişkili rapor edilen 100,000 rapor arasında 5,000 bulantı vakası; benzer şekilde bu durumda C=5,000, D=95,000, C+D=100,000'dir). Bu örnekte; ORO 3'e eşittir (örn; 0,15/0,05).

3.1.2.1.1.1. ORO'nun %95 güven aralığı

Kurulacak veri analiz sisteminin ORO'nun güven aralığını da hesaplaması gerekmektedir. ORO'nun doğal logaritmasının standart hatası aşağıdaki formüle göre hesap edilir:

$$SH = \sqrt{\left(\frac{1}{A} + \frac{1}{C} - \frac{1}{A+B} - \frac{1}{C+D}\right)}$$

ln(ORO) için %95 güven aralığı $\ln(ORO) \pm 1.96SH$ olarak hesaplanır. Eksponensiyel alınarak aşağıdaki sonuç bulunur:

$$ORO \text{ için } \%95 \text{ güven aralığı} = (ORO / \text{eks}(1.96SH), ORO \times \text{eks}(1.96SH))$$

3.1.2.1.1.2. ORS'lerin yorumu

Orantısızlık analizi çıkarımsal bir egzersiz değildir. Çıkarımsal istatistik yöntemlerden bu tür keşfedici analizlerde yararlanmak büyük sıkıntılara yol açabilir. Veri tabanındaki istatistiksel analizler, disiplinsiz şekilde yapılırsa veri madenciliği süreçleri ve çıktılarının seçimi, dağıtımı ve yorumunda subjektif kararlara yol açılabilmesi mümkündür.

Kantitatif yöntemlerin sonuçları dikkatle yorumlanmalı ve spontan raporlama sistemi veri tabanının kısıtlılıkları dikkate alınmalıdır. Sinyal tespiti amacıyla yapılan analizlerde ORO sonuçlarının yorumunu yaparken aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

- a) ORO, advers olayla ilişkili bireysel vakaların oranındaki relatif artış esasına dayanarak P ilacı ile E advers olayı arasındaki raporlama ilişkisini ölçer. Uygulanan P ilacı ile E advers olayının oluşu arasındaki herhangi bir nedensellik ilişkisine işaret etmez. Bu tür istatistiksel orantısızlık bir veya daha fazla biası (yanlılık/taf tutma) (hastanın altta yatan hastalığına bağlı olan bias gibi) ve farmakovijilans sisteminde doğal olarak bulunan artefaktları ve ayrıca istatistiksel gürültüyü yansıtabilir. Bu nedenle, kantitatif yöntemlerle tespit edilen ORS'lerin mutlaka tıbbî olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.
- b) İlaç-olay çiftinin daha ileri analizinin gerekli olup olmadığına dair ilk karar verilirken, uygulanan ORO ve diğer istatistik (örn; güven aralığının tahmin edilen alt sınırı) tahminlerinin eşik değerine bakılır. ORS'ler için altın standart olarak kabul edilmiş bir eşik değeri bulunmamaktadır.
- c) ORS'leri tespit etmek için yaygın olarak kullanılan eşik değerleri iki birbiriyle çelişen opsiyon arasında bir tercihtir: Eğer eşik değeri çok düşük olursa hatalı pozitif sinyaller üretilebilir veya eşik değeri çok yüksek olursa gerçek sinyaller gözden kaçırılabilir.
- d) ORO, P ilacı ile veri tabanında bulunan tüm diğer ilaçlar için raporlama ilişkisini karşılaştırmaya da olanak sağlar. ORO değeri ve sonuç olarak bu yöntemle belirlenen ORS'ler, ORO'nun hesaplandığı veri tabanındaki verilere bağlıdır. Bu nedenle, ORO yorumu aşağıdaki unsurları dikkate alarak yapılmalıdır:
 - I. Veri tabanında bulunan ilaçların tipi
 - II. Veri tabanını oluşturan raporlarda kullanılan medikal terminoloji
 - III. Kodlama
 - IV. Veri tabanının oluşturulduğu tarih
 - V. BOGR'lerin kaynağı (örn; tüm talep edilmeden gönderilmiş raporlar)

Bu unsurlar ORO değerini etkileyebilir ve maskeleyebilir ve maskelene etkisi yaratabilir. Bundan farklı olarak, ilaçla advers olay arasındaki istatistiksel ilişkinin öneminin abartılmasına yol açabilirler.

- e) Kantitatif açıya ilâveten, veri tabanında tanımlanan ORS'lerin seçimi ve önceliklendirmesinde diğer unsurları da göz önünde bulundurmak önemlidir:
 - I. Halk sağlığı açısından ORS'lerin olası etkisi
 - II. Ruhsatlandırma koşulları ve özellikle advers olayın beklenen/beklenmeyen olup olmadığı (özellikle raporlama sıklığında veya bilinen advers ilaç reaksiyonunun ciddiyetinde değişiklik olup olmadığına dair kanıt olup olmadığı)
 - III. ORS ile ilişkili olası riskin daha önce veya halihazırda teyit edilip edilmediği

Bunlar ORO'nun daha önceden tanımlanmış eşik değerini geçip geçmediğinden bağımsız olarak değerlendirilmelidir.

- f) ORS'nin olmayışı, P ilacı ile E advers olayı arasındaki ilişki olasılığının dışlanması gerektirmez.
- g) Diğer ORS'lere benzer teknikler kullanılarak ORO arındırılabilir (örn; çok sayıda ilaç ve/veya advers olayı biraraya getirmek, hastanın yaş ve cinsiyetine göre katmanlaştırmak). ORO'ya dayanarak ORS'lerin analiz edilmesi sırasında diğer ilaçlar tarafından ilaç-advers olay ilişkisinin maskelenme olasılığı akılda tutulmalıdır.

3.1.2.1.1.3. EudraVigilance veri tabanında ORS'leri tanımlayan eşik değerleri

Hali hazırda oransız raporlamanın sinyali için evrensel bir eşik değeri belirlemek için altın standart bulunmamaktadır. EudraVigilance'da kullanılan eşik değerleri ampiriktir. ORO, özellikle rapor sayısı az olduğunda çok sayıda hatalı pozitif sinyalin ortaya çıkmasına yol açabilen son derece duyarlı bir yöntemdir. Bu nedenle, ORO ile ilişkili olarak vaka sayısı eşik değeri (rapor sayısı ≥ 3) ve hatalı pozitif sonuçların sayısını azaltmak için Ki-kare istatistiği kullanılır. Aşağıdaki kriterler EudraVigilance Veri Analizi Sisteminde ORS'yi (ilaç-olay kombinasyonu) belirlemek için yapılan sorguda kullanılmaktadır.

a) ORO %95 güven aralığında gösterildiğinde:

- %95 güven aralığının alt sınırı bire eşit veya daha büyük
- Bireysel vakaların sayısı üçe eşit veya daha fazla

Bu kriterler haftalık/aylık sinyal izlemelerde kullanılmaktadır.

Ki-kare istatistiği de ORO ile ilişkili olarak kullanılmaktadır. Bu tür durumlarda, sorguda aşağıdaki kriterler kullanılmaktadır:

b) ORO χ^2 istatistiği ile gösterildiğinde:

- $ORO \geq 2$
- $\chi^2 \geq 4$
- Bireysel vakaların sayısı üç veya daha fazlaysa.

3.1.2.1.1.4. Alt grup analizleri ve tabakalandırma

Tabakalandırma, ilaç ve karıştırıcı değişken ile olay ve aynı karıştırıcı değişken arasındaki ilişkiyi göre düzeltmeler yaparak karıştırıcı etkileri azaltmayı amaçlayan bir istatistiksel süreçtir. ORO'nun hesaplamaları tüm veri tabanında yapılabildiği gibi raporların bir alt kümesi üzerinde de yapılabilir. Alanın kısıtlanması yaş ve cinsiyet gibi birçok değişken kullanılarak yapılabilir. Düzeltilmemiş ORO'nun hesaplanması, tabakalandırma ile yaş, cinsiyet veya raporlama tarihine göre ayarlanabilir. Alt grup analizlerinin ilaç veya ilaç sınıfı esas alınarak yapılması da mümkündür.

3.1.2.1.1.5. Validasyon

Çok sayıdaki metodolojik konu, sinyal tespitinde kullanılan kantitatif yöntemlerin performansını sistematik ve kapsamlı olarak değerlendirebilmeyi zorlaştırmaktadır. Sinyal tespitinde kullanılacak altın standardın olmayışı, bu değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

Validasyon çalışmalarından aşağıdaki sonuçları çıkarmak mümkündür:

- a) Bu çalışmalarda hesaplanan yüksek duyarlılık sinyalin basit tanımına dayanır (örn; ilaç-olay çifti). Sinyalin bu tanımı, farmakovijilanstaki klinik değerlendirme bağlamında ilaç-olay çifti arasındaki gerçek nedensellik ilişkisini yansıtmayabilir.
- b) Bahsi geçen validasyon çalışmalarında vurgulanan istatistiksel yöntemlerin özgüllüğünün düşük olması, çok sayıda hatalı pozitif sinyalin oluşabileceğinin göstergesidir.

3.1.2.1.2. Bilgi ögesi

DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Programı tarafından VigiBase’de yer alan advers ilaç reaksiyonlarından sinyal saptamak üzere geliştirilen Bayes’çi Güven Yayan Sinirsel Şebeke (BGYSŞ) Yöntemi üzerinden kullanıma sokulan Bilgi Ögesi, bir ilaç-advers reaksiyon çiftinin gözlenen ve beklenen raporlanmaları arasındaki orantısızlığın bir ölçütüdür.

Pozitif BÖ değeri, belirli bir ilaç-advers reaksiyon kombinasyonunun veri tabanındaki geri kalan raporlara göre beklenenden daha fazla rapor edildiğini gösterir. BÖ değerinin 0 olması kantitatif bir bağımlılık olmadığını, negatif BÖ değeri ise kombinasyonun, veri tabanında istatistiksel olarak beklenenden daha az sıklıkta ortaya çıktığını göstermektedir.

BÖ değeri, aşağıdaki bilgilere dayanılarak hesaplanır:

- X ilacı ile ilgili vaka raporlarının toplam sayısı (C_x)
- Y advers reaksiyon terimi ile ilgili vaka raporlarının toplam sayısı (C_y)
- Belirli bir ilaç-reaksiyon çifti ile ilgili raporların toplam sayısı (C_{xy})
- Veri tabanındaki raporların toplam sayısı (C)

Yeni raporlar BÖ değerinin artmasına ya da azalmasına neden olabilirler. BÖ değeri büyük rakamlardan hesaplanırsa, yeni bir rapor BÖ değerinde büyük bir dalgalanmaya yol açamaz.

Her bir BÖ değerinin standart sapması değerini sağlamlığının ölçütüdür. C_x , C_y ve C_{xy} değerleri ne kadar fazla olursa güven aralığı o kadar daralır. BÖ değeri için %95 güven limitinin alt sınır değeri BÖ025’tir.

BÖ değeri, ilaç-advers reaksiyon kombinasyonunun kalitatif nedenselliği hakkında bilgi vermez. BÖ, VigiBase’deki raporlara dayanarak, advers reaksiyon ile ilaç arasındaki kantitatif bağımlılığı gösterir. BÖ değeri zamanla artarsa ve BÖ25 değeri pozitifse, ilaçla advers reaksiyon arasındaki pozitif kantitatif ilişki olasılığı yüksektir, ancak yine de klinik değerlendirme yapılması şarttır.

30 Eylül 2016 tarihi itibarıyla DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Merkezi (UMC) veri tabanında (VigiBase) 14 milyon BOGR yer almaktadır. VigiBase’de yer alan veriler UMC’nin rutin sinyal arama süreci kapsamında periyodik olarak analiz edilmekte ve daha önce tanımlanmayan advers ilaç reaksiyonları tespit edilmektedir. İlaç-advers reaksiyon kombinasyonları otomatik olarak bulunduktan sonra klinik değerlendirme yapılmaktadır. Aciliyetine göre sıralama (triyaj) yöntemi ile ilaç-advers reaksiyon kombinasyonlarının gözlenen ve beklenen raporlanmaları arasındaki orantısızlık ölçümünü (BÖ) ve diğer istatistikleri kullanarak, ilaç-advers reaksiyon kombinasyonlarının sayısını azaltır ve böylece en önemli sinyalin bulunması ihtimalini artırır. UMC’nin veri madenciliği yönteminde öngörü yeteneği araştırılmış olup; pozitif öngörü değeri %44 ve negatif öngörü değeri %85’dir. Sinyal tespit sürecinde sinyali belirlemek için; ilaç-advers reaksiyon kombinasyonu için aşağıdaki prosedür izlenir:

1. VigiBase’e bildirilen tüm ilaç-advers reaksiyon kombinasyonları için relatif raporlama hızları hesaplanır. BÖ değeri, ilaç-advers reaksiyon kombinasyonunun veri tabanının geçmişine göre beklenmeyen şekilde daha sık olarak rapor edildiğini gösterir.
2. Daha sık olarak rapor edilen ilaç-advers reaksiyon kombinasyonu için triyaj algoritması en az iki ülkeden kaynaklanan BOGR’leri içeren kombinasyonları seçer ve bu kombinasyonların aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılaması gerekir:
 - a. Yeni ilaç ve ciddi reaksiyon (ilacın son beş yıl içinde veri tabanına girmiş olması ve advers reaksiyonun WHO-ART (DSÖ’nün advers reaksiyon terminolojisi)’in kritik terimlerinden biri olması)
 - b. Bir önceki çeyrekte bu yana BÖ değerinin belirgin olarak yükselmiş olması
3. Triyaj algoritması ile süzülen ilaç-advers reaksiyon kombinasyonları daha sonra UMC personeli tarafından ilacın kısa ürün bilgisinde ya da literatürde yer alıp almadığı

açısından kontrol edilir. Eğer reaksiyon bulunamazsa ya da yeterince iyi tanımlanmamışsa, bireysel vaka raporları VigiBase'den alınır.

4. BOGR'ler UMC personeli ya da UMC sinyal inceleme paneli üyelerince değerlendirilir.

Sonuç olarak, veri madenciliği yöntemi ile uzmanların klinik değerlendirmesi kombinasyonu ile sinyal araması yapılmaktadır.

Olası sinyalin uzmanlar tarafından klinik olarak değerlendirilmesi:

- **İlişkinin kantitatif gücü**
 - BOGR'lerin sayısı
 - İstatistiksel orantısızlık
- **Verinin tutarlılığı (kalıbı)**
- **Maruziyet-cevap ilişkisi**
 - Bölge, zamanlama, doz, tersinirlik
- **Hipotezin biyolojik olasılığı (biyolojik olarak makul olması)(olabilirliği)**
 - Farmakolojik, patolojik
- **DeneySEL bulgular**
 - Örn; satışmayı ortadan kaldırma, yeniden satışma, kan düzeyleri, metabolitler, ilaç-bağımlı antikolar
- **Verinin doğası ve kalitesi**
 - Tarafsızlık, dökümantasyon, nedensellik değerlendirmesi

Değerlendirme sırasında Ulusal Merkezlerden raporların detayı da istenmektedir.

3.1.3. İstatistiksel Yöntemlerin Klasik Yöntemlerle Entegrasyonu

Farmakovijilanstaki sinyal tespitinde kullanılan kantitatif yöntemler diğer geleneksel yöntemlerle birlikte kullanılmalıdır. Geleneksel yöntemler, veri madenciliği yöntemleriyle tespit edilemeyen güvenilirlik sinyallerinin tespit edilmesine imkan sağlayabilirler.

Bir ilaç piyasaya yeni çıktıysa ve sadece belirli sayıda BOGR geldiyse, söz konusu BOGR'leri istatistiksel bir yöntemle dayanarak değil, bireysel olarak değerlendirmek daha akla uygundur. Bunun nedenlerinden biri, az sayıdaki BOGR'ler için istatistiksel taramanın güvenilirliğinin daha sınırlı olmasıdır. Dahası, ilacın piyasaya verildiği ilk zamanlarda güvenilirlik profili hakkındaki bilgi temel olarak klinik tecrübeye dayanır. Bu nedenle, bireysel vakaların taranması izleme sürecine daha fazla değer katar.

Tüm yeni BOGR'lerin düzenli ve sistematik olarak değerlendirilmesi hala farmakovijilansın temel dayanaklarından birisidir. İstatistiksel yöntemler, BOGR'lerin önceliklendirilmesine ve ilave faktörlerin dikkate alınmasına imkan sağlar. Örneğin; ORO yöntemi, ilaç-ilaç etkileşmesi için eşlik eden ilaç-olay çiftlerini rutin olarak incelemeyebilir. Bunların bu durumu inceleyen uzmanlarca değerlendirmeye tabi tutulmaları gerekir. Verilerin doğası hakkındaki bilgi de hayati önemi haizdir. Çünkü, ülkeler arasında aynı ilacın endikasyonları farklılık göstermektedir.

3.1.3.1. ORS'lerin sistematik olarak değerlendirilmesi

Farmakovijilanstaki sinyal tespitinde kullanılan klasik yöntemlerin, istatistiksel yöntemlerle entegrasyonunda kritik nokta, ORS'lerin sistematik olarak değerlendirilmesidir. İstatistiksel yöntemlerle tanımlanan orantısızlık raporlama sinyallerinin tıbbî yargı ile birlikte mütalaa edilmesi gerektiğine dair bilimsel bir kabul vardır. Daha fazla değerlendirilmesine ihtiyaç duyulan SDR'ler sistematik olarak tıbbî incelemeden geçirilmelidir.

SDR'lerin inceleme süreci aşağıdaki basamakları içermelidir:

- Olası duplikasyonları belirlemek:
- Verinin kalitesini kontrol etmek: Verilen bilginin eksiksiz olup olmadığı, kodların doğruluğu gibi bilgilerin gözden geçirilmesi
- Mümkünse ilave bilgi sağlamak: Vakanın değerlendirilmesinde alınan bilgiler yetersizse, yeni bilgilerin istenmesi
- Ruhsatlandırma koşullarının kontrol edilmesi: Daha fazla bilgi edinmek için ilacın KÜB ve KT'sinin kontrol edilmesi (örn; advers olayın beklenip beklenmediği, olası ilaç-ilaç etkileşimleri)
- İlgili ilave bilginin kontrol edilmesi: ORS'lerin değerlendirilmesinde destekleyici olarak; başvuru dosyası, RYP, Şüpheli Beklenmeyen Ciddi Advers Reaksiyonlar (SUSAR), PYRDR, ruhsatlandırma sonrası taahhütler ve ruhsatlandırma sonrası çalışmalardan faydalanılabilir.

3.1.3.2. Aşılar ve çocuklarda kullanılan ilaçlarda kantitatif yöntemlerin kullanılmasında özel durumlar

Aşılar ve çocuklarda kullanılan ilaçlarda yapılacak analizler için özel gereksinimler mevcuttur. Bu tür ürünler veya bu popülasyonla ilgili yeni sinyallerin tespiti uygun bilimsel uzmanlar ile ayrı olarak değerlendirilmelidir.

BÖLÜM IV Görev ve sorumluluklar

4.1. Sinyal Yönetimi Açısından Ruhsat Sahibinin Görev ve Sorumlulukları

Piyasada kaldığı süre boyunca ilaçların güvenliliğinin izlenmesi hayati önem taşımaktadır. Bunun için ruhsat sahiplerinin herhangi bir olası sinyali tespit edebilmek için tüm bilgi kaynaklarının tarandığından, ilacın yarar/risk dengesini etkileyen yeni bir kanıtla gerekli cevabı vermek üzere uygun aksiyonun alındığından ve yarar/risk dengesindeki değişiklikten Kurum'u, sağlık mesleği mensuplarını ve hastaları bilgilendirdiğinden emin olmaları gerekmektedir.

Sinyal tespitinde kullanılacak çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Kullanılacak yöntem, ürün portföyüne ve şüpheli advers reaksiyon rapor sayısına bakılarak seçilmelidir. Ancak, tüm ruhsat sahiplerinin sistematik sinyal tespiti için sistemleri ve yöntemlerinin olması gerekmektedir.

Tüm ruhsat sahiplerinin, kullandığı sinyal tespit yöntemini tanımladığı ve anlattığı standart çalışma yöntemi gibi resmi yazılı prosedürel dökümanları olmalıdır. Bu dökümanlar sinyal tespitinde görev alan tüm personelin rol ve sorumlulukları, analize dâhil edilen bilgi kaynakları ve sinyal tespitinde kullanılan yöntem hakkında detaylı bilgi sağlamalıdır. Farmakovijilans sistem ana dosyasında da sinyal üretme, tespit ve değerlendirmeye ilgili yazılı prosedürlerin olması gerekmektedir (bkz. Modül V).

Buna ilâve olarak, ruhsat sahibinin sinyal tespit faaliyetinin sonuçlarına dayanarak alacağı aksiyonlar hakkında da yazılı prosedürleri olmalıdır. Bu prosedürler, olası sinyalin tanımlanmasından sonra yapılacak daha ileri analizleri de kapsamalıdır.

Ruhsat sahibi, bu faaliyetler sırasında alınan kararlar ve sonuçlar da dâhil olmak üzere sinyal tespit faaliyetlerini yeterli şekilde dökümanete etmelidir.

Sinyal analizi ile ilgili prosedürler asgari olarak aşağıdaki hususları içerecek şekilde düzenlenmelidir:

1. Advers reaksiyon raporlarının sıklığında, şiddetinde ve ölüm hızında artış meydana

gelmesi durumu: Advers ilaç reaksiyon raporlarının nasıl yönetileceği hususu Modül I'de anlatılmıştır. Ruhsat sahibi, yukarıda sözü edilen durumlarda derhal TÜFAM'ı bilgilendirmeli ve ilacın kalitesinden kaynaklanan bir durum olması olasılığına karşı, ilacın üretiminde hangi proseslerde bir değişiklik olduğunu gözden geçirmeli, değişiklik yapılan prosesleri yakın takibe almalı ve gerekli analizleri yaparak sonucundan Kurum'u haberdar etmelidir.

2. Kümülatif veride periyodik olarak sinyal aranması: PYRDR'ler; raporlama dönemindeki tüm verilerin gözden geçirilmesine olanak sağlamaları açısından sinyal tespit sisteminin önemli bir parçasını oluştururlar. Ancak özellikle üç yılda bir rapor hazırlanmasının gerektiği hallerde, bu süre sinyal tespiti için fazla uzun olabilir. İlaçların güvenliğinin sürekli olarak izlenmesi, ürün portföyünden bağımsız olarak, tüm ruhsat sahiplerinin görevidir. Bu nedenle, eğer ruhsat sahibi sadece PYRDR üretme sürecinde güvenlik verilerini analiz ediyorsa, bu durumun farmakovijilans denetimleri sırasında sorgulanacağını göz önünde bulundurmalıdır.
3. EMA'nın resmi internet sitesinde http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp adresinde "Güvenlilik sinyalleri hakkında Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesinin önerileri" başlığı altında her ay yayımlanan sinyalleri takip ederek, öneriler doğrultusunda gerekli aksiyonların alınması:
 - a. Eğer öneri, KÜB/KT'ye ilâve gerektiriyorsa, orjinal ilacın ruhsat sahibi, Kurum'a varyasyon başvurusunda bulunmalıdır.
 - b. Ruhsat sahibinden ilâve bilgi istenmişse konu Kurum'a bildirilerek ilâve bilgi EMA ile aynı zamanda Kurum'a da sunulmalıdır.
 - c. PYRDR'leri izleme, rutin farmakovijilans yapılması ya da bu aşamada herhangi bir işlem yapılmasına gerek duyulmadığı bildirilen diğer öneriler de dikkâte alınmalıdır. Bu durumu belgeleyen dökümanlar arşivlenmeli ve talep edildiğinde Kurum'a derhal sunulmalıdır.
4. FDA'nın resmi internet sitesinde <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/UCM082196> adresinde "FDA advers olay raporlama sistemi (FAERS)'nden tespit edilen yeni güvenlik bilgisi/ciddi risklerin olası sinyali" başlığı altında üç ayda bir yayımlanan sinyalleri takip ederek, öneriler doğrultusunda gerekli aksiyonların alınması
5. AEA'da PYRDR'lerde yapılan değerlendirmelerin sonucunun izlenmesi ve gerekli aksiyonların alınması: EMA'nın resmi internet sitesinde http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/psusa_search.jsp&mid=WC0b01ac0580902b8d adresinde "Periyodik güvenlik güncelleme raporlarının değerlendirme sonuçları" başlığı altında yayımlanan listeyi takip ederek, gerekli aksiyonların alınması:
 - a. Düzenleyici sonuç "devam" şeklinde ise; yapılacak işlem bulunmamaktadır.
 - b. Düzenleyici sonuç "varyasyon" ise; orjinal ilacın ruhsat sahibi, KÜB/KT'ye ilâve edilecek husus için Kurum'a varyasyon başvurusunda bulunmalıdır.

Sinyal tespiti ile ilgili olarak Kurum bilgilendirilirken, AEA'da planlanan ve yapılan eylemler ile Ülkemizde yapılması düşünülen eylemler hakkında açıklama yapılmalıdır. Kurum söz konusu sinyali değerlendirdikten sonra aşağıdaki eylemlerden biri veya birkaçına karar verebilir:

- Rutin farmakovijilans dışında bir eylem gerekmemektedir.
- Belirlenmiş bir zaman dilimi içerisinde ruhsat sahibi tarafından ilâve bilgi sunulmalıdır.
- RYP sunulması ya da RYP'yi güncellemesi gerekmektedir.
- Ruhsatta varyasyon yapılmalıdır.
- İlâve risk minimizasyonu önlemleri uygulanmalıdır.
- Ruhsat sahibi, üzerinde mutabık kalınmış bir protokol uyarınca ruhsatlandırma sonrası çalışmaya sponsor olmalı ve çalışmanın sonuçlarını Kurum'a sunmalıdır.
- Acil güvenlilik kısıtlaması uygulanmalıdır.
- Ruhsat askıya alınmalıdır.
- Ruhsat sahibinin farmakovijilans gerekliliklerine uyum sağlayıp sağlamadığının teyidi için denetim yapılmalıdır.

Kurum tarafından yukarıda yer almayan uygun herhangi bir eylem yapılmasına da karar verilebilir.

EKLER

EK 1 Sinyal Validasyon ve Değerlendirme Kontrol Listesi

Sinyal validasyonu

Önemli kaynaklar: KÜB, PYRDR, RYP, TITCK web sitesi ve diğer düzenleyici süreçler

1. Etkin madde için ilacın KÜB'ünde olay yer alıyor mu?
 - i. İlacın KÜB'ünü inceleyin.
 - Jeneriği olan etkin maddeler için önce yenilikçi ilacın KÜB'ünü kontrol edin.
 - Advers olayla ilgili KÜB'ün 4.3,4.4,4.5,4.6, 4.8, 4.9 kısımlarını kontrol edin.
 - Advers olayın KÜB'de benzer bir terim veya daha yüksek seviyedeki terimle yer alıp almadığını kontrol edin.
 - Advers olayın, aynı etkin maddeyi taşıyan başka bir ilacın KÜB'ünde yer alıp almadığını kontrol edin.
 - Advers olayın aynı sınıftan başka bir ilacın KÜB'ünde yer alıp almadığını kontrol edin.
 - Etkileşme olması durumunda, diğer ilaçların KÜB'lerinde etkileşmeye dair bilgi olup olmadığını kontrol edin.
2. Advers olay, bilinen ilişkinin yeni boyutunu mu gösteriyor?
 - Ortaya çıkış sıklığında artma
 - Süresinde veya advers reaksiyonun ortaya çıkmasına kadar geçen sürede değişiklik
 - Şiddette değişiklik
 - Ortaya çıkış kalıbında değişiklik (örn; özel popülasyonu etkilemesi)
 - Daha önce rapor edilen sonuçta değişiklik (örn: yeni ölümcül vakalar)
3. Düzenleyici süreçler içerisinde ilişki daha önce tarif edildi mi?
 - İlacın PYRDR'sini kontrol edin.
 - İlacın RYP'sini kontrol edin.
 - EMA, FDA sitelerini kontrol edin.
 - Aynı güvenilirlik uyarısıyla ilgili varyasyon başvurusu yapıp yapılmadığını kontrol edin.

Sinyal değerlendirmesi

Önemli kaynaklar: BOGR'ler, ulusal veri tabanları, literatür, EudraVigilance veri tabanı, DSÖ veri tabanı

1. Sinyali destekleyen vakaların gözden geçirilmesi
 - İlişkiyi destekleyen vakaların sayısı (Duplike vakalar ve zamansal ilişkisi uygun olmayan vakalar çıkarıldıktan sonra)
 - Yeterli bilgi (örn; şüpheli ilaç, rapor edilen olay, yaş ve cinsiyet, endikasyon, sonuç, birlikte kullanılan ilaçlar) ile uygun şekilde dökümanite edilen vakaların sayısı
 - Vakalar arasında kanıtın tutarlılığı (örn; kalıplar)
 - Veriliş yolu ve ilacın formülasyonu
 - Rapor kümelenmesi örn; birçok rapor aynı raporlayıcı tarafından gönderilebilir.
 - Olayın tanı kriterlerini yerine getiren vakalar
2. Güçlü yönler
 - Biyolojik ve farmakolojik olarak makul olması (olası mekanizma)
 - Doz ilişkisi
 - Pozitif sataşmayı ortadan kaldırma vakalarının sayısı

- Pozitif yeniden sataşma vakalarının sayısı
 - Olayın düşük arka plan insidansı
 - Başlangıcına kadar geçen zaman
3. Klinik önem
- Olayın ciddiyeti/şiddeti
 - Olayın tersinir olup olmadığı
 - Özel popülasyonları etkileyen olaylar (örn; gebeler, çocuklar, yaşlılar) veya altta yatan risk faktörleri olan hastalar
 - Farklı kullanım kalıplarında ortaya çıkan olaylar (örn; endikasyon dışı kullanım, kötüye kullanım, aşırı doz, ilaç kullanım hataları),
 - Aynı sınıftan diğer etkin maddelere uygulanabilecek ilişki
 - Önleme olasılığı
4. Dikkat edilcek diğer hususlar
- Olası sınıf etkisi
 - Olası ilaç-ilaç etkileşmesi
 - Olası kullanım hatası
 - Olası kalite hatası
 - Olası endikasyon dışı kullanım
 - Olası bağımlılık, suiistimal, kötüye kullanım
5. Zayıflıkları
- Vaka raporlarının veri kalitesinin zayıf olması
 - Karıştırıcı faktörleri olan/alternatif açıklamaları olan vakaların sayısının çokluğu
 - Uyarılmış raporlama belirtileri (örn; artan medya ilgisi)
 - Anormal raporlama kalıbı
 - Olayla ilgili diğer risk faktörlerinin varlığı: altta yatan hastalık, ko-morbiditeler, ko-medikasyonlar

İlave Bilgi Kaynakları

Önemli kaynaklar: Literatür, diğer advers reaksiyon veri tabanları, klinik çalışma verisi, kayıtlar, ilaç kullanım verisi, çalışmalar

1. İlâve veri
 - Ulusal veri tabanları (örn; literatürde tespit edilen sinyaller)
 - EudraVigilance veya VigiBase gibi daha büyük veri setleri içeren veri tabanları
 - Aynı sınıftan etkin maddeler hakkında bilgi
 - Benzer vaka raporlarına ilişkin literatür bulguları, farmakoepidemiolojik çalışmalar veya olası etki mekanizmasına ilişkin çalışmalar
 - Klinik çalışmalar
 - Pre-klinik veri
2. Maruziyet hakkında bilgi
 - PYRDR'den veya ulusal ilaç kullanım kayıtlarından elde edilen ilaç kullanım verisi (ulusal maruziyet, kullanım kalıpları)
 - Sağlık veri tabanları
3. İlâve bilgi
 - İlacın RYP'si (İlişkiye kanıt oluşturabilecek devam eden veya planlanan çalışmalar hakkında bilgi)
 - Kayıtlar

EK 2 Belirlenmiş Tıbbi Olaylar Listesi

Akut karaciğer yetmezliği (Acute hepatic failure)
Akut böbrek hasarı: Acute kidney injury
Agranülositoz (Agranulocytosis)
Anafilaktik reaksiyon (Anaphylactic reaction)
Anafilaktik şok (Anaphylactic shock)
Anafilaktoid reaksiyon (Anaphylactoid reaction)
Anafilaktoid şok (Anaphylactoid shock)
Anjioödem (Angioedema)
Saf alyuvar aplazisi (Aplasia pure red cell)
Aplastik anemi (Aplastic anaemia)
Otoimmün hemolitik anemi (Autoimmune haemolytic anaemia)
Otoimmün hepatit (Autoimmune hepatitis)
Otoimmün pankreatit (Autoimmune pancreatitis)
Azotemi (Azotaemia)
Körlük (Blindness)
Kemik iliği yetmezliği (Bone marrow failure)
Sağırılık (Deafness)
Sensörinöral sağırılık (Deafness neurosensory)
Kalıcı sağırılık (Deafness permanent)
Geçici sağırılık (Deafness transitory)
Eksfoliyatif dermatit (Dermatitis exfoliative)
Yaygın eksfoliyatif dermatit (Dermatitis exfoliative generalised)
Eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç reaksiyonu (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
İlaça bağlı karaciğer hasarı (Drug-induced liver injury)
Eritema multiforme (Erythema multiforme)
Febril nötropeni (Febrile neutropenia)
Granülositopeni (Granulocytopenia)
Hemoliz (Haemolysis)
Hemolitik anemi (Haemolytic anaemia)
Karaciğer yetmezliği (Hepatic failure)
Karaciğer enfarktüsü (Hepatic infarction)
Karaciğer nekrozu (Hepatic necrosis)
Fulminan hepatit (Hepatitis fulminant)
İmmün trombositopenik purpura (Immune thrombocytopenic purpura)
Barsak perforasyonu (Intestinal perforation)
İskemik pankreatit (Ischaemic pancreatitis)
Nötropenik kolit (Neutropenic colitis)
Nötropenik enfeksiyon (Neutropenic infection)
Nötropenik sepsis (Neutropenic sepsis)
Ödematöz pankreatit (Oedematous pancreatitis)
Optik iskemik nöropati (Optic ischaemic neuropathy)

Pankreatit (Pancreatitis)
Akut pankreatit (Pancreatitis acute)
Pansitopeni (Pancytopenia)
Ürünün mikrobiyal kontaminasyonu (Product contamination microbial)
Progresif multifokal lökoensefalopati (Progressive multifocal leukoencephalopathy)
Pulmoner arteriyal hipertansiyon (Pulmonary arterial hypertension)
Pulmoner fibrozis (Pulmonary fibrosis)
Pulmoner hipertansiyon (Pulmonary hypertension)
Böbrek yetmezliği (Renal failure)
Reye's sendromu (Reye's syndrome)
Rabdomiyoliz (Rhabdomyolysis)
Stevens-Johnson sendromu (Stevens-Johnson syndrome)
Ani kardiyak ölüm (Sudden cardiac death)
Ani duyma kaybı (Sudden hearing loss)
Ani görme kaybı (Sudden visual loss)
Trombotik trombositopenik purpura (Thrombotic thrombocytopenic purpura)
Torsade de pointes
Toksik epidermal nekroliz (Toxic epidermal necrolysis)
Toksik optik nöropati (Toxic optic neuropathy)
Ürün aracılığıyla enfeksiyon ajanının bulaşması (Transmission of an infectious agent via product)
Ventriküler fibrilasyon (Ventricular fibrillation)

Yararlanılan Kaynaklar:

1. Eudravigilance Expert Working Group (EV-EWG), Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance data analysis system. 26 June 2008, EMEA/106464/2006 rev. 1.
2. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Report of CIOMS Working Group VIII on Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance. Geneva:CIOMS; 2010.
3. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal Management, 22 June 2012, EMA/827661/2011.
4. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal Management (Rev 1), 4 August 2016, EMA/827661/2011 Rev 1 Draft for Public Consultation.
5. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX Addendum I: Methodological Aspects of Signal Detection from Spontaneous Reports of Suspected Adverse Reactions, 4 August 2016, EMA/209012/2015 Draft for Public Consultation.
6. <http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=115096&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7613&mn4=761> (31 Ekim 2016 tarihinde girildi).
7. <http://who-umc.org/graphics/28463.pdf> (31 Ekim 2016 tarihinde girildi).