TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MULTİPL SKLEROZDA KULLANILAN HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER VE KANSER BİLDİRİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ: ADVERS OLAY BİLDİRİM SİSTEMİ KULLANILARAK YAPILAN ORANTISIZLIK ANALİZİ

DR. ZEYNEP BÜŞRA SOYSAL

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MULTİPL SKLEROZDA KULLANILAN HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER VE KANSER BİLDİRİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ: ADVERS OLAY BİLDİRİM SİSTEMİ KULLANILARAK YAPILAN ORANTISIZLIK ANALİZİ

DR. ZEYNEP BÜŞRA SOYSAL

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ SERAP MÜLAYİM

2025

İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR 7

2. KISALTMALAR DİZELGESİ 8

3. TABLOLAR DİZELGESİ 9

4. ŞEKİLLER DİZELGESİ 9

5. ÖZET 10

6. ABSTRACT 11

7. GİRİŞ VE AMAÇ 12

8. GENEL BİLGİLER 13

8.1. MULTİPL SKLEROZ 13

8.2. MULTİPL SKLEROZ VE KANSER İLİŞKİSİ 20

8.3. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER 23

8.4. FARMAKOVİJİLANS 30

9. GEREÇ VE YÖNTEM 40

10. BULGULAR 44

11. TARTIŞMA 64

12. SONUÇ VE ÖNERİLER 73

13. EKLER 74

14. KAYNAKÇA 85

1. TEŞEKKÜR

Nöroloji ihtisas eğitimimde en büyük yol göstericim ve tezimin tüm aşamalarında destek olan Kocaeli Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı kıymetli hocam Prof. Dr. Hüsnü Efendi'ye,

Tezim boyunca sabrı, hoşgörüsü ve tüm destekleri için, her zaman anlayışla ve güler yüzle yaklaşan kıymetli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Serap Mülayim'e,

Nöroloji ihtisas eğitimime katkılarından dolayı tüm saygıdeğer Kocaeli Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Sayelerinde keyifli bir asistanlık dönemi geçirdiğim tüm çalışma arkadaşlarıma; sevgili nöroloji asistan arkadaşlarım ile nöroloji ailemizin tüm üyelerine,

ve

Bu hayattaki en büyük lütuflarıma, tüm eğitim hayatıma en önemli katkıların sahiplerine, en değerlilerime; anneme, babama ve abime,

Teşekkür ederim.

Zeynep Büşra Soysal

2. KISALTMALAR DİZELGESİ

BYS: Başka yerde sınıflandırılmamış

DMT: Hastalık modifiye edici tedavi (*disease modifying-therapy)*

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBV: Epstein Barr virüsü

EMA: Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicines Agency*)

FAERS: FDA Advers Olay Bildirim Sistemi (*FDA Adverse Event Reporting System*)

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (*United States Food and Drug Administration)*

GA: Güven aralığı

HLGT: Üst Düzey Grup Terimi (*High Level Group Term*)

HLT: Üst Düzey Terim (*High Level Term)*

HPV: Human papilloma virüs

LLT: En Alt Düzey Terim (*Lowest Level Term*)

MedDRA: Tıbbi Düzenleyici Faaliyetler İçin Tıbbi Sözlük (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*)

MS: Multipl skleroz

MSS: Merkezi sinir sistemi

NMB: Neoplaziler malign ve belirtilmemiş

PPMS: Primer progresif multipl skleroz

PRR: Orantılı Bildirim Oranı (*Proportional reporting ratio*)

PT: Tercih Edilen Terim (*Preferred Term*)

RİS: Radyolojik izole sendrom

ROR: Raporlama Olasılık Oranı (*Reporting odds ratio*)

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz

S1P: Sfingozin-1-Fosfat

SMQ: Standardize MedDRA Sorgusu (*Standardised MedDRA Query)*

SOC: Sistem Organ Sınıfı (*System Organ Class*)

SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz

TÜFAM: Türkiye Farmakovijilans Merkezi

3. TABLOLAR DİZELGESİ

Tablo 1. Hastalık modifiye edici tedavilerin klinik ve farmakovijilans çalışmalarındaki kanser bildirimleri, sayfa 27

Tablo 2. İlaç-advers olay kombinasyonlarının 2x2 olasılık tablosu, sayfa 37

Tablo 3. Tüm hastalık modifiye edici tedaviler için malignite bildirimlerinin SMQ sorgusuna göre sınıflandırılmış olgularının sayı, cinsiyet ve yaş özellikleri, sayfa 47

Tablo 4. Hastalık modifiye edici tedaviler ile malignite bildirimlerinin SMQ sorgusuna göre orantısızlık analizi sonuçları, sayfa 49

Tablo 5. Tüm hastalık modifiye edici tedaviler ile malignite açısından SMQ sorguları ve SOC hiyerarşisine göre listelenmiş kanser bildirimlerinin orantısızlık analizi sonuçları, sayfa 51

Tablo 6. SOC hiyerarşisinde HLGT'ler içerisinde pozitif güvenlik sinyalleri verenler ve sinyal veren HLGT'lerin altındaki tüm HLT'ler için ek olarak yapılan orantısızlık analizi sonuçları, sayfa 61

Tablo 7. SOC hiyerarşisi "neoplaziler benign, malign ve belirtilmemiş (kistler ve polipler dahil)" başlığı altındaki tüm HLGT ve HLT'ler, sayfa 74

4. ŞEKİLLER DİZELGESİ

Şekil 1. MedDRA SOC hiyerarşisi ve örnek bir sınıflama, sayfa 33

Şekil 2. Çalışmanın akış şeması, sayfa 43

Şekil 3. Hastalık modifiye edici tedaviler ile malignite advers olay bildirimi arasındaki ilişkinin ROR ve %95 GA ile gösterildiği forest plot grafiği, sayfa 50

5. ÖZET

Amaç: Bu gözlemsel, kesitsel, vaka-vaka dışı çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Advers Olay Bildirim Sistemi (FAERS) veri tabanındaki advers olay bildirim raporları kullanılarak multipl skleroz (MS) hastalık modifiye edici tedavileri (DMT) ile kanser bildirimi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: FAERS'ten 2004 yılı başından 2024 yılı sonuna kadar olan tüm advers olay raporları kullanılarak, advers olaylar MedDRA standardize sorgulardan "malignite ve tanımlanmamış tümörler" ile alt başlıkları ve sistem organ sınıfından "neoplaziler benign, malign ve belirtilmemiş" başlığının alt gruplarından sadece maligniteyle ilişkili olanlar her DMT için ayrı ayrı incelenmiştir. Yalnızca MS endikasyonu ile FDA onayı bulunan DMT'ler için tüm raporlar dahil edilmiştir; ancak MS dışında da endikasyonlara sahip DMT'ler için yalnızca 'MS' endikasyonu belirtilen raporlar alınarak analiz yapılmıştır. Her bir malignite ve her bir DMT ikili kombinasyonları için orantısızlık analizleri yapılmıştır; raporlama olasılık oranı (ROR) ve orantılı raporlama oranı ile bunların %95 güven aralıkları (GA) hesaplanmıştır.

Bulgular: Hiçbir DMT ile genel malignite veya non-hematolojik malignite veya hematolojik malignite bildirimi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Alt grup analizlerinde pozitif güvenlik sinyali tespit edilen kanser grupları ROR (%95 GA) değerleri ile; alemtuzumab için non-hodgkin B-hücre lenfoma 6,49 (2,67–15,81), endokrin neoplazileri malign ve belirtilmemiş (NMB) 3,63 (2,09–6,28) ve deri NMB 2,99 (2,00–4,49); fingolimod için deri NMB 4,33 (4,02–4,66), oküler neoplaziler 2,76 (1,66–4,59) ve non-hodgkin T-hücre lenfoma 2,15 (1,57–2,97); kladribin için lösemiler 2,43 (1,43–4,13) ve renal ve üriner sistem NMB 2,18 (1,23–3,86); rituksimab için gastrointestinal NMB 3,13 (1,93–5,06); diğer S1P modülatörleri için deri NMB 2,04 (1,54–2,68); interferon beta-1a için sinir sistemi NMB 2,82 (2,56–3,10), oküler neoplaziler 2,71 (1,90–3,88) ve endokrin NMB 2,45 (2,23–2,69) ve interferon beta-1b için endokrin NMB 2,30 (1,78–2,98) idi.

Sonuç: DMT'ler ile genel kanser bildirimi arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak, kanser alt grup analizlerinde bazı DMT'ler için pozitif güvenlik sinyalleri tespit edilmiştir. Bu bulgular, güçlü kanıtların olduğu popülasyon temelli çalışmaların gerekliliğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: *multipl skleroz, kanser, hastalık modifiye edici tedavi, orantısızlık analizi, advers olay bildirim sistemi*

6. ABSTRACT

Objective: This observational, cross-sectional, case–non-case study aims to investigate the association between multiple sclerosis (MS) disease-modifying therapies (DMT) and cancer reporting using adverse event reports (AER) from the United States Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS).

Materials and Methods: Using all AERs of FAERS from the beginning of 2004 to the end of 2024, adverse events were analyzed separately for each DMT according to MedDRA standardized queries of 'malignant and unspecified tumors' and their subcategories, as well as malignancy-related subcategories under the system organ class 'neoplasms benign, malignant and unspecified'. For DMTs approved by the FDA solely for the indication of MS, all reports were included; for DMTs with additional indications, only reports with "MS" as the indication were included. Disproportionality analyses were conducted, and reporting odds ratios (ROR) and proportional reporting ratios with 95% confidence intervals (CI) were calculated.

Results: No association was found between any DMT and overall malignancy, non-hematologic malignancy, or hematologic malignancy reporting. Subgroup analyses identified positive safety signals for specific cancer groups with ROR (95% CI) values as follows: for alemtuzumab, non-Hodgkin B-cell lymphoma 6.49 (2.67–15.81), endocrine neoplasms malignant and unspecified (NMU) 3.63 (2.09–6.28), and skin NMU 2.99 (2.00–4.49); for fingolimod, skin NMU 4.33 (4.02–4.66), ocular neoplasms 2.76 (1.66–4.59), and non-Hodgkin T-cell lymphoma 2.15 (1.57–2.97); for cladribine, leukemias 2.43 (1.43–4.13) and renal and urinary tract NMU 2.18 (1.23–3.86); for rituximab, gastrointestinal NMU 3.13 (1.93–5.06); for other S1P modulators, skin NMU 2.04 (1.54–2.68); for interferon beta-1a, nervous system NMU 2.82 (2.56–3.10), ocular neoplasms 2.71 (1.90–3.88), and endocrine NMU 2.45 (2.23–2.69); and for interferon beta-1b, endocrine NMU 2.30 (1.78–2.98).

Conclusion: No association was found between DMTs and overall cancer reporting. However, subgroup analyses revealed positive safety signals for some DMTs. These findings highlight the necessity of population-based studies providing robust evidence.

Keywords: *multiple sclerosis, cancer, disease-modifying therapies, disproportionality analysis, adverse event reporting system*

7. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde (MSS) inflamasyon ve nörodejenerasyonla seyreden, demiyelinizasyon ve değişen derecelerde aksonal ve nöronal hasar ile karakterize immün aracılı kronik bir hastalıktır.

MS'li bireylerin, artmış kanser riski taşıyıp taşımadığını belirlemek karmaşıktır. MS'te immün sisteminin aktivasyonu, artmış immün sürveyans ile kanser karşıtı koruyucu etkilere yol açabilirken; kronik inflamasyon ve bazı immünsupresif tedavilerin kullanımı, kansere karşı immün korumanın kaybına veya immün sisteminin pro-tümorojenik hale gelmesine neden olabilir. [1,2]

Hastalık modifiye edici tedaviler (DMT), MS hastalarına belirgin yarar sağlamış olmakla birlikte, uzun süreli kullanımlarının gerekliliği ve maruziyet süresi düşünüldüğünde, kanser riskinin değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Kladribin, fingolimod, alemtuzumab ve okrelizumab gibi bazı DMT'lerin ilaç prospektüslerinde potansiyel kanser riskine ilişkin uyarılar vardır. [3]

Büyük ölçekli çalışmalar ve meta-analizler, genel kanser riskinde veya MS'te kanser morbidite ve mortalitesinde belirgin bir artış olmadığını göstererek bir miktar güvence sağlamaktadır. Bununla birlikte, yaş, genetik ve komorbiditeler artmış kanser riskine katkıda bulunarak kanser riskinin değerlendirmek zorlaşmaktadır. [4–12]

Literatürde DMT ve advers olay olarak kanser bildirimi ilişkisinin incelendiği iki farmakovijilans çalışması bulunmakta olup ikisi de 2020 yılına kadar olan verileri dahil etmiştir. Biri Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Advers Olay Bildirim Sistemi (FAERS) veri tabanı kullanılarak, diğeri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) iş birliğindeki VigiBase veri tabanı kullanılarak yapılmıştır. [13,14] Bu çalışmalarda bazı seçilmiş DMT'ler incelenmiştir ve bütün kanser alt grupları incelenmemiştir. Kanser gelişiminin vakit alan bir süreç olması, son çalışmalardan bu yana dört sene geçmesi ve 2020'den sonra FDA onayı alan DMT'ler olması yeni bir farmakovijilans çalışmasına ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür.

Bu çalışmanın amacı, FAERS veri tabanındaki advers olay bildirim raporları kullanılarak, tüm FDA onaylı MS DMT'leri ile tüm kanser ve kanser alt gruplarının bildirimi arasındaki ilişkinin orantısızlık analizleri yapılarak incelenmesidir.

8. GENEL BİLGİLER

8.1. MULTİPL SKLEROZ

8.1.1. Tanım

MS, MSS'nin inflamasyon ve demiyelinizasyonu ile karakterize, değişen derecelerde aksonal ve nöronal kaybın olduğu, immün aracılı kronik bir hastalıktır. [15]

Genç erişkinlerde (18-40 yaş) travmatik olmayan dizabilitenin en sık nedenlerinden biridir. [16] Oluşturduğu nörolojik disfonksiyon; duyu, mobilite, denge, sfinkter fonksiyonu, görme ve kognisyonda etkilenme gibi farklı şekillerde olabilir. Değişen derecelerde düzelebilen veya düzelmeyen relapslarla seyredebileceği gibi sinsi yavaş ilerleyici özellik de gösterebilir. [15]

Tıbbi maliyetler ve dolaylı iş gücü kaybı nedeniyle önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır ve hastaların günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde etkilemektedir.[17]

8.1.2. Epidemiyoloji

Multipl Skleroz Uluslararası Federasyonu tarafından hazırlanan açık erişimli küresel derleme olan MS Atlas'ın 3. sürüm verilerinin yorumlandığı bir epidemiyoloji çalışmasında 2020 yılında dünyada MS'li kişi sayısının 2,8 milyona ulaştığı tahmin edilmektedir. 2013'teki MS Atlas verileri ile aynı metodoloji kullanılarak bakıldığında, 2020'deki bu tahmin 2013 yılına göre %30 daha yüksektir. 2020 küresel MS prevalansı, 100.000 kişi başına 35,9 (%95 GA: 35,87–35,95) olarak hesaplanmıştır. Veri sağlayan 75 ülke genelinde birleştirilmiş insidans oranı, yılda 100.000 kişi başına 2,1 (%95 GA: 2,09–2,12) olarak bulunmuştur. Bu, dünyada her beş dakikada bir kişiye MS tanısı konulduğu anlamına gelmektedir. [18]

Yine MS Atlas verilerine göre, kadınların MS olma insidansı erkeklerden iki kat fazladır, bazı ülkelerde kadın/erkek oranı 4:1'e kadar çıkmaktadır. [18]

MS medyan tanı yaşı 32 yaştır. [18] En sık görülen klinik tipi olan relapsing-remitting MS'te (RRMS) hastalar genellikle ilk semptomlarını 20-40 yaş arası yaşarlar. [19] 93 hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında, 18 yaş altı olarak tanımlanan erken başlangıçlı MS'ler tüm MS'lerin ortalama %10.5'ini oluştururken, [20] 11 çalışmanın incelendiği bir meta

analizde ise 50 yaş üzeri olarak tanımlanan geç başlangıçlı MS'ler tüm MS'lerin ortalama %5'ini oluşturduğu bulunmuştur. [21]

Literatürde yer alan geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar da MS'in coğrafi dağılım özelliklerini ve enlemle ilişkisini vurgulamaktadır. MS Atlas 3. sürüm verileri ile 160'tan fazla ülkeden elde edilen küresel hastalık yükü (*global burden of disease*) 2016 verileri bu eğilimi doğrular niteliktedir. Buna göre MS prevalansı Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Avustralya'da daha yüksek bulunurken; Güneydoğu Asya ve Afrika'da en düşük seviyelerdedir ve ekvator çevresinde prevalans daha düşüktür (18,22).

8.1.3. Etiyoloji ─ Risk Faktörleri

MS'in kesin nedeni bilinmemektedir, ancak çeşitli genetik duyarlılık ve çevresel faktörlerle ilişkilendirilmiştir. [22]

8.1.3.1. Genetik

MS'te direk ilişkisi gösterilmiş tek bir oto-antijen, oto-antikor veya infeksiyöz ajan saptanmamıştır. Ama, MS yatkınlık genlerinin çoğunun diğer otoimmün hastalıklarda da belirlenmesi ve hastalığın immünsupressif tedavilere yanıt vermesi, primer organ spesifik bir otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmesine neden olmaktadır [23]

Uluslararası Multipl Skleroz Genetik Konsorsiyum'un 14,802 MS hastası ve 26,703 eşleştirilmiş kontrolden elde edilen örnekler üzerinde yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (*GWAS*) MS riskini artıran 200'den fazla gen varyantı tanımlanmıştır.[24]

Bunlar içinde en güçlü ilişki, Immunochip çalışmasının bir parçası olarak Avrupa kökenli 11 bağımsız kohorttan genotiplendirilmenin yapıldığı bir çalışmada, insan lökosit antijeni HLA DRB1*1501 haplotipi ile bulunmuş olup, yaklaşık 3 kat artmış risk ile ilişkilidir. [25]

Ancak genetik faktörler tek başına hastalığı açıklamakta yetersizdir. Genel popülasyonda MS gelişme riski yaklaşık %0,1 civarındayken, birinci derece akrabalarda bu oran %2–4 düzeyindedir. Monozigot ikizlerde konkordans oranı %30–50 arasında bildirilmiş olup, bu da genetik faktörlerin yanı sıra çevresel etkilerin de hastalık gelişiminde rol oynadığını göstermektedir. [26]

8.1.3.2. Cinsiyet

MS prevelansında cinsiyet farklılığı da belirgindir. Kadınlarda MS sıklığının 2 kat fazla olmasının genetik, hormonal, çevresel faktörler ve yaşam tarzı farklılıkları gibi multifaktöriyel sebeplerle olduğu düşünülmektedir.[27]

Kadınlardaki MS insidansının 20. yüzyılın başlarından sonuna doğru artmasındaki bu değişimin obezite sıklığındaki artış, daha az çocuk sahibi olma, sigara tüketimindeki artış, hormonal kontraseptif kullanımı gibi durumlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. [28]

8.1.3.3. Yaş

MS başlangıç yaşı ortalama 20-40 yaş arasındadır. Başlangıç yaşı hastalık seyri açısından önemli bir belirleyicidir. Erken başlangıçlı MS'te sekonder progresyona dönme süresi daha uzundur ama kronolojik yaş olarak daha erken başlar, buna karşılık geç başlangıçlı MS, daha hızlı dizabilite kümülasyonu ile ilişkilidir. [29] [30]

8.1.3.4. Coğrafya

MS görülme sıklığı coğrafi dağılım göstermekte ve özellikle enlem farklılıklarıyla belirginleşmektedir. Yüksek enlemlerde hastalık prevalansı artarken, ekvatora yakın bölgelerde daha düşük oranlar bildirilmektedir. Bu durum, ultraviyole B ışınımına maruziyet ve vitamin D düzeyleri gibi çevresel faktörlerle ilişkilendirilmektedir.[31,32]

Göç çalışmaları da bu ilişkiyi desteklemektedir. Düşük riskli ülkelerden yüksek riskli ülkeye göç eden yetişkinler MS geliştirme açısından düşük risk taşırken, yüksek riskli ülkede doğan bu göçmen yetişkinlerin çocuklarında MS gelişme riski yüksektir. Bu bulgular, MS epidemiyolojisinde yalnızca genetik yatkınlığın değil, erken yaşam dönemindeki çevresel faktörlerin de önemli rol oynadığını düşündürmektedir. [33]

8.1.3.5. Güneş ışığı ve Vitamin D

Düşük vitamin D seviyesi ve MS gelişim riski arasında ilişki olduğu tahmin edilmektedir. Düşük güneş ışığına maruziyet, MS riskini hem doğrudan immün sistem üzerine etkisi ile, hem de dolaylı olarak vitamin D eksikliği aracılığıyla artırmaktadır.[31]

8.1.3.6. Epstein-Barr virüsü (EBV)

EBV, enfeksiyonu en önemli çevresel risk faktörlerinden biridir. Prospektif bir kohortta 10 milyondan fazla Amerika Birleşik Devleti askerinin serum örneklerinin incelenmesi, EBV serokonversiyonunu takiben MS riskinin 32 kat arttığını göstermiştir. [34]

EBV antijeni EBNA1'e karşı oluşan antikorların, miyelin proteinleri ile moleküler taklit yoluyla çapraz reaksiyona girebildiğinin gösterilmesi nedeniyle, EBV ile enfekte B hücrelerinin, otoimmün yanıtları tetikleyerek MSS'de anormal immün aktiviteye yol açabileceği düşünülmektedir. [35]

8.1.3.7. Sigara

14 çalışmayı kapsayan bir meta analizde, sigara içenlerde MS gelişme riskinin yaklaşık %50 oranında artmakta olduğu bulunmuştur [36], ayrıca toplum temelli bir vaka kontrol çalışmasında çevresel sigara dumanına maruz kalanlarda ise riskin %30 artığı gösterilmiştir. [37] Sigara, yalnızca hastalık riskini artırmakla kalmaz, İsveç Ulusal MS kaydı sistemi kullanılan bir kesitsel çalışmada aynı zamanda dizabilitenin ilerlemesi ve sekonder progresif MS'e (SPMS) geçiş ile de ilişkili bulunmuştur.[38]

8.1.3.8. Obezite

Özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde obezite, MS için önemli ve değiştirilebilir bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Prospektif bir kohort çalışmasında, çocukluk ve adolesan dönemde vücut kitle indeksi yüksek olan bireylerde MS gelişme riskinin sırasıyla 3 ve 2 kata kadar arttığı gösterilmiştir. [39]

8.1.3.9. Mikrobiyota

Bağırsak mikrobiyotasının da immün sistemde değişiklikler yaparak nöroinflamatuvar hastalıklara neden olabileceği düşünülmektedir. Kan beyin bariyeri bütünlüğü ve mikroglial olgunlaşma üzerinde etkileri vardır. MS hastalarında özellikle proinflamatuvar bakteri türlerinin artışı, kısa zincirli yağ asidi üreten koruyucu türlerin azalması ile T_H17 hücre yanıtlarını güçlendirip düzenleyici T hücreleri olan Treg hücrelerini baskılayarak MSS'de otoimmün inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir. [40]

8.1.4. Patofizyoloji – İmmünoloji

Sağlıklı kişilerde periferik tolerans mekanizmaları, oto-reaktif immün hücreleri gelişimleri sırasında, T hücreleri için timusta, B hücreleri için kemik iliğinde elimine eder ve dolaşıma katılmasını engeller. Bu periferik tolerans, oto-reaktif hücrelerin baskılanmaya direnç göstermesi veya Treg işlev bozukluğu ile bozulabilir. [41]

MS gelişiminde en sık üzerinde durulan mekanizma; genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile oto-reaktif T hücrelerin elimine olmaması ve MSS'ye girerek patojenik bir kaskat başlatması [42] ile demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon, sinaptik kayıp, oligodendrogliopati ve sonunda doku kaybı ile astrogliozisin gelişmesidir. [23]

En çok üzerinde durulan T hücreleri ise CD8+ T, CD4+ T yardımcı T_H1 ve T_H17 hücrelerdir. CD4+ T hücreleri, özellikle T_H1 ve T_H17, kan-beyin bariyerini aşarak MSS'ye göç eder. CD4+ T hücreleri, IFN-γ, IL-17 ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinler salgılayarak mikroglia ve makrofajları aktive eder, böylece demiyelinizasyon ve aksonal hasarı tetikler. Bazı DMT'lerin etkinliğinin, T hücre farklılaşmasını T_H1 ve T_H17'den, daha az inflamatuvar özelliklere sahip olan T_H2 fenotipine kaydırılmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. CD8+ T hücreleri ise beyaz maddede ve gri madde kortikal demiyelinizan lezyonlarda CD4+ T hücrelerine kıyasla daha yüksek sıklıkta bulunur ve sayıları aksonal hasar ile yakından korelasyon gösterir. CD8+ T hücreleri, MHC sınıf I aracılığıyla nöronal ve oligodendrosit antijenlerini tanır ve perforin-granzim yoluyla doğrudan sitotoksik hasar oluşturur. Ayrıca, Treg immün toleransı sağlamakla görevli olsa da MS'te sayıca ve işlevsel olarak yetersizdir, bu da kronik inflamasyonun sürmesine katkıda bulunur. [23,41,42]

Tarihsel olarak MS'in T lenfosit aracılı bir hastalık olduğu düşünülmekteydi, ancak MS patogenezinde B hücrelerin de önemi anlaşılmıştır. B hücreleri, miyelin antijenlerini MHC-II aracılığıyla T hücrelerine sunarak adaptif yanıtı sürdürür, IL-6 ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinler salgılar. İntratekal antikor üretimi ile beyin omurilik sıvısında görülen MS tanı kriterlerinde de yer alan oligoklonal bantların oluşumuna katkıda bulunur. İnflamatuar B hücre infiltratları, meninkslerde lenfoid foliküller oluşturabilir ve bu infiltratların yoğunluğu, kortikal lezyonlar, nörodejenerasyon ve klinik özürlülük ile ilişkilidir. [41,42] B hücreleri aynı zamanda EBV için bir rezervuar görevi görebilir. B hücrelerini tüketmeye yönelik CD20 proteini hedefleyen monoklonal antikorların kullanımı ile görülen tedavi yanıtı, B hücrelerin antijen sunmasının azalmasına ve proinflamatuvar

kemokin salınımının azalmasına neden olması ile, dolayısıyla CD4+ ve CD8+ T hücrelerin proinflamatuvar etkinliğinin azalması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. [41]

MS'te mikroglialar akut ve kronik lezyon oluşumuna katıldığı gibi remiyelinizasyon ve nöronal onarımı da destekleyebilirler. Erken aktif MS lezyonlarında, fagositik hücrelerin yaklaşık %40'ını proinflamatuvar mikroglialar oluşturmaktadır. MS patogenezindeki bu önemlerinden dolayı hem B hücrelerinde hem de MSS mikroglialarında eksprese edilen bruton tirozin kinazı inhibe eden ajanların klinik çalışmaları devam etmektedir. [41,43]

Klasik MS relapsları, kan-beyin bariyerinin bozulmasına bağlı akut inflamatuvar aktivite ile karakterizedir. Bu durum, manyetik rezonans görüntülemede gadolinyum tutan lezyonlarla gösterilir. [44] Klasik akut lezyonların patolojisinde, tipik olarak merkezde bir ven etrafında B, T, plazma hücreleri ve makrofajların infiltrasyonu görülür. CD8+ T hücreleri ve aktive mikroglialar miyelin yıkımına yol açar, B hücreleri ise diğer T hücrelerin ve makrofajların toplanmasını sağlar; bu da akson hasarına ve kan-beyin bariyerinin bozulmasına yol açar. Akut lezyonlarda demiyelinizasyonun yanı sıra aksonal ve nöronal hasar da meydana gelir. Lezyonlar ilerledikçe farklı derecelerde remiyelinizasyon gözlenir. Daha önce esas olarak beyaz cevher hastalığı olduğu düşünülen MS'te, artık tüm alt tiplerde kortikal ve derin gri cevher tutulumunun da olduğu bilinmektedir ve bunun çok erken dönemlerde dahi mevcut olduğu ve özürlülük progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[23,41]

8.1.5. Klinik Prezentasyon

MS, MSS'nin herhangi bir yerini tutabileceği için bulgu ve şikayetler demiyelinizan plağın bulunduğu lokalizasyona göre değişiklik gösterir. [45]

MS'in klasik klinik tabloları arasında tek taraflı optik nörit, parsiyel miyelit, fokal duyusal bozukluklar veya beyin sapı sendromları yer alır. [46] Ancak, MS semptomları birçok başka hastalıkla örtüşebileceği için ayrıntılı klinik sorgulama önemlidir. [45]

MS'te klinik atak ya da relaps; MSS'de fokal veya multifokal inflamatuvar demiyelinizan bir olayı yansıtan semptomlar ve objektif bulgularla birlikte ortaya çıkan, akut ya da subakut gelişen, en az 24 saat süren, iyileşme ile ya da iyileşme olmadan seyreden ve ateş ya da enfeksiyon yokluğunda gözlenen tek bir klinik epizod olarak tanımlanır. [46]

8.1.6. Klinik Fenotipler

MS klinik seyri, Lublin ve arkadaşlarının 2013 yılında revize ettiği sınıflamaya göre dört ana fenotip altında tanımlanmaktadır. Bu fenotipler klinik izole sendrom (KİS), RRMS, SPMS ve primer progresif MS (PPMS) olarak adlandırılmaktadır.

KİS, demiyelinizan MSS hastalığını kuvvetle düşündüren ancak MS tanısı için zamanda yayılım kriterlerini karşılamayan ilk klinik olayı tanımlar. KİS'ten MS'e dönüşüm optik nöritten sonra %85'e kadar, transvers miyelitte %61'e kadar ve beyin sapı sendromlarında %60'a kadar olan oranlarında gözlemlenmiştir. KİS, 20 yıla kadar takip süresinde %80'e varan MS'e dönüşüm oranı göstermiştir. [47]

RRMS, MS'in en yaygın tipidir ve başlangıçta olguların %85'ini oluşturur. Nörolojik işlevlerde akut kötüleşmenin olduğu "relaps" dönemleri (yeni semptomların ortaya çıkması veya mevcut semptomların kötüleşmesi) ile karakterizedir; bu atakları tam veya kısmi düzelme izler ("remisyon") ve belirgin bir progresyonu görülmez. Ataklar arasında nörolojik bulgular sabit kalabilir veya tamamen düzelebilir; ancak zamanla nöronal hasar birikimi sonucu kalıcı sekel gelişebilir. Ortalama başlangıç yaşı 30 olup, kadınlarda 3 kat daha fazla görülür. [45,47]

PPMS, semptomların başlangıcından itibaren, başlangıçta relaps veya remisyon olmaksızın nörolojik işlevlerde sürekli kötüleşme ile karakterizedir. Başlangıçta olguların yaklaşık %10-20'sini oluşturur. Sıklıkla 40 yaştan sonra başlar. Erkek ve kadınlarda eşit oranda görülür. [45,47]

SPMS, başlangıçta relapsing-remitting bir seyri takiben, hastalık relaps olsun ya da olmasın daha sürekli ilerleyici hale gelmesi ile tanımlanır. RRMS'i olan tedavi edilmemiş hastaların büyük bir kısmı ortalama 19 yıl içinde yavaş yavaş sekonder progresif MS'e dönüşür. RRMS'ten SPMS'e dönüşümde birkaç prediktör tanımlanmıştır; bunlar erkek cinsiyet, geç başlangıç yaşı, spinal kord tutulumu ve inkomplet atak iyileşmesidir. [47]

Ayrıca, sınıflandırmada yer almayan ancak bahsedilmeye değer olan bir başka tanım da radyolojik izole sendromdur (RİS). RİS, klinik belirti veya semptomların yokluğunda, demiyelinizasyonu kuvvetle düşündüren tesadüfen saptanmış manyetik rezonans görüntüleme anormalliklerininin olduğu durumu tanımlar. KİS'e dönüşüm oranının %30 olduğunu ve bu dönüşümün medyan süresinin 5,4 yıl olduğunu bulunmuştur. Spinal kord tutulumu, erkek cinsiyet, genç yaşta görülmesi, kontrast tutan lezyonlar, infratentoriyal

lezyonlar ve pozitif beyin omurilik sıvısı profili MS'e dönüşüm için risk faktörleridir. RİS lezyonlarının 5 yıl içerisinde MS'e dönüşme olasılığı %34 bulunmuştur. [47]

8.2. MULTİPL SKLEROZ VE KANSER İLİŞKİSİ

Kanser en temel tanımıyla, vücuttaki bazı hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ve vücudun diğer bölgelerine yayılmasıyla karakterize bir hastalıktır. MS'li bireylerin, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi artmış kanser riski taşıyıp taşımadığını belirlemek karmaşıktır. İmmün sistem hem MS'te hem de kanserde önemli rol oynamaktadır. Bu durum, aşırı aktif immün sisteminin ikili etkilerinden kaynaklanan bir paradoks oluşturur. MS'te immün sisteminin aktivasyonu, immün sürveyansı artırarak kanser karşıtı koruyucu etkilere yol açabilirken; kronik inflamasyon ve bazı immünsupresif tedavilerin kullanımı, kansere karşı immün korumanın kaybına ya da immün sisteminin pro-tümorojenik hale gelmesine de neden olabilir. [1,2]

Hem kanser indüksiyonu hem de kanser inhibisyonu olasılığının oluşturduğu bu ilginç ikilem, immünsupresif ve immünmodulatuar MS ilaçlarının bireysel yatkınlığa ve immün sisteminin durumuna bağlı olarak farklı şekillerde etkileyebileceğini düşündürmektedir. [1]

MS hastalarının DMT'lere uzun süreli maruz kaldığı düşünüldüğünde, kanser riskinin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri ve uzun dönem verilerin yetersizliği nedeniyle kladribin, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab ve okrelizumab gibi bazı DMT'lerin ilaç prospektüslerine potansiyel kanser riskine ilişkin uyarılar eklenmiştir, ayrıca Avrupa İlaç Ajansı (EMA) gibi düzenleyici otoriteler, risk yönetim planları ve risk azaltma önlemlerinin kullanılmasını önermektedir.[3]

Buna karşılık, inflamasyonun kanserin önemli bir tetikleyicisi olduğu ve anti-inflamatuvar ilaçların (non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve asetilsalisilik asit gibi) kanser başlangıcını önleyebileceği veya geciktirebileceğini gösteren kanıtlar bulunduğu göz önünde bulundurulduğunda, araştırılması gereken alternatif bir hipotez de DMT'lerin bazı kanser türlerinin riskini potansiyel olarak azaltabileceği yönündedir. [3]

MS tedavisinde kullanılan ilaçlardan rituksimab, kladribin ve metotreksat gibi bazı ilaçlar yeniden konumlandırılmadan (*drug re-purposing*) önce kanser tedavisinde kullanılmıştır. Dimetil fumarat, fingolimod ve teriflunomid gibi DMT'ler ise antitümör potansiyelleri açısından değerlendirilmiştir. [1]

MS hastalarında kanser prevalansı ve insidansı ile ilgili veriler çelişkilidir. Oral ve intravenöz DMT'lerin kullanılmaya başlanmasından önce yapılan çalışmalar, tedavi edilmeyen MS hastalarında veya interferonlar ve glatiramer asetat ile tedavi edilen MS hastalarında kanser riskinin genel popülasyonla eşit ya da daha düşük olduğunu öne sürerken, bazı çalışmalar ise belirli kanser türlerinde artmış risk bildirmiştir. [1]

Büyük ölçekli çalışmalar ve meta-analizler, genel kanser riskinde veya MS'te kanser morbidite ve mortalitesinde belirgin bir artış olmadığını göstererek bir miktar güvence sağlamaktadır. Bununla birlikte, yaş, genetik ve komorbiditeler artmış kanser riskine katkıda bulmaktadır, ayrıca bazı MS DMT'lerine maruz kalma da bu riski artırabilir. Bu durum, büyük gözlemsel çalışmalarda ilişki ve nedenselliğin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. [2]

Ancak, bazı spesifik kanser alt tipleri konusunda belirsizlikler devam etmektedir. Meme kanserlerinde artış eğilimi, MSS kanserlerinde (muhtemelen yakın manyetik rezonans görüntüleme takibine bağlı aşırı tanıya bağlı olarak) risk artışı olasılığı, mesane kanserlerinde artış eğilimi (kronik üriner kateterizasyon, nörojen mesane komplikasyonları veya siklofosfamid tedavisi gibi karıştırıcı faktörlerden dolayı) ve kolorektal kanser riskinde azalma olasılığı bildirilmiştir. [48] MS'li bireyler sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede daha fazla tanısal test ve incelemeye tabi tutulmaktadır. Bu nedenle, MS hastalarında malignitelerin daha erken ve daha yüksek oranda saptanma olasılığı vardır. [11]

Genel olarak azatiyoprin, metotreksat, siklofosfamid ve mitoksantron gibi immünsupresif tedavilerin MS hastalarında artmış kanser riski ile ilişkili olduğu ve bu riskin hastanın ailede kanser öyküsü, tedavi süresi ve kümülatif doz ile ilişkili olduğu konusunda fikir birliği vardır. Daha yakın tarihli büyük kohort çalışmaları ise oral ve intravenöz tedavileri alkol ve sigara gibi diğer kanser risk faktörleriyle birlikte değerlendirerek MS popülasyonunda artmış bir kanser riski göstermemiştir.[1] MS immünmodülatör tedavileri ile artmış bir kanser riski gözlenmezken, MS immünsupresif tedavilerile artmış risk bildirilmiştir. [49]

İmmünsupresif MS DMT'leri, immün sisteminin kanser hücrelerini tanıma ve ortadan kaldırma yeteneğini zayıflatarak kanser gelişimi ve progresyonu konusunda endişelere yol açmaktadır. Bu durum özellikle immünojenik kanserler için önemlidir. Örneğin, melanom, renal hücreli karsinom, PD-L1 pozitif akciğer kanseri ve DNA uyumsuzluk onarım defekti olan kolorektal kanser gibi kanserler, başlangıçta gelişimlerini baskılayan güçlü bir immün yanıtı tetikler. MS ile ilişkili immünsupresyon, bu immün kontrolü zayıflatabilir ve bu kanserlerin ilerlemesine sebep olabilir. [2]

İmmünojenik olmayan kanserler, örneğin östrojen reseptör pozitif meme kanseri ve glioblastoma multiforme, belirgin bir immün yanıt uyandırmaz ve immün durumdan bağımsız olarak ilerleyebilir. Bununla birlikte, bu tümörler immün kaçışa izin veren mikroçevreler oluşturarak bağışıklık sisteminin denetiminden kurtulabilir; immünsupresif DMT'ler bu süreci daha da artırabilir. [2]

İmmünosenesans, yani yaşlanmaya bağlı bağışıklık sistemi yanıtlarındaki azalma hem MS'in klinik seyrini hem de ileri yaşlardaki kanser riskini etkilemektedir. Yaşlanmayla birlikte bağışıklık sistemi inflamasyonu düzenleme ve immün sürveyansı sürdürme kapasitesini kaybeder. Paradoksal olarak bu durum, MS'te inflamatuvar aktivitenin azalmasına yol açabilirken aynı zamanda kronik inflamasyonu artırabilir, kansere yatkınlığı yükseltebilir; özellikle de önceki ya da mevcut immünsupresyon öyküsü olan bireylerde bu risk daha belirgindir. Ayrıca, bazı MS hastalarında DMT kullanılmadığı ve tanı anında aktif inflamatuvar hastalık bulunmadığı durumlarda da kanser teşhisi konabildiği unutulmamalıdır. [2]

8.3. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER

MS'te güncel tedavi stratejileri üç ana başlıkta sınıflandırılmaktadır; akut atakların tedavisi, DMT'ler ve semptomatik/destekleyici tedaviler. Bu bölümde bağışıklık fonksiyonunun baskılanması veya modülasyonu yoluyla hastalığın seyrini değiştiren tedavilerden; DMT'lerden bahsedilecektir.

Her DMT'nin etki mekanizmasından kısaca bahsedilecektir. Ardından gelen Tablo 1'de tüm FDA onaylı MS DMT'leri ve rituksimabın, faz-3 klinik çalışmalarındaki tedavi kolunda olan hasta sayıları ve bu hastalarda bildirilen kanser türleri ve kanser bildirilen hasta sayıları, FAERS ve VigiBase veri tabanları kullanılarak yapılan orantısızlık analizi çalışmalarında bildirilen kanser için güvenlik sinyalleri ve DMT'lerin MS dışındaki kullanım endikasyonları listelenmiştir.

8.3.1. İnterferon Beta Tedavileri

İnterferon beta tedavileri, MS tedavisi için FDA onayı alan ilk DMT'lerdendir. İlk olarak interferon beta-1b 1993'te ve ardından interferon beta-1a 1996'da onay almıştır. İnterferon betalar, antijen sunumunu baskılayarak T hücre aktivitesini inhibe etme, IL-10 indükleyerek CD4+ T hücrelerinin Th2 fenotipine farklılaşmasını yönlendirme, adezyon moleküllerini ve matriks metalloproteinaz 9'u azaltarak T hücre migrasyonunu engelleme gibi çeşitli fonksiyonlara sahip tedavilerdir. [50]

8.3.2. Glatiramer Asetat

Glatiramer asetat, 1996 yılında MS tedavisinde FDA onayı almıştır. Miyelin bazik proteinine benzer yapıda, dört aminoasitten oluşan sentetik bir polimerdir. Başlıca etki mekanizmasının, miyelin antijenlerini taklit ederek immün yanıtı modüle etmek ve böylece oto-reaktif T hücreleri için bir yalancı hedef gibi davranmak olduğu düşünülmektedir. Proinflamatuvar Th1 hücrelerinden düzenleyici Th2 T hücrelerine bir kaymaya yol açar; bu hücreler MSS inflamasyonunu baskılayan anti-inflamatuvar sitokinler salgılar. Bu mekanizma ayrıca, miyeline karşı patolojik immün saldırıyı inhibe eden periferde düzenleyici T hücrelerin indüklenmesini de içerir. [51]

8.3.3. Sfingozin-1-Fosfat (S1P) Reseptör Modülatörleri

İlk olarak S1P1, S1P3, S1P4 ve S1P5 reseptörlerini hedefleyen non-selektif bir modülatör olan fingolimod 2010 yılında MS tedavisi için FDA onayı almıştır ve ilk oral DMT olmuştur. Daha sonra bu sınıfta ek ilaçlar da onaylanmıştır: siponimod ile ozanimod (S1P1 ve S1P5 reseptörlerinin selektif modülatörü) ve ponesimod (S1P1 reseptörünün selektif modülatörü). S1P, lenfoid dokularda, endotelyal hücrelerde, düz kaslarda, atriyal miyositlerde, dalakta ve gözlerde bulunan beş alt tipe sahip bir fosfolipittir. Lenf düğümlerinde S1P'nin reseptörlere bağlanması, lenfosit dolaşımı için önemlidir. Bu mekanizma, lenfositlerin lenf düğümlerinden dolaşıma çıkmasını engeller ve böylece MSS'ye girip inflamasyona yol açabilecek oto-reaktif lenfositlerin sayısını azaltır. [52]

8.3.4. Teriflunomid

Teriflunomid 2012 yılında FDA tarafından MS tedavisinde onaylanmıştır ve ikinci onay alan oral DMT olmuştur. Etkisini mitokondriyal enzim olan dihidroorotat dehidrogenazı seçici olarak inhibe ederek gösterir; bu enzim de novo pirimidin sentezi için kritiktir. Bu inhibisyon, otoimmün yanıt sırasında genişleme için bu yolağa bağımlı olan hızlı çoğalan aktive T ve B lenfositlerinin baskılanmasına yol açar. Lenfosit proliferasyonunun azaltılmasıyla, teriflunomid MSS'de miyelin ve aksonlara yönelik inflamatuvar hasarı azaltır. Antiproliferatif etkilerine ek olarak, teriflunomid sitokin üretimini ve T hücre alt gruplarını değiştirerek immün fonksiyonu modüle eder.[53]

8.3.5. Fumaratlar

Fumarik asit türevleri arasında dimetil fumarat 2013 yılında MS için ilk onayı alandır. Dimetil fumarat, aktif metaboliti olan monometil fumarata metabolize edilir. Monometil fumarat, doğrudan anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir ve immün yanıtın modülasyonuna katkıda bulunarak MSS inflamasyonunu azaltır. Nükleer faktör eritroid 2–ilişkili faktör 2 yolunu aktive eder; bu da antioksidan yanıtların artmasına ve sinir hücreleri ile immün hücrelerde oksidatif strese karşı korunmaya yol açar. Bu, MS'te nöroinflamasyonu ve potansiyel hasarı azaltır. Diroksimel fumarat, monometil fumarata dönüşerek etki eden gastrointestinal tolerabiliteyi artırmak amacıyla tasarlanmış bir ön ilaçtır. [54]

8.3.6. Kladribin

Kladribin, 2019 yılında FDA onayı almış oral bir ilaçtır. Deoksiadenozini taklit eden ve yıkıma dirençli bir pürin nükleozid analoğudur, hücre içi birikime yol açar. Lenfositler içinde fosforile edilerek DNA sentez bozulmasına, DNA zincir kırıklarının birikmesine ve sonuçta hem T hem de B hücrelerinde apopitoza neden olur. Bu seçici lenfosit tükenmesi, MS'te MSS'ye özgü otoimmün aracılı inflamatuvar aktiviteyi azaltır. Kladribin, aralıklı dozlamayla kalıcı immünsupresyon sağlar. [55]

8.3.7. Natalizumab

Natalizumab, 2004 yılında FDA tarafından onaylanmış aylık infüzyon yoluyla uygulanan bir tedavidir. T hücreleri ve monositler gibi immün hücrelerin yüzeyinde bulunan α4-integrin alt birimini hedefleyen humanize bir monoklonal antikordur. α4-integrine bağlanarak bu immün hücreler ile kan beyin bariyerindeki endotelyal hücrelerde eksprese edilen damar hücre adezyon molekülü-1 arasındaki etkileşimi engeller. Bu inhibisyon, immün hücrelerin MSS'ye geçmesini önler ve MS'in karakteristik özelliği olan inflamatuvar lezyonlar ve demiyelinizasyonu azaltır. Natalizumab oto-reaktif lenfositlerin MSS'ye göçünü etkili şekilde sınırlar. [56]

8.3.8. Alemtuzumab

Alemtuzumab, 2014 yılında MS tedavisi için FDA onayı almıştır. T ve B hücreleri de dahil olmak üzere olgun lenfositlerde yaygın şekilde eksprese edilen CD52'ye karşı geliştirilmiş humanize bir monoklonal antikordur. CD52'ye bağlanmak, antikor-bağımlı hücresel sitotoksisite ve kompleman aktivasyonu yoluyla hızlı ve derin lenfosit tükenmesine yol açar. Bu geniş immün hücre tüketimi, daha düzenleyici bir immün profil ile immün yeniden yapılanma süreci takip eder, bu da MS hastalık aktivitesinde belirgin azalmaya yol açar. Alemtuzumab böylece otoimmünitenin kalıcı baskılanmasını sağlar ancak immün yeniden yapılanmanın bazı riskleri nedeniyle dikkatli izlem gerektirir. [57]

8.3.9. Rituksimab

Rituksimab, pre-B ve B hücrelerinde bulunan CD20 yüzey antijenini hedefleyen kimerik bir monoklonal antikordur. CD20'ye bağlanarak, kompleman aracılı ve antikor-bağımlı sitotoksisite yoluyla B hücre tüketimine neden olur. B hücre aracılı proinflamatuvar aktiviteyi azaltır ve hastalık modifikasyonu açısından klinik fayda sağlar.

[58] FDA onayı bulunmamasına rağmen yaklaşık 20 yıldır ruhsat dışı (*off-label*) olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır.

8.3.10. Okrelizumab

Okrelizumabın hem relapsing MS hem PPMS için FDA onayı vardır. PPMS için endikasyonu olan tek DMT'dir. CD20'yi hedefleyen humanize bir monoklonal antikordur. CD20, pre-B hücrelerinde, naif ve bellek B hücrelerinde eksprese edilir; kök hücrelerde ve plazma hücrelerinde bulunmaz. CD20'ye bağlanarak okrelizumab, antikor-bağımlı hücresel sitotoksisite ve kompleman aracılı lizis yoluyla dolaşımdaki B hücrelerini tüketir. B hücreleri, MS patogenezine antijen sunumu, sitokin sekresyonu ve otoantikor üretimi yoluyla katkıda bulunduğundan, bu hücrelerin tüketilmesi MSS'deki otoimmün inflamatuvar aktiviteyi azaltır. [57]

8.3.11. Ofatumumab

Ofatumumab, 2020 yılında onaylanan aylık subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanan bir tedavidir. CD20 B hücrelerine bağlanarak B hücre deplesyonu sağlar. Okrelizumabdan farklı bir epitopa bağlanır. Diğer anti-CD20 tedavilerinden farkı daha kısa yarı ömre sahip olması ve subkutan emilimden sonra lenf düğümlerine hızlı giriş yapmasıdır. [59]

8.3.12. Mitoksantron

Mitoksantron, 2000 yılında FDA onayı almıştır. DNA'ya interkale olur, çapraz bağlar ve iplik kırıkları oluşturarak T hücreleri, B hücreleri ve makrofajların proliferasyonunu azaltır ve inflamatuvar yanıt kaskadını baskılar. Ancak kardiyotoksisite ve özellikle lösemi olmak üzere malignite riskinden dolayı günümüzde nadiren kullanılmaktadır. [60]

8.3.13. Ublituksimab

Ublituksimab, pre-B ve olgun B lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilen CD20 antijenini hedefleyen gliko-mühendislikli bir monoklonal antikordur. Etki mekanizması, CD20'ye bağlanması ve geliştirilmiş antikor-bağımlı hücresel sitotoksisiteyi indüklemesi sayesinde güçlü ve seçici B hücre tüketimine yol açar. MS patogenezinde kritik rol oynayan B hücrelerinin tüketilmesi, antijen sunumunu, sitokin üretimini ve otoantikor oluşumunu azaltır. [61]

Tablo 1. Hastalık modifiye edici tedavilerin klinik ve farmakovijilans çalışmalarındaki kanser bildirimleri

DMT	Klinik Çalışmaların Adı, Araştırıldığı MS Türü, Yılı ve Tedavi Kolundaki Hasta Sayısı	Ref.	Klinik Çalışmalarda Tedavi Kolundaki Hastalarda Bildirilen Kanser Türü ve Hasta Sayısı	FAERS ve VigiBase 2021 Yılı Çalışmalarından Veriler [13,14] ROR (%95 GA) sırasıyla yazılmıştır.	Etken Maddenin Diğer Endikasyonu
İnterferon beta-1a Subkutan	PRISMS (RRMS, 1998) N=189+184	[62]	Kolon kanseri= 1	VigiBase çalışmasında bildirilen pozitif güvenlik sinyalleri: üst aero-digestif sistem kanseri 2.49 (1.74-3.56), mide kanseri 2.51 (1.40-4.5)	Yok
	PRISMS takip (RRMS, 2015) N=190	[63]	Yok		
İnterferon beta-1a İntramusküler	MSCRG (RMS, 1996) N=158	[64]	Yok	FAERS çalışmasında bildirilen güvenlik sinyalleri: non-hematolojik maligniteler için 2.60 (2.47-2.74), lösemi 1.63 (1.21-2.19), diğer jinekolojik kanserler 1.60 (1.27-2.03), sinir sistemi kanserleri 1.54 (1.17-2.03), meme kanseri 1.53 (1.34-1.75), diğer genitoüriner kanserler 1.48 (1.13-1.94), akciğer veya plevra kanserleri 1.43 (1.10-1.84), endokrin kanserler 1.38 (1.03-1.85).	
	ASSURANCE takip (RRMS, 2010) N=56	[65]	Yok		
Peg-interferon beta-1a	ADVANCE (RRMS, 2014) N= 512+500	[66]	Yok		
	ATTAIN uzatma (RRMS, 2018) N=842	[67]	Yok		
İnterferon beta-1b	IFNB MS Çalışma Grubu (RRMS, 1993) N= 111+115	[68]	Yok		
Glatiramer asetat	Copolymer-1 MS Çalışma Grubu (RRMS, 1995) N= 125	[69]	Yok	Bildirilmemiş	Yok
Natalizumab	AFFIRM (RMS, 2006) N=627	[70]	Meme kanseri= 3 Evre 0 servikal kanser=1 Metastatik melanom=1	VigiBase çalışmasında bildirilen pozitif güvenlik sinyalleri: üst aero-digestif sistem kanseri 2.51 (1.74-3.62), lösemi 2.32 (1.73-3.12), lenfoma 2.07 (1.61-2.66), diğer hematolojik kanserler 2.40 (1.26-4.58), deri kanseri 2.03 (1.72-2.40), diğer genitoüriner kanserler 1.85 (1.41-2.43), meme kanseri 1.51 (1.32-1.73), diğer jinekolojik kanserler 1.48 (1.17-1.88), diğer sindirim sistemi kanserleri 1.48 (1.09-2.00), sinir sistemi kanserleri 1.47 (1.11-1.94), akciğer ve plevral kanserler 1.3 (1.01-1.68)	Crohn hastalığı
Fingolimod	TRANSFORMS (RRMS, 2010) N=420+429	[71]	Bazal hücreli karsinom=5 Melanom=3 Skuamöz hücreli karsinom= 1 Meme kanseri=4	VigiBase çalışmasında bildirilen pozitif güvenlik sinyalleri: deri kanseri 3.08 (2.59-3.66)	Yok
	FREEDOMS II (RRMS,2014) N=370+358	[72]	Bazal hücreli karsinom=16 Skuamöz hücreli karsinom=4		

			Uterin leiomyom=1 Tiroid kanseri=1		
	INFORMS (PPMS, 2016) N=336	[73]	Bazal hücreli karsinom= 14 Skuamöz hücreli karsinom= 6 Malign melanom= 1 Meme kanseri= 1 Non-Hodgkin lenfoma= 1 Malign akciğer neoplazmı= 1 Over kanseri= 1 Prostat kanseri= 1		
Siponimod	EXPAND (SPMS, 2018) N= 1,099	[74]	Malign ve tanımlanmamış deri neoplazmları (SMQ narrow) = 14	FAERS çalışmasında bildirilen pozitif güvenlik sinyalleri: non-hematolojik maligniteler için ROR 1.47 (0.77-2.54, P = .196)	Yok
Ozanimod	RADIANCE (RMS, 2019) N=439+434	[75]	Meme kanseri=1 İnvaziv meme karsinomu=1 Keratoakantom=2 Bazal hücreli karsinom=1	İncelenmemiş	Ülseratif kolit
	SUNBEAM (RMS,2019) N=453+448	[76]	Testiküler seminom=1 Invaziv meme kanseri=1 Bazal hücreli karsinom=1		
	DAYBREAK takip (RMS, 2022) N=2494	[77]	Bazal hücreli karsinom=11 Bowen hastalığı=1 Keratoakantom=1 Skuamöz hücreli karsinom=1 Malign melanom=1 Meme kanseri=9 Papiller tiroid kanseri=3 Seminom=2 Servikal kanser=2 Kronik miyeloid lösemi=1 Berrak renal hücreli karsinom=1 Endometriyal adenokarsinom=1 Gastrointestinal stromal tümör=1 Glioblastom=1 Miksoid liposarkom=1 Pankreas karsinom metastatik=1 Malign neoplazm=1		
Ponesimod	OPTIMUM (RMS, 2021) N=565	[78]	Deri malignitesi=5 Deri dışı malignite=1	İncelenmemiş	Yok
Teriflunomid	TEMSO (RMS, 2011) N=368+358	[79]	Servikal karsinoma in situ=1	Bildirilmemiş	Yok
	TOWER (RMS, 2014) N= 407+370	[80]	Yok		
	TENERE (RMS, 2014) N= 110+110	[81]	Uterin leiomyosarkom=1		
	TERIS (RIS, 2023) N=44	[82]	Yok		
Dimetil fumarat	DEFINE (RRMS, 2012) N= 410+416	[83]	Bazal hücreli karsinom=1 Meme kanseri=1 Servikal kanser=1 Transizyonel hücreli karsinom=1	VigiBase çalışmasında bildirilen pozitif güvenlik sinyalleri: üst aero-digestif sistem kanseri 2.35 (1.53-3.61), sinir sistemi kanserleri ROR (95% CI) 1.64 (1.21-2.23), diğer genitoüriner kanserler ROR (95% CI) 1.5 (1.10-2.05), cilt kanserleri ROR (95%	Psöriazis (EMA onaylı)
	CONFIRM (RRMS, 2012) N=359+344	[84]	Yok		

				CI) 1.39 (1.15-1.68), meme kanseri ROR (95% CI) 1.28 (1.10-1.49)	
Diroksimel fumarat	EVOLVE-MS-1 (RRMS, 2023) N=1057	[85]	İnvaziv duktal meme karsinomu=1 Bazal hücreli karsinom=1 Malign melanom= Bowen hastalığı=1 Diffüz büyük B-hücreli lenfoma=1	İncelenmemiş	Yok
Monometil fumarat	Biyoeşdeğerlik (DMF/MMF)			İncelenmemiş	Yok
Kladribin	CLARITY (RMS, 2010) N=889	[86]	Melanom=1 Pankreas karsinomu=1 Servikal kanser in situ=1 Over karsinomu=1 Koryokarsinoma=1 Miyeloodisplastik sendrom=1	Bildirilmemiş	Tüylü hücreli lösemi
Alemtuzumab	CARE-MS I takip (RRMS, 2017) N=376	[87]	Papiller tiroid karsinomu=2 Meme kanseri=1 Keratoakantom=1 Küçük hücreli dışı akciğer kanseri=1 Mikropapiller tiroid karsinomu=1	FAERS çalışmasında bildirilen pozitif güvenlik sinyalleri: non-hematolojik maligniteler için 1.47 (1.13-1.88)	B-hücreli kronik lenfositik lösemi
	CARE-MS II takip (RRMS, 2017) N=435	[88]	Papiller tiroid mikrokarsinomu=1 Melanom=1 Tiroid kanseri=1 Bazal hücreli karsinom=1		
Ofatumumab	ASCLEPIOS I-II (RRMS, 2020) N=465+481	[89]	Bazal hücreli karsinom=2 Malign melanom in situ=1 Rekürren non-hodgkin lenfoma=1 İnvaziv meme karsinomu=1	İncelenmemiş	Kronik lenfositik lösemi
Rituksimab (MS için FDA onayı yok)	HERMES (RRMS, 2008) N=69	[90]	Malign tiroid neoplazmı=1	İncelenmemiş	Non-Hodgkin lenfoma Kronik lenfositik lösemi Romatoid artrit Granülomatoz polianit Mikroskopik polianjit Pemfigus vulgaris
	OLYMPUS (PPMS, 2009) N=292	[91]	Yok		
Okrelizumab	OPERA I-II (RRMS, 2017) N=408+417	[92]	İnvaziv duktal meme karsinomu=2 Renal hücreli karsinom=1 Malign melanom=1	Bildirilmemiş	Yok
	ORATORIO (PPMS, 2017) N=239	[93]	Meme kanseri=4 Bazal hücreli karsinom=4 Endometriyal adenokarsinom=1 Anaplastik büyük hücreli lenfoma=1 Malign fibröz histiositom=1 Pankreatik karsinoma=1 Skuamöz hücreli karsinom=1		
Mitoksandron	MIMS (PMS, 2002) N=127	[94]	Renal hücreli karsinom=1	İncelenmemiş	Akut non-lenfositik lösemi İlerlemiş hormon-

					rezistan prostat kanserine bağlı ağrı
Ublituksimab	ULTIMATE I & II (RMS, 2022) N=545	[95]	Endometriyal kanser=1 Uterus kanseri=1	İncelenmemiş	Kronik lenfositik lösemi ve non-Hodgkin lenfoma için klinik araştırmalar yapılmış ancak FDA onayı yok

Kısaltmalar:
DMT: Hastalık modifiye edici tedavi
Ref.: Referans
MS: Multipl skleroz
FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FAERS: FDA Advers Olay Bildirim Sistemi
ROR: Raporlama Olasılık Oranı
GA: Güven aralığı
RRMS: Relapsing-remitting multipl skleroz
RMS: Relapsing multipl skleroz
SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz
PPMS: Primer progresif MS
EMA: Avrupa İlaç Ajansı
S1P: Sfingozin-1-Fosfat

8.4. FARMAKOVİJİLANS

Farmakovijilans, DSÖ tarafından advers etkilerin veya ilaçla ilişkili diğer problemlerin saptanması, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgili bilim ve faaliyetler olarak tanımlanmıştır. Advers olay ise bir farmasötik ürünle tedavi sırasında ortaya çıkabilen, ancak tedaviyle nedensel bir ilişkisi bulunması gerekmeyen her türlü olumsuz tıbbi durum olarak tanımlanmıştır. [96]

1961 yılında talidomidin yol açtığı felaketin ardından ilaç güvenliği sorunlarını ele almak için ilk sistematik uluslararası çabalar başlatılmıştır. Advers ilaç reaksiyonlarıyla ilgili bilgilerin hızlı biçimde yayılmasını sağlamak amacıyla 1968'de DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Pilot Araştırma Projesi oluşturulmuştur. [96]

Klinik araştırmalar ilaçların güvenliliği hakkında önemli bilgiler sunsa da bu çalışmalarda olası çıkar çatışması ihtimali, yetersiz bildirim ihtimali ve kısa takip süreleri gibi kısıtlılıkları vardır, bu nedenle gerçek yaşam verilerinin izlenmesi ve değerlendirilmesi ilaçların güvenlilik profilinin tamamlanabilmesi için önemlidir. [96]

Farmakovijilans uygulamaları büyük ölçüde farmasötik firmalar, sağlık profesyonelleri ve hastalar tarafından yapılan spontan advers olay bildirimlerine dayanır. Bu

bildirimler ulusal ve uluslararası merkezlere iletilir, büyük veri tabanlarında toplanır ve istatistiksel yöntemlerle analiz edilerek güvenlik sinyalleri elde edilir. Bunun yanı sıra, elektronik sağlık kayıtları ve gözlemsel çalışmalar gibi ek yöntemler de farmakovijilans sürecine katkı sağlar. [96,97]

Sonuç olarak farmakovijilans, ilaç güvenliği alanında en temel mekanizmalardan biridir. İlaçların geliştirilmesi, ruhsatlandırılması ve pazarlama sonrası süreçlerinde advers olayların izlenmesi; bireylerin korunmasının ötesinde, toplum sağlığını tehdit edebilecek risklerin önceden belirlenmesini ve sağlık otoritelerinin bu konuda düzenlenme getirebilmesine imkan sağlar. [96,97]

8.4.1. Spontan Advers Olay Bildirim Sistemleri ve FAERS

Spontan advers olay bildirim sistemleri, sağlık profesyonelleri, hastalar ve üreticilerden advers olay raporlarını toplayarak ilaçların pazarlama sonrası güvenliliğini izlemek amacıyla tasarlanmış farmakovijilansın kritik araçlarıdır. [96]

Her ülkenin kendi düzenleyici otoritesi tarafından yürütülen ulusal spontan advers olay bildirim sistemleri olabilmektedir. Ancak daha büyük ölçekli veri tabanları da vardır. Bunlardan DSÖ iş birliğindeki Uppsala İzleme Merkezi'nin yürüttüğü Vigibase 180'den fazla üyeden 2025 yılı itibariyle 40 milyonun üzerinde rapor barındırmaktadır. [98] FDA tarafından yürütülen FAERS, en sık ulusal ama uluslararası da bildirim almakta ve 2025 yılı itibariyle 31 milyonun üzerinde rapor barındırmaktadır. [99,100] EMA tarafından yürütülen EudraVigilance 2025 yılı itibariyle 29 milyonun üzerinde rapor barındırmaktadır. [101]

Uppsala İzleme Merkezi verileri VigiBase'de toplar, ulusal otoritelere VigiLyze üzerinden ayrıntılı analiz erişimi sağlar ve kamuya da VigiAccess üzerinden özet verileri açar. [102] EMA, EudraVigilance verilerini hem yetkililere ayrıntılı erişim sağlayarak hem de kamuya yıllık özet veri sunarak paylaşmaktadır. [103]

FDA ise bütün advers olay bildirim raporlarını hasta kimliğine dair hiçbir bilgiye yer vermeden kamuya açmaktadır. FAERS verilerinin ham dosyalarını da paylaşmaktadır. Bu veri setlerinde bireysel olgu güvenlik raporları anonimleştirilmiş şekilde yer alır. 2004'ten günümüze kadar tüm verileri üçer aylık veri setleri halinde paylaşmıştır. [99]

Ayrıca FDA, 2018'den itibaren bir online platform geliştirmiştir, buradan ilaç veya etken maddeye göre advers olay raporlarının bilgilerine de ulaşılabilir. Rapor sayıları, advers

olay tipleri, yaş/cinsiyet dağılımları gibi özet istatistikler de dahil olmak üzere halka açıktır. [100]

FAERS'e bildirimler MedWatch formu ile gönüllü olarak sağlık profesyonelleri ve hastalar tarafından ve yasal olarak FDA'e advers olayları bildirmekle sorumlu olan farmasötik firmalar tarafından yapılmaktadır. Advers olay bildirim raporları; yaş, cinsiyet, kilo, ülke gibi hasta demografik bilgileri, Tıbbi Düzenleyici Faaliyetler İçin Tıbbi Sözlük (*Medical Dictionary for Regulatory Activities* - MedDRA) terminolojisi ile kodlanan advers olayları, olayın başlangıç ve bitiş tarihi, ciddiyet derecesi (ölüm, yaşamı tehdit eden, hastaneye yatış gibi), şüpheli ilaç ve ilaçları, eşzamanlı kullanılan ilaçlar, doz, kullanım süresi, raporun kaynağı kişi/firma, advers olayın devam edip etmediği, iyileşme durumu, ölüm olup olmadığı gibi bilgiler içerebilir. [100]

Türkiye ise 1987'de DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Programı'na katılmıştır. [104] Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde faaliyet gösteren Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM), Türkiye'de ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan advers olayları toplamak ile sorumludur. Türkiye'den bildirilen advers olay bildirimlerini Uppsala İzleme Merkezi'nin veri tabanına TÜFAM göndermektedir. [105]

8.4.2. MedDRA

MedDRA, biyofarmasötikler ve diğer tıbbi ürünlerin kullanımıyla ilişkili advers olay bilgilerini sınıflandırmak için kullanılan bir tıbbi terminolojidir. Bu verilerin standart bir MedDRA terim setine kodlanması, sağlık otoritelerinin ve biyofarmasötik endüstrinin tıbbi ürünlerin güvenli kullanımıyla ilgili verileri daha kolay şekilde paylaşmasına ve analiz etmesine imkan tanır. [106]

MedDRA terminolojisinin kullanılması advers olay terimlerinin tüm raporlarda birbirine uyumlu biçimde kodlanmasını sağlar ve FDA, EMA ve DSÖ gibi kurumlar arasında veri alışverişini uyumlu hale getirir.

MedDRA'da iki ayrı sınıflama bulunmaktadır; MedDRA Sistem Organ Sınıfı (*System Organ Class*) hiyerarşisi ve Standardize MedDRA Sorguları (SMQ). [107]

8.4.2.1. Sistem Organ Sınıfı (SOC)

En üst ve en geniş kategoridir. 27 adet SOC vardır.

Terimler, vücut sistemlerine, etiyolojiye veya amaca göre gruplanır.

8.4.2.1.1. Üst Düzey Grup Terimi (High Level Group Term- HLGT)

SOC altında yer alır.

Anatomi, patoloji, fizyoloji, etiyoloji veya işlev benzerliğine göre ilişkili HLT'leri gruplar.

8.4.2.1.2. Üst Düzey Terim (*High Level Term*- HLT)

HLGT altında yer alır. Benzer PT'leri bir araya getirir.

8.4.2.1.3. Tercih Edilen Terim (*Preferred Term*- PT)

Tek bir ayrı tıbbi kavramı ifade eder. Düzenleyici raporlama ve analizlerde kullanılan ve kullanılması önerilen temel terim düzeyidir.

Her PT bir primer SOC altında yer alır, ancak çok eksenli yapı sayesinde başka SOC'lara da bağlanabilir.

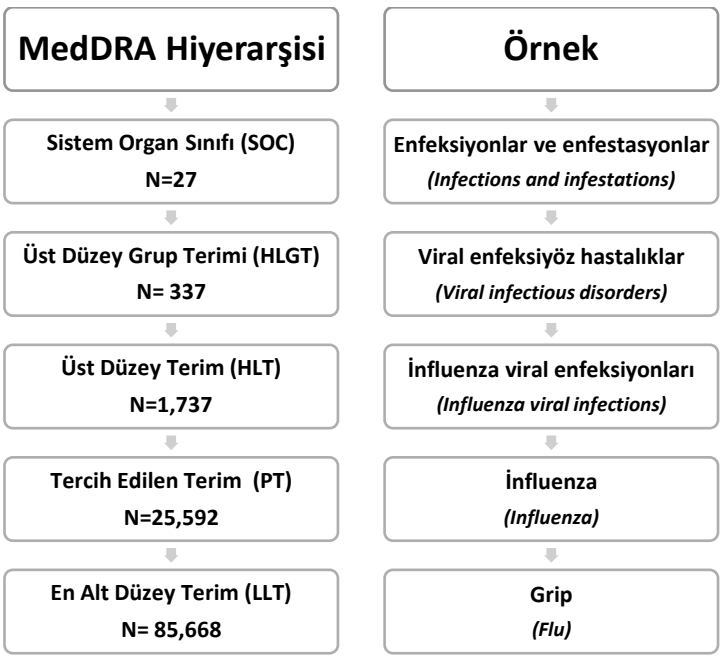
8.4.2.1.4. En Alt Düzey Terim (*Lowest Level Term*- LLT)

Eşanlamlılar, dil varyantları veya halk düzeyindeki günlük ifadeleri içerir.

Kaynak verideki ifadenin birebir kaydedilmesini sağlar ve PT'ye bağlanarak standartlaştırılır.

Aşağıda Şekil 1'de MedDRA hiyerarşisi terimleri arasındaki ilişkiyi ve toplam başlıkta bulunan terim sayısı ile sağ tarafında örnek bir sınıflama verilmiştir.

Şekil 1. MedDRA SOC hiyerarşisi ve örnek bir sınıflama [108]



8.4.2.2. Standardize MedDRA Sorguları (SMQ)

SMQ'lar, belirli bir medikal durum veya sendromla ilişkili MedDRA terimlerinin önceden tanımlanmış kümeleridir. Özellikle güvenlik sinyali tespitinde ve düzenleyici incelemelerde arama kolaylığı ve standardizasyon sağlar. Örneğin, "Kardiyak aritmiler" gibi spesifik bir güvenlik konusunu araştırmak isteyen biri, MedDRA'nın farklı SOC'larda yer alan ilgili PT'leri (örn. taşikardi, QT uzaması, ventriküler fibrilasyon) tek tek aramak yerine ilgili SMQ'yu kullanabilir. [109]

Dolayısıyla SOC'lar daha çok hiyerarşik ve sistematik bir sınıflama sunarak düzenleyici raporlarda özetleme amacıyla kullanılırken, SMQ'lar klinik açıdan anlamlı kümeler oluşturmak ve sinyal tespitini kolaylaştırmak için geliştirilmiştir. SOC ve SMQ'nun bir arada bulunması hem yüksek düzeyde veri özetlemesine hem de belirli güvenlik konularında daha hassas ve duyarlı analizlere olanak tanımaktadır. [108,109]

SMQ sınıflamasına göre "malign ya da tanımlanmamış tümörler (SMQ)" altındaki tüm SMQ'lar aşağıda verilmiştir.

- Malign tümörler (SMQ)
  - Hematolojik malign tümörler (SMQ)
  - Non-hematolojik malign tümörler (SMQ)
- Tanımlanmamış maligniteye sahip tümörler (SMQ)
  - Tanımlanmamış maligniteye sahip hematolojik tümörler (SMQ)
  - Tanımlanmamış maligniteye sahip non-hematolojik tümörler (SMQ)

SOC hiyerarşisinden "Neoplaziler Benign, Malign ve Belirtilmemiş (Kistler ve Polipler Dahil)" başlığı altındaki tüm HLGT'ler aşağıda listelenmiştir. (Sadece bir sistemin malignitesini belirtenler kalın harfle yazılmıştır.) Ayrıca ekler bölümünde EK-1 olarak tüm alt HLGT ve HLT'lerin olduğu liste tablo 7'de bulunmaktadır.

- Meme neoplazileri benign (meme başı dahil)
- **Meme neoplazileri malign ve belirtilmemiş (meme başı dahil)**
- Kutanöz neoplaziler benign
- Endokrin neoplaziler benign
- **Endokrin neoplaziler malign ve belirtilmemiş**
- Gastrointestinal neoplaziler benign

- **Gastrointestinal neoplaziler malign ve belirtilmemiş**
- **Hematopoetik neoplaziler (lösemiler ve lenfomalar hariç)**
- Hepatik ve biliyer neoplaziler benign
- **Hepatobiliyer neoplaziler malign ve belirtilmemiş**
- **Lösemiler**
- **Lenfomalar Hodgkin hastalığı**
- **Lenfomalar başka yerde sınıflandırılmamış**
- **Lenfomalar non-Hodgkin B-hücre**
- **Lenfomalar non-Hodgkin T-hücre**
- **Lenfomalar non-Hodgkin belirtilmemiş histoloji**
- **Mezoteliyomalar**
- Metastazlar
- Çeşitli ve yer belirtilmemiş neoplaziler benign
- Çeşitli ve yer belirtilmemiş neoplaziler malign ve belirtilmemiş
- Neoplazi ilişkili morbiditeler
- Sinir sistemi neoplaziler benign
- **Sinir sistemi neoplaziler malign ve belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış**
- Oküler neoplaziler
- **Plazma hücre neoplazileri**
- Renal ve üriner sistem neoplazileri benign
- **Renal ve üriner sistem neoplazileri malign ve belirtilmemiş**
- **Reprodüktif ve genitoüriner neoplaziler cinsiyet belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış**
- Reprodüktif neoplaziler kadın benign
- **Reprodüktif neoplaziler kadın malign ve belirtilmemiş**
- Reprodüktif neoplaziler erkek benign
- **Reprodüktif neoplaziler erkek malign ve belirtilmemiş**
- Respiratuvar ve mediastinal neoplaziler benign (mezotelyomalar hariç)
- **Respiratuvar ve mediastinal neoplaziler malign ve belirtilmemiş**
- İskelet neoplaziler benign
- **İskelet neoplaziler malign ve belirtilmemiş**

- **Deri neoplazileri malign ve belirtilmemiş**
- Yumuşak doku neoplazileri benign
- **Yumuşak doku neoplazileri malign ve belirtilmemiş**

8.4.3. OpenVigil

OpenVigil, FAERS advers olay raporlarının veri kürasyonu ve analizi için tasarlanmış web tabanlı bir farmakovijilans yazılımıdır. Yinelenen ve eksik bilgi girilen raporları ayıklar, ilaç isimlerinin standart ilaç sözlüğü RxNorm ile uyumlu hale getirilmesini yani standardizasyonunu sağlar, raporlanan advers olayların ise MedDRA sürüm 24.1'e göre sınıflandırılmasını ve standartlaştırılmasını sağlar, ham verilerin indirilmesine ve orantısızlık analizlerinin yapılmasına olanak verir. Böylece veri kalitesi ve karşılaştırılabilirliği artırılmış olur. [110,111]

8.4.4. Orantısızlık Analizleri

Orantısızlık analizi (*Disproportionality Analysis*), advers olayların spontan bildirim veri tabanlarında sinyal tespiti için kullanılan, doğrulanmış niceliksel istatistiksel yöntemlerdir.

Orantısızlık analizi, belirli bir ilaç-advers olay kombinasyonunun, veri tabanındaki diğer tüm ilaç-diğer tüm advers olay kombinasyonlarıyla kıyaslandığında beklenenin üzerinde rapor edilip edilmediğini değerlendirir.

Eğer bir ilaç-advers olay çifti, tüm veri tabanında beklenenden daha fazla bildiriliyorsa, bu durum bir güvenlik sinyali olarak kabul edilir.

Epidemiyolojide insidans ve prevalans hesaplamak için hem pay (olay sayısı) hem de payda (toplam risk altındaki nüfus) gerekir. Spontan advers olay bildirim sistemlerinde kaç kişinin o ilacı kullandığı (risk altındaki popülasyon) bilinmez. Bu nedenle orantısızlık analizlerinde mutlak risk veya insidans oranı hesaplanamaz. Güvenlik sinyalleri, özellikle daha az görülen yan etkiler için hipotez üretme ve ileri epidemiyolojik araştırmalara zemin hazırlama amacıyla kullanılmaktadır.

Orantısızlık analizleri yöntemler ve temel formüller iki gruba ayrılır: sıklıkçı (*frequentist*) yöntemler ve Bayesian yöntemler.

8.4.4.1. **Sıklıkçı Yöntemler** [112–114]

Klasik farmakovijilans çalışmalarında en sık kullanılan orantısızlık analizi istatistiksel yöntemleridir. Bu yöntemlerde, ilaç-advers olay kombinasyonlarının gözlenen ve beklenen sıklıkları 2 × 2 olasılık tablosu üzerinden hesaplanır.

Tablo 2. İlaç-advers olay kombinasyonlarının 2x2 olasılık tablosu

	İncelenen advers olay	Diğer tüm advers olaylar	Toplam
İncelenen ilaç	a	b	a+b
Diğer ilaçlar	c	d	c+d
Toplam	a+c	b+d	a+b+c+d

Raporlama Olasılık Oranı *(Reporting Odds Ratio*-ROR): Bir ilaç-advers olay kombinasyonunun görülme olasılığını, diğer ilaçlarda aynı olayın görülme olasılığı ile karşılaştırır.

$$ROR = \frac{a/b}{c/d}$$

ROR için %95 GA'nın üst ve alt sınır hesaplamak için formüller aşağıdadır.

$$ROR_{95\%\,alt\,sınır} = e^{\ln(ROR)-1.96\times\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$$

$$ROR_{95\%\,üst\,sınır} = e^{\ln(ROR)+1.96\times\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$$

Orantılı Bildirim Oranı (*Proportional Reporting Ratio*-PRR): İlgilenilen ilaçla bildirilen olayların oranını, diğer ilaçlarla bildirilen olayların oranına kıyaslar.

$$\mathrm{PRR} = \frac{\mathrm{a}/(\mathrm{a}+\mathrm{b})}{\mathrm{c}/(\mathrm{c}+\mathrm{d})}$$

PRR için %95 GA'nın üst ve alt sınır hesaplamak için formüller aşağıdadır.

$$PRR_{95\%\,alt\,sınır} = e^{\ln(PRR)-1.96\times\sqrt{\frac{1}{a}-\frac{1}{a+b}+\frac{1}{c}-\frac{1}{c+d}}}$$

$$PRR_{95\%\text{ üst sınır}} = e^{\ln(PRR)+1.96\times\sqrt{\frac{1}{a}-\frac{1}{a+b}+\frac{1}{c}-\frac{1}{c+d}}}$$

Ki-kare testi (Yates düzeltmeli) formülü aşağıdadır. [115]

$$\chi^2 = \frac{N\left(|ad-bc|-\frac{N}{2}\right)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

Pozitif Sinyal Kriterleri

Sıklıkçı yöntemlerde Evan'ın kriterlerine göre pozitif güvenlik sinyalinde; PRR ≥2, ki-kare ≥4, incelenen advers olaya ait rapor sayısı ≥3 (bazı kaynaklarda ≥5) [116] ve ROR %95 güven aralığı alt sınırı >1 olması gerekir. [117]

8.4.4.2. **Bayesian Yöntemler** [112,113]

Temel olarak bir ilaç-advers olay kombinasyonu, gözlenen rapor sayısı ile beklenen rapor sayısını olasılık dağılımları üzerinden karşılaştırır. Sıklıkçı yöntemlerden farklı olarak, yalnızca gözlenen frekanslara değil, aynı zamanda belirsizliğe ve örneklem büyüklüğüne de ağırlık verir, ileri düzey yazılım ve hesaplama gücü gerektirir. Bu sayede özellikle nadir olaylarda veya düşük vaka sayılarında daha dengeli sonuçlar elde edilir ve yanlış pozitif sinyal riski azalır.

Bilgi Bileşeni (*Information Component*-IC): DSÖ'nün kullandığı yöntemdir. Gözlenen ile beklenen rapor sıklıkları arasındaki farkı logaritmik ölçekte değerlendirir.

$$IC = \log 2\ \frac{\mathrm{a(a+b+c+d)}}{\mathrm{(a+c)(a+b)}}$$

Çoklu-öğe Gamma-Poisson-Shrinker (*Multi-item Gamma-Poisson-Shrinker/ Empirical Bayes Geometric Mean*): İlk defa FDA advers olay bildirim sistemi verilerinde kullanılmıştır, gözlenen ve beklenen raporları karşılaştırır.

8.4.5. Vaka-Vaka Dışı Çalışmalar

Vaka–vaka dışı çalışmalar (*case─non-case study*), özellikle farmakovijilans veri tabanlarının analizini konu alan orantısızlık çalışmalarıdır. Bu veri tabanları, farmakovijilans sistemlerine spontan olarak bildirilen advers olay vakalarından oluşmaktadır.

İlgilenilen advers olaya ilişkin raporlar vaka (*case*) olarak adlandırılırken, diğer raporlar vaka dışı (*non-case*) olarak adlandırılmaktadır. Vaka-kontrol yöntemine benzerliğine rağmen, bu grubu tanımlamak için "kontrol" yerine "vaka dışı" terimi kullanılmaktadır; çünkü bu grup en az bir ilaca maruz kalmış ve ilgilenilen advers olay dışındaki en az bir olayı deneyimlemiş hastaları ifade etmektedir. [118]

9. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Tasarımı

Bu gözlemsel, kesitsel, vaka–vaka dışı çalışmada, 2004 yılı başından 2024 yılı sonuna kadar olan FAERS veri tabanındaki advers olay bildirim raporları kullanarak DMT'ler ile bildirilen kanser advers olayları arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla orantısızlık analizleri gerçekleştirildi.

Vaka–vaka dışı çalışmalar, vaka-kontrol çalışmalarına benzer niteliktedir; bu nedenle, STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)* raporlama kılavuzları uygulandı. [118,119]

Verilerin Kaynağı

Veriler spontan advers olay bildirim sistemi FAERS'ten elde edilmiştir. FAERS'in paylaştığı en eski veri tarihi olan 2004 birinci çeyreğinin başından 2024 yılı dördüncü çeyreğinin sonuna kadar olan tüm FAERS verileri dahil edilmiştir. OpenVigil 2.1 kullanılarak FAERS ham verileri elde edilmiştir ve orantısızlık analizleri yapılmıştır.

Vaka, araştırılan advers olay için bildirilen tüm raporlar olarak tanımlanmıştır. Vaka dışı ise araştırılan advers olay dışındaki tüm advers olayları içeren raporlar olarak tanımlanmıştır.

Vakalar ve vaka dışılar, araştırılan DMT'ye maruziyet olan ve olmayan olarak tekrar sınıflandırılmasıyla orantısızlık analizleri yapılmıştır.

Advers Olay: Kanser

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi için MedDRA lisansı alınmıştır. Genel olarak "maligniteler" ve DMT arasındaki ilişkiyi araştırmak için MedDRA 24.0 sürümünden "malign ya da tanımlanmamış tümörler (SMQ)" başlığına giren advers olay raporları seçilmiştir. Ayrıca, "hematolojik maligniteler" ile DMT'ler arasındaki ilişkiyi araştırmak için "hematolojik malign tümörler (SMQ)" ve "tanımlanmamış maligniteye sahip hematolojik tümörler" başlıklarına giren advers olay raporları seçilmiştir. "Non-hematolojik maligniteler" ile DMT'ler arasındaki ilişkiyi araştırmak için "non-hematolojik malign tümörler (SMQ)" ve "tanımlanmamış maligniteye sahip non-hematolojik tümörler (SMQ)" başlıklarına giren advers olay raporları seçilmiştir.

Kanser alt gruplarını da araştırabilmek için SOC hiyerarşisinden "neoplaziler benign, malign ve belirtilmemiş" başlığı altındaki tüm HLGT'lerden benign olanlar ve bir sistemin malignitesini belirtmeyenler çıkarılmıştır ve sadece malign advers olaylar incelenmiştir. Bu HLGT'ler; "meme neoplazileri malign ve belirtilmemiş (NMB)", "endokrin NMB", "gastrointestinal NMB", "hematopoetik neoplaziler (lösemiler ve lenfomalar hariç)", "hepatobiliyer NMB", "lösemiler", "lenfomalar hodgkin hastalığı", "lenfomalar başka yerde sınıflandırılmamış (BYS)", "lenfomalar non-hodgkin B-hücre", "lenfomalar non-hodgkin T-hücre", "lenfomalar non-hodgkin belirtilmemiş histoloji", "mezoteliyomalar", "çeşitli ve yer belirtilmemiş NMB", "sinir sistemi NMB BYS", "oküler neoplaziler" (başlığı altındaki malignite belirten HLT'ler), "plazma hücre neoplazileri", "renal ve üriner sistem NMB", "reprodüktif ve genitoüriner neoplaziler cinsiyet belirtilmemiş BYS", "reprodüktif kadın NMB", "reprodüktif erkek NMB", "respiratuvar ve mediastinal NMB", "iskelet NMB", "deri NMB" ve "yumuşak doku NMB"tir.

HLGT'lerden "reprodüktif kadın NMB" incelenirken cinsiyetin kadın olarak bildirildiği raporlar içeresinde orantısızlık analizi yapılmıştır. HLGT'lerden "reprodüktif erkek NMB" incelenirken cinsiyetin erkek olarak bildirildiği raporlar içeresinde orantısızlık analizi yapılmıştır.

HLGT'lerden pozitif güvenlik sinyali verenlere ileri ek analiz olarak incelenen HLGT'nin altındaki tüm HLT'ler incelenen DMT için tekrar orantısızlık analizi yapılmıştır.

9.1. İlaçlar: Hastalık Modifiye Edici Tedaviler

Maruziyeti ile kanser bildirimi ilişkisi araştırılan ilaçlar günümüzde MS için endikasyonu olan tüm FDA onaylı DMT'ler interferon beta-1a, peg-interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer asetat, teriflunomid, dimetil fumarat, diroksimel fumarat, monometil fumarat, fingolimod, siponimod, ponesimod, ozanimod, natalizumab, kladribin, okrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab, ublituksimab ve bunlara ek olarak MS'te FDA onayı olmayan ancak faz 3 klinik çalışmaları yapılmış ve endikasyon dışı olarak pratikte yaygın kullanımı olan rituksimab olarak seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilmeyen tek FDA onaylı DMT mitoksandron olmuştur, bilinen yüksek kanser riski nedeniyle için çalışmaya dahil edilmemiştir. [120]

DMT ve kanser bildirimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde hassasiyeti artırmak amacıyla advers olay raporunda ilaçlar sadece birincil şüpheli (*primary suspect*) olarak bildirilmişse dahil edilmiştir. İkincil şüpheli, eş zamanlı veya etkileşen ilaç olarak raporlanan advers olay raporları vaka olarak dahil edilmemiştir.

Okrelizumab, fingolimod, teriflunomid, glatiramer asetat, ublituksimab, interferon beta-1a (ve peg-interferon beta-1a) ve interferon beta-1b'nin MS dışında başka herhangi bir FDA endikasyonu bulunmamaktadır. Bu nedenle tüm advers olay raporları içinde araştırılmıştır, endikasyon sınırlandırması yapılmamıştır.

Ancak alemtuzumab (B-hücreli kronik lenfositik lösemi), ofatumumab (kronik lenfositik lösemi), kladribin (tüylü hücreli lösemi), rituksimab (non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, romatoid artrit, granülomatoz polianit, mikroskopik polianjit, pemfigus vulgaris), natalizumab (crohn hastalığı) ve ozanimodun (ülseratif kolit) MS dışında endikasyonları da vardır. Bahsedilen DMT'lerin kanser veya prekanseröz lezyon gelişme riski de olan hastalıkların tedavisinde endikasyonları olması [121] nedeniyle advers olay raporlarından sadece advers olay bildirim raporunda ilaç kullanım endikasyonu "multipl skleroz" ("*multiple sclerosis"*) şeklinde açık olarak belirtilen raporlar çalışmaya dahil edilmiştir, yani endikasyonu belirtilmemiş olanlar ve MS dışı başka endikasyon belirtilenler dahil edilmemiştir. Bu nedenle, belirtilen ilaçların orantısızlık analizleri tüm advers olay raporları içerisinde değil, MS endikasyonu bildirilen raporlar içerisinde yapılmıştır.

Dimetil fumarat'ın EMA'dan psöriazis için endikasyonu bulunmaktadır ancak prekanseröz lezyon riski olan bir hastalık olmadığı için advers olay raporları seçilirken endikasyonla sınırlandırılmamıştır. Dimetil fumarat, diroksimel fumarat ve monometil fumarat aynı aktif metabolit üzerinden etki etmelerinden dolayı beraber "fumaratlar" olarak gruplandırılmış ve grup olarak incelenmiştir, böylece diroksimel fumarat ve monometil fumaratın görece yeni piyasada olması ve daha az sayıda advers olay bildirimi ihtimali nedeniyle analize dahil edilecek rapor sayısının az olmasının önlenmesi amaçlanmıştır.

Fingolimod daha eski ve daha az selektif bir S1P modulatörü olması nedeniyle tek başına incelenmiştir. Ancak, diğer S1P modülatörleri; siponimod, ozanimod ve ponesimod, görece daha yeni piyasada olması ve daha selektif olmalarından dolayı "diğer S1P modülatörleri" olarak gruplanmış ve beraber incelenmiştir. Ozanimodun ülseratif kolit

tedavisinde endikasyonu olmasından dolayı diğer S1P modülatörlerinin bildirimlerinde de dolaylı olarak sadece "multipl skleroz" kullanım endikasyonu belirtilen raporlar dahil edilmiştir. İnterferon beta-1a ve peg-interferon beta-1a da beraber gruplanarak incelenmiştir.

İstatistiksel analiz

9.1.1. Tanımlayıcı Analiz

İlgili malignite-ilgili DMT ikililerinin bildiririm raporlarının yaş ve cinsiyet özellikleri tanımlayıcı istatistiklerle analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma/ medyan (25.-75. persantil), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak hesaplanmıştır.

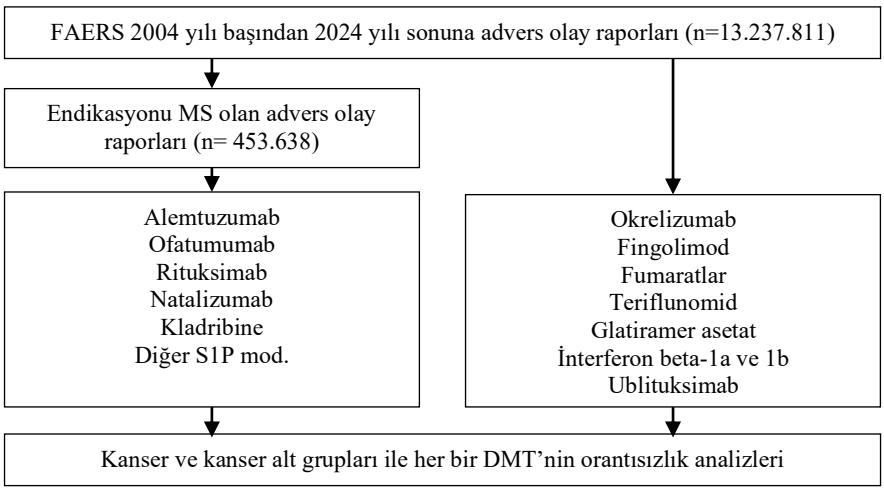
9.1.2. Orantısızlık Analizi

Araştırılan kanserler ile araştırılan her DMT arasındaki ilişki ayrı ayrı analiz edilmiştir. Şekil 2'de çalışmanın akış şeması verilmiştir. Orantısızlık analizlerinde, sinyal tespiti için sıklıkçı yöntemler kullanılmıştır. DMT'ler ile kanser advers olayları arasındaki ilişki için OpenVigil 2.1 kullanılarak ROR ve %95 güven aralıkları, PRR ve %95 güven aralıkları ve ki-kare hesaplanmıştır. Evan'ın kriterlerine göre, PRR ≥2, ki-kare ≥4, incelenen advers olaya ait rapor sayısı ≥3 ve ROR %95 güven aralığı alt sınırı >1 koşullarının hepsinin sağlanması durumunda pozitif güvenlik sinyali kabul edilmiştir. [122] Ancak sinyal tespitinin etkinliğini artırmak amacıyla rapor sayısı 5'in altında olan ilaç-advers olay ikilileri analize dahil edilmemiştir. [116]

9.2. Etik Onayı

Kullanılan veriler, FAERS veri tabanından elde edilen, halka açık ve kimlik bilgilerinden arındırılmış anonim verilerdir. Tanımlanabilir herhangi bir insan bilgisi içermediğinden etik kurul onayı ve bilgilendirilmiş onam gerekmemektedir.

Şekil 2. Çalışmanın akış şeması



10. BULGULAR

2004 birinci çeyreğinin başından 2024 yılı dördüncü çeyreğinin sonuna kadar olan tüm FAERS advers olay bildirim raporlarından standardize edilmiş toplam rapor sayısı 13.237.811 ve MS endikasyonu ile sınırlandırılmış rapor sayısı 453.638 idi. Toplam DMT ve malignite ikili advers olay rapor sayısı 18.413 idi.

Fumaratlar içerisinde gruba dahil edilen monometil fumaratın malignite bildirilen raporu yoktu. Ublituksimabın tüm genel malignite bildirilen rapor sayısı 5 olup orantısızlık analizine dahil edilmedi. "Mezoteliyomalar NMB" ve "reprodüktif ve genitoüriner neoplaziler cinsiyet belirtilmemiş BYS" HLGT'lerinin her bir DMT için bildirilen rapor sayısı <5 olması nedenli orantısızlık analizi yapılmadı.

Tablo 3'te SMQ sorgusuna göre malignite ve alt gruplarından olan non-hematolojik malignite ve hematolojik malignite raporlarının sayı, cinsiyet ve yaş özellikleri listelenmiştir.

SMQ sorgusunda tüm malignite bildirim raporlarının yaklaşık %80'ini interferon beta-1a, natalizumab, fingolimod ve dimetil fumaratın bildirildiği raporlar oluşturmaktaydı. Kadın-erkek oranı 3,98'di. Raporların yaş dağılımı normal dağılıma uymaktaydı. Yaş ortalaması ve standart sapması 52 ± 10,8 idi. En fazla malignite raporlanan yaş grubu 45-64 yaş grubuydu (%64).

Tablo 4'te DMT ile malignite bildirimlerinin SMQ sorgusuna göre orantısızlık analizi sonuçları verilmiştir.

Şekil 3'te DMT'ler ile malignite SMQ arasındaki ilişki ROR ve %95 GA değerleri ile forest plot grafiğinde görselleştirilmiştir.

Hiçbir DMT'de SMQ sorgusuna göre maligniteler ve alt sorgu grupları olan hematolojik maligniteler ve non-hematolojik maligniteler için pozitif güvenlik sinyali bulunmadı.

Tablo 5'te tüm DMT'ler için malignite açısından SMQ sorguları ve SOC hiyerarşisine göre listelenmiş kanser ve kanser alt gruplarının bildirimlerinin orantısızlık analizi sonuçları verilmiştir.

SOC hiyerarşisinden bazı HLGT'ler için bazı DMT'ler ile pozitif güvenlik sinyalleri bulundu.

SOC hiyerarşisindeki pozitif güvenlik sinyali veren HLGT ve DMT ikilileri yüksekten düşüğe ROR (%95 GA) değerlerine göre aşağıda sıralanmıştır.

Alemtuzumab için güvenlik sinyali olan HLGT'ler; "non-hodgkin B-hücre lenfoma" ROR (%95 GA) 6,49 (2,67–15,81), "endokrin NMB" ROR (%95 GA) 3,63 (2,09–6,28) ve "deri NMB" ROR (%95 GA) 2,99 (2,00–4,49) idi.

Fingolimod için güvenlik sinyali olan HLGT'ler; ROR (%95 GA) "deri NMB" 4,33 (4,02–4,66), "oküler neoplaziler" ROR (%95 GA) 2,76 (1,66–4,59) ve "non-hodgkin T-hücre lenfoma" ROR (%95 GA) 2,15 (1,57–2,97) idi.

Rituximab için güvenlik sinyali olan HLGT; "gastrointestinal NMB" ROR (%95 GA 3,13 (1,93–5,06) idi.

Kladribin için güvenlik sinyali olan HLGT'ler; "lösemiler" ROR (%95 GA) 2,43 (1,43–4,13) ve "renal ve üriner sistem NMB" ROR (%95 GA) 2,18 (1,23–3,86) idi.

İnterferon beta-1a için güvenlik sinyali olan HLGT'ler; "sinir sistemi NMB" ROR (%95 GA) 2,82 (2,56–3,10), "oküler neoplaziler" ROR (%95 GA) 2,71 (1,90–3,88) ve "endokrin NMB" ROR (%95 GA) 2,45 (2,23–2,69) idi.

İnterferon beta-1b için güvenlik sinyali olan HLGT; "endokrin NMB" ROR (%95 GA) 2,30 (1,78–2,98) idi.

Diğer S1P modülatörleri için güvenlik sinyali olan HLGT; "deri NMB" ROR (%95 GA) 2,04 (1,54–2,68) idi.

Tablo 6'da SOC hiyerarşisinde HLGT'ler içerisinde pozitif güvenlik sinyalleri verenler listelenmiş ve sinyal veren HLGT'lerin altındaki tüm HLT'ler için ileri ek analiz olarak yapılan orantısızlık analizi sonuçları verilmiştir.

Pozitif güvenlik sinyali veren HLGT'lerin subgrup analizinde pozitif sinyal veren HLT'ler ROR (%95 GA) değerlerine göre sıralanmıştır.

Alemtuzumab için pozitif güvenlik sinyali veren "endokrin NMB" altındaki HLT'lerden "tiroid neoplazileri malign" ROR (%95 GA) 4,00 (1,99–8,07) pozitif sinyal

vermiştir. HLGT "deri NMB" altında iki HLT vardır ve ikisi de pozitif sinyal vermiştir; "deri melanomları" ROR (%95 GA) 3,47 (1,91–6,30) ve "deri NMB (melanoma hariç)" ROR (%95 GA) 2,54 (1,47–4,39) idi.

Rituksimab için pozitif güvenlik sinyali veren "gastrointestinal NMB" içinde tek bir HLT sinyal vermiştir; "kolorektal neoplaziler malign" ROR (%95 GA) 3,51 (1,81–6,78) idi.

Kladribin için pozitif güvenlik sinyali veren "renal ve üriner sistem NMB" altındaki HLT'lerden "üriner sistem NMB BYS" ROR (%95 GA) 6,26 (2,55–15,40) güvenlik sinyali vermiştir.

Fingolimod için pozitif güvenlik sinyali veren HLGT'lerden "deri NMB" altındaki HLT'lerden ikisi de pozitif sinyal vermiştir; "deri melanomları" ROR (%95 GA) 4,41 (3,87–5,03) ve "deri NMB (melanoma hariç)" ROR (%95 GA) 4,31 (3,95–4,71). HLGT "oküler neoplaziler" altındaki HLT'lerden "oküler melanomlar" ROR (%95 GA) 5,27 (2,35–11,85) pozitif sinyal vermiştir.

Diğer S1P modülatörlerinden pozitif sinyal veren HLGT "deri NMB" altındaki HLT "deri NMB (melanoma hariç)" ROR (%95 GA) 2,35 (1,70–3,25) güvenlik sinyali vermiştir.

İnterferon beta-1a için pozitif güvenlik sinyali veren "endokrin NMB" altındaki HLT'lerden "endokrin BYS" ROR (%95 GA) 4,30 (3,72–4,97) ve "tiroid neoplazileri malign" ROR (%95 GA) 2,10 (1,85–2,39) sinyal vermiştir. HLGT "sinir sistemi NMB" altındaki HLT'lerden "sinir sistemi NMB BYS" ROR (%95 GA) 3,59 (3,21–4,01) ve "glial tümörler malign" ROR (%95 GA) 2,59 (1,94–3,45) güvenlik sinyali vermiştir. HLGT "oküler neoplaziler" altındaki HLT'lerden "oküler melanomlar" ROR (%95 GA) 6,42 (3,81–10,82) güvenlik sinyali vermiştir.

İnterferon beta-1b için pozitif güvenlik sinyali veren HLGT "endokrin NMB" altındaki HLT'lerden "endokrin NMB BYS" ROR (%95 GA) 5,80 (4,18–8,06) güvenlik sinyali vermiştir.

Tablo 3. Tüm hastalık modifiye edici tedaviler için malignite bildirimlerinin SMQ sorgusuna göre sınıflandırılmış olgularının sayı, cinsiyet ve yaş özellikleri

SMQ Sorgusu ve DMT'ler	Rapor Sayısı (Tüm Malignite-DMT İkilileri İçindeki Yüzdesi)	Kadın Cinsiyet (Aynı DMT Raporları İçindeki Yüzdesi)	Yaş Ortalama ± Standart Sapma / Medyan (25.-75. Persantil)	<18 Yaş (%)	18-44 Yaş (%)	45-64 Yaş (%)	65-74 Yaş (%)	75≤ Yaş (%)
MALİGNİTELER[1]								
Alemtuzumab	106 (%0,60)	79 (%80,6)	46,0 (37,0–51,0)	0,0	47,3	49,5	3,3	0,0
Ofatumumab	135 (%0,70)	111 (%84,1)	48,5 (40,2–56,8)	0,0	36,6	54,9	7,3	1,2
Rituksimab	72 (%0,40)	49 (%90,7)	53,4 ± 9,6	0,0	18,4	63,2	18,4	0,0
Natalizumab	2795 (%15,20)	2159 (%78,5)	50,7 ± 10,8	0,0	28,7	61,1	9,8	0,4
Kladribine	193 (%1,00)	142 (%75,1)	49,0 (39,0–58,0)	0,0	41,0	48,0	10,0	1,0
Diğer S1P mod.	175 (%1,00)	125 (%75,8)	55,0 (46,0–61,0)	0,0	23,1	66,9	9,9	0,0
Okrelizumab	1049 (%5,70)	654 (%74,4)	52,3 ± 11,7	0,0	27,2	55,8	15,9	1,1
Fingolimod	2616 (%14,20)	1875 (%78,9)	50,1 ± 10,5	0,1	29,5	62,9	7,4	0,2
Fumaratlar	2399 (%13,00)	1907 (%81,1)	51,8 ± 10,8	0,0	26,0	63,7	9,3	1,0
Teriflunomid	600 (%3,30)	438 (%79,5)	54,0 (49,0–61,0)	0,3	14,3	71,6	12,5	1,3
Glatiramer asetat	797 (%4,30)	552 (%75,7)	53,0 (44,0–61,0)	0,3	27,9	57,8	11,6	2,3
İnterferon beta-1a	6908 (%37,50)	5570 (%81,7)	53,1 ± 10,4	0,0	19,5	67,4	11,8	1,3
İnterferon beta-1b	568 (%3,10)	422 (%79,2)	53,2 ± 10,7	0,3	19,1	65,0	14,1	1,6
Toplam	18413 (%100)	14083 (%79,9)	52,0 ± 10,8	0,0	23,8	64,2	10,9	1,0
NON-HEMATOLOJİK MALİGNİTELER[2]								
Alemtuzumab	96 (%0,60)	72 (%80,9)	46,0 (37,0–52,0)	0,0	44,6	51,8	3,6	0,0
Ofatumumab	121 (%0,70)	101 (%84,9)	48,0 (39,8–56,0)	0,0	36,8	55,3	7,9	0,0
Rituksimab	65 (%0,40)	44 (%89,8)	51,0 (46,5–60,0)	0,0	20,0	60,0	20,0	0,0
Natalizumab	2565 (%15,10)	2010 (%79,5)	50,6 ± 10,8	0,0	28,6	61,5	9,5	0,4
Kladribine	174 (%1,00)	132 (%77,2)	49,0 (39,0–58,0)	0,0	41,9	46,2	10,8	1,1
Diğer S1P mod.	166 (%1,00)	119 (%75,3)	55,0 (46,0–61,0)	0,0	21,6	69,8	8,6	0,0
Okrelizumab	1005 (%5,90)	629 (%74,7)	52,6 ± 11,5	0,0	26,3	56,4	16,3	1,0
Fingolimod	2405 (%14,20)	1753 (%80,1)	50,2 ± 10,3	0,0	28,8	64,4	6,5	0,3
Fumaratlar	2219 (%13,10)	1786 (%82,0)	51,8 ± 10,8	0,0	25,9	63,2	9,8	1,1
Teriflunomid	550 (%3,20)	409 (%80,5)	54,0 ± 10,3	0,3	14,5	71,0	12,8	1,4
Glatiramer asetat	661 (%3,90)	487 (%77,9)	54,0 (44,0–62,0)	0,0	28,0	57,3	12,2	2,4
İnterferon beta-1a	6414 (%37,90)	5236 (%82,7)	53,1 ± 10,3	0,0	19,0	68,0	11,7	1,3
İnterferon beta-1b	504 (%3,00)	381 (%79,0)	53,4 ± 10,6	0,3	18,4	65,8	14,0	1,5
Toplam	16945 (%100)	13159 (%80,9)	52,1 ± 10,7	0,0	23,3	64,8	10,9	1,0

HEMATOLOJİK MALİGNİTELER[3]

Alemtuzumab	12 (%0,70)	8 (%72,7)	38,1 ± 7,3	0,0	80,0	20,0	0,0	0,0
Ofatumumab	14 (%0,80)	10 (%76,9)	54,8 ± 14,9	0,0	33,3	50,0	0,0	16,7
Rituksimab	7 (%0,40)	4 (%100,0)	55 (53,0–57,0)	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0
Natalizumab	273 (%15,50)	180 (%67,7)	51,3 ± 11,1	0,0	28,6	59,5	11,9	0,0
Kladribine	22 (%1,20)	12 (%57,1)	49,7 ± 10,8	0,0	22,2	77,8	0,0	0,0
Diğer S1P mod.	11 (%0,60)	9 (%90,0)	48,7 ± 18,3	0,0	42,9	28,6	28,6	0,0
Okrelizumab	51 (%2,90)	29 (%65,9)	49,0 ± 14,3	0,0	40,6	43,8	12,5	3,1
Fingolimod	244 (%13,80)	143 (%65,6)	50,0 (41,2–60,0)	0,6	34,2	52,5	12,7	0,0
Fumaratlar	198 (%11,20)	137 (%71,7)	52,5 (44,0–59,0)	0,0	26,2	70,0	3,8	0,0
Teriflunomid	59 (%3,30)	35 (%70,0)	52,6 ± 9,6	0,0	13,2	78,9	7,9	0,0
Glatiramer asetat	150 (%8,50)	73 (%61,9)	48,5 (41,0–59,0)	1,5	29,4	57,4	10,3	1,5
İnterferon beta-1a	647 (%36,60)	446 (%70,9)	53,1 ± 10,9	0,0	24,1	61,9	12,2	1,8
İnterferon beta-1b	78 (%4,40)	54 (%83,1)	52,1 ± 11,4	0,0	22,9	60,4	14,6	2,1
Toplam	1766 (%100)	1140 (%69,5)	51,6 ± 11,5	0,2	27,5	60,0	11,2	1,1

Dipnot ve kısaltmalar
1 “Malign ya da tanımlanmamış tümörler (SMQ)”
2 “Hematolojik malign tümörler (SMQ)” ve “tanımlanmamış maligniteye sahip hematolojik tümörler (SMQ)”
3 “Non-hematolojik malign tümörler (SMQ)” ve “tanımlanmamış maligniteye sahip non-hematolojik tümörler (SMQ)”
DMT: Hastalık modifiye edici tedavi
N: Sayı
Fumaratlar: Dimetil fumarat, diroksimel fumarat, monometil fumarat
Diğer S1P modülatörleri: Siponimod, ozanimod, ponesimod
İnterferon beta-1a: İnterferon beta-1a ve peg-interferon beta-1a

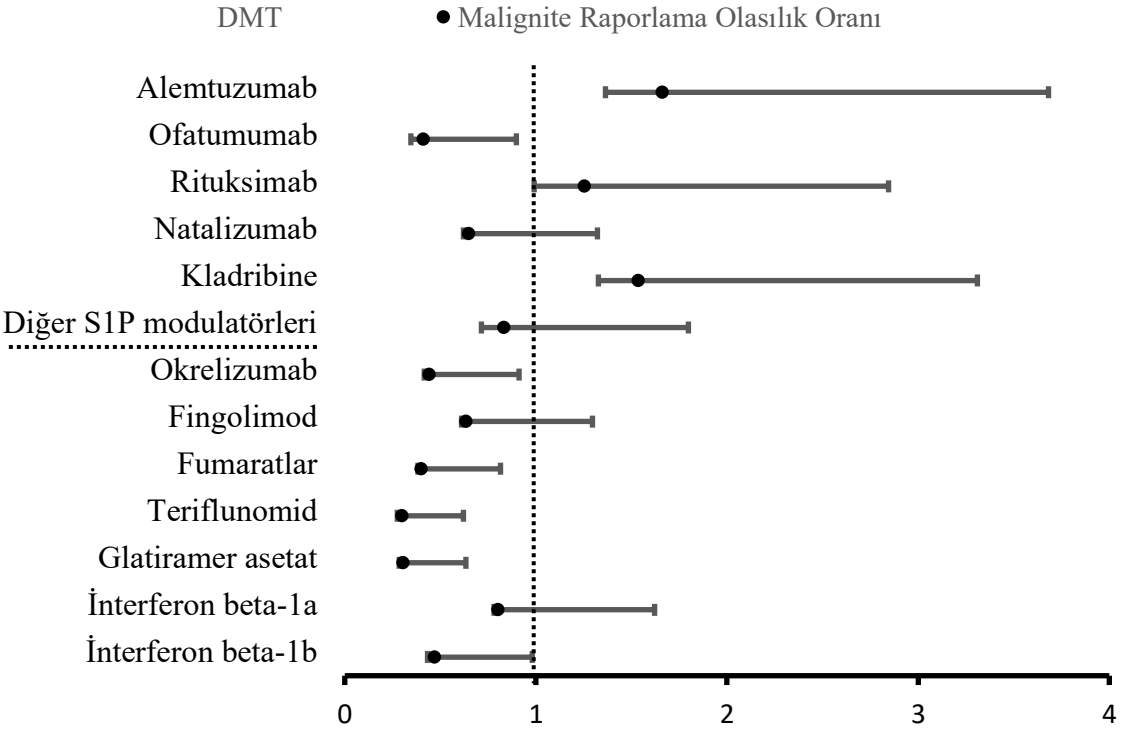
Tablo 4 . Hastalık modifiye edici tedaviler ile malignite bildirimlerinin SMQ sorgusuna göre orantısızlık analizi sonuçları

SMQ Sorgusu ve DMT'ler	İlgili İlaç ile İlgili Kanserin Bildirim Sayısı	İlgili İlaç ile İlgili Kanser Dışı Olayların Bildirim Sayısı	Diğer Tüm İlaçlarla ile İlgili Kanserin Bildirim Sayısı	Diğer Tüm İlaçlar ile İlgili Kanser Dışı Olayların Bildirim Sayısı	PRR (%95 GA Alt Sınır – Üst Sınır)	ROR (%95 GA Alt Sınır – Üst Sınır)
MALİGNİTELER[1]						
Alemtuzumab	106	1841	15137	436554	1,63 (1,35-1,96)	1,66 (1,36-2,02)
Ofatumumab	135	9339	15108	429056	0,42 (0,35-0,50)	0,41 (0,35-0,49)
Rituksimab	72	1651	15171	436744	1,25 (0,99-1,56)	1,26 (0,99-1,59)
Natalizumab	2795	112881	12448	325514	0,66 (0,63-0,68)	0,65 (0,62-0,68)
Kladribin	193	3633	15050	434762	1,51 (1,31-1,73)	1,54 (1,33-1,78)
Diğer S1P modulatörleri	175	6040	15068	432355	0,84 (0,72-0,97)	0,83 (0,72-0,97)
Okrelizumab	1049	33371	876837	12326554	0,46 (0,43-0,49)	0,44 (0,42-0,47)
Fingolimod	2616	57867	875270	12302058	0,65 (0,63-0,68)	0,64 (0,61-0,66)
Fumaratlar	2399	84229	875487	12275696	0,42 (0,40-0,43)	0,40 (0,38-0,42)
Teriflunomid	600	28314	877286	12331611	0,31 (0,29-0,34)	0,30 (0,28-0,32)
Glatiramer asetat	797	36592	877089	12323333	0,32 (0,30-0,34)	0,31 (0,29-0,33)
İnterferon beta-1a	6908	121256	870978	12238669	0,81 (0,79-0,83)	0,80 (0,78-0,82)
İnterferon beta-1b	568	16992	877318	12342933	0,49 (0,45-0,53)	0,47 (0,43-0,51)
NON-HEMATOLOJİK MALİGNİTELER[2]						
Alemtuzumab	96	1851	13831	437860	1,61 (1,32-1,96)	1,64 (1,34-2,02)
Ofatumumab	121	9353	13806	430358	0,41 (0,34-0,49)	0,40 (0,34-0,48)
Rituksimab	65	1658	13862	438053	1,23 (0,97-1,56)	1,24 (0,97-1,59)
Natalizumab	2565	113111	11362	326600	0,66 (0,63-0,69)	0,65 (0,62-0,68)
Kladribin	174	3652	13753	436059	1,49 (1,29-1,72)	1,51 (1,30-1,76)
Diğer S1P modulatörleri	166	6049	13761	433662	0,87 (0,75-1,01)	0,87 (0,74-1,01)
Okrelizumab	1005	33415	783234	12420157	0,49 (0,46-0,52)	0,48 (0,45-0,51)
Fingolimod	2405	58078	781834	12395494	0,67 (0,64-0,70)	0,66 (0,63-0,68)
Fumaratlar	2219	84409	782020	12369163	0,43 (0,41-0,45)	0,42 (0,40-0,43)
Teriflunomid	550	28364	783689	12425208	0,32 (0,30-0,35)	0,31 (0,28-0,34)
Glatiramer asetat	661	36728	783578	12416844	0,30 (0,28-0,32)	0,29 (0,26-0,31)
İnterferon beta-1a	6414	121750	777825	12331822	0,84 (0,82-0,86)	0,84 (0,81-0,86)
İnterferon beta-1b	504	17056	783735	12436516	0,48 (0,44-0,53)	0,47 (0,43-0,51)

HEMATOLOJİK MALİGNİTELER[3]						
Alemtuzumab	12	1935	1579	450112	1,76 (1,00-3,11)	1,77 (1,00-3,13)
Ofatumumab	14	9460	1577	442587	0,42 (0,25-0,70)	0,42 (0,25-0,70)
Rituksimab	7	1716	1584	450331	1,16 (0,55-2,43)	1,16 (0,55-2,44)
Natalizumab	273	115403	1318	336644	0,61 (0,53-0,69)	0,60 (0,53-0,69)
Kladribin	22	3804	1569	448243	1,65 (1,08-2,51)	1,65 (1,08-2,52)
Diğer S1P modulatörleri	11	6204	1580	445843	0,50 (0,28-0,91)	0,50 (0,28-0,91)
Okrelizumab	51	34369	110306	13093085	0,18 (0,14-0,23)	0,18 (0,13-0,23)
Fingolimod	242	60241	110115	13067213	0,48 (0,42-0,54)	0,48 (0,42-0,54)
Fumaratlar	198	86430	110159	13041024	0,27 (0,24-0,31)	0,27 (0,24-0,31)
Teriflunomid	59	28855	110298	13098599	0,24 (0,19-0,32)	0,24 (0,19-0,31)
Glatiramer asetat	150	37239	110207	13090215	0,48 (0,41-0,56)	0,48 (0,41-0,56)
İnterferon beta-1a	647	127517	109710	12999937	0,60 (0,56-0,65)	0,60 (0,56-0,65)
İnterferon beta-1b	78	17482	110279	13109972	0,53 (0,43-0,67)	0,53 (0,43-0,66)

Dipnot ve kısaltmalar
1 "Malign ya da tanımlanmamış tümörler (SMQ)"
2 "Hematolojik malign tümörler (SMQ)" ve "tanımlanmamış maligniteye sahip hematolojik tümörler (SMQ)"
3 "Non-hematolojik malign tümörler (SMQ)" ve "tanımlanmamış maligniteye sahip non-hematolojik tümörler (SMQ)"
DMT: Hastalık modifiye edici tedavi
ROR: Raporlama Olasılık Oranı
PRR: Orantılı Bildirim Oranı
GA: Güven aralığı
Fumaratlar: Dimetil fumarat, diroksimel fumarat, monometil fumarat
Diğer S1P modülatörleri: Siponimod, ozanimod, ponesimod
İnterferon beta-1a: İnterferon beta-1a ve peg-interferon beta-1a

Şekil 3. Hastalık modifiye edici tedaviler ile malignite advers olay bildirimi arasındaki ilişkinin ROR ve %95 GA ile gösterildiği forest plot grafiği



Tablo 5. Tüm hastalık modifiye edici tedaviler ile malignite açısından SMQ sorguları ve SOC hiyerarşisine göre listelenmiş kanser bildirimlerinin orantısızlık analizi sonuçları

DMT'ler SMQ ve SOC hiyerarşisine göre	İlgili İlaç ile İlgili Kanserin Bildirim Sayısı	İlgili İlaç ile İlgili Kanser Dışı Olayların Bildirim Sayısı	Diğer Tüm İlaçlarla ile İlgili Kanserin Bildirim Sayısı	Diğer Tüm İlaçlar ile İlgili Kanser Dışı Olayların Bildirim Sayısı	PRR (%95 GA Alt Sınır – Üst Sınır)	ROR (%95 GA Alt Sınır – Üst Sınır)
ALEMTUZUMAB						
SMQ						
Maligniteler[1]	106	1841	15137	436554	1,63 (1,35 – 1,96)	1,66 (1,36 – 2,02)
• Non-hematolojik Maligniteler[2]	96	1851	13831	437860	1,61 (1,32 – 1,96)	1,64 (1,34 – 2,02)
• Hematolojik Maligniteler[3]	12	1935	1579	450112	1,76 (1,00 – 3,11)	1,77 (1,00 – 3,13)
SOC						
Deri †	24	1923	1875	449816	2,97 (1,99 – 4,43)	**2,99* (2,00 – 4,49)**
Meme †	17	1930	3774	447917	1,05 (0,65 – 1,68)	1,05 (0,65 – 1,69)
Reprodüktif Kadın †	6	1277	1018	339754	1,57 (0,70 – 3,49)	1,57 (0,70 – 3,51)
Reprodüktif Erkek †	0	522	431	95076	N/A	N/A
Gastrointestinal †	4	1943	1449	450242	N/A	N/A
Respiratuvar ve Mediastinal †	8	1939	1244	450447	1,49 (0,75 – 2,99)	1,49 (0,74 – 3,00)
Renal ve Üriner Sistem †	6	1941	655	451036	2,13 (0,95 – 4,74)	2,13 (0,95 – 4,76)
Endokrin †	13	1934	836	450855	3,61 (2,09 – 6,23)	**3,63* (2,09 – 6,28)**
Hepatobiliyer †	2	1945	202	451489	N/A	N/A
Sinir Sistemi † BYS	3	1944	857	450834	N/A	N/A
Yumuşak Doku †	0	1947	122	451569	N/A	N/A
İskelet †	0	1947	165	451526	N/A	N/A
Oküler Neoplaziler	0	1947	58	451633	N/A	N/A
Çeşitli ve Yer Belirtilmemiş †	14	1933	2262	449429	1,44 (0,85 – 2,42)	1,44 (0,85 – 2,44)
Lösemiler	5	1942	687	451004	1,69 (0,70 – 4,07)	1,69 (0,70 – 4,08)
Lenfomalar Hodgkin Hastalığı	1	1946	53	451638	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin B-Hücre	5	1942	179	451512	6,48 (2,67 – 15,74)	**6,49* (2,67 – 15,81)**
Lenfomalar Non-Hodgkin T-Hücre	0	1947	58	451633	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin Belirtilmemiş Histoloji	1	1946	121	451570	N/A	N/A
Lenfomalar BYS	1	1946	341	451350	N/A	N/A
Plazma Hücre Neoplazileri	0	1947	142	451549	N/A	N/A
Hematopoetik Neoplaziler (Lösemiler ve Lenfomalar Hariç)	2	1945	114	451577	N/A	N/A

OKRELİZUMAB

SMQ						
Maligniteler[1]	1049	33371	876837	12326554	0,46 (0,43 – 0,49)	0,44 (0,42 – 0,47)
• Non-hematolojik Maligniteler[2]	1005	33415	783234	12420157	0,49 (0,46 – 0,52)	0,48 (0,45 – 0,51)
• Hematolojik Maligniteler[3]	51	34369	110306	13093085	0,18 (0,14 – 0,23)	0,18 (0,13 – 0,23)
SOC						
Deri †	139	34281	37398	13165993	1,43 (1,21 – 1,68)	1,43 (1,21 – 1,69)
Meme †	332	34088	134397	13068994	0,95 (0,85 – 1,06)	0,95 (0,85 – 1,06)
Reprodüktif Kadın †	47	20852	18993	6853349	0,81 (0,61 – 1,08)	0,81 (0,61 – 1,08)
Reprodüktif Erkek †	45	7941	82608	4463707	0,31 (0,23 – 0,42)	0,31 (0,23 – 0,41)
Gastrointestinal †	95	34325	166104	13037287	0,22 (0,18 – 0,27)	0,22 (0,18 – 0,27)
Respiratuvar ve Mediastinal †	63	34357	53802	13149589	0,45 (0,35 – 0,58)	0,45 (0,35 – 0,57)
Renal ve Üriner Sistem †	48	34372	114042	13089349	0,16 (0,12 – 0,21)	0,16 (0,12 – 0,21)
Endokrin †	55	34365	19324	13184067	1,09 (0,84 – 1,42)	1,09 (0,84 – 1,42)
Hepatobiliyer †	9	34411	37288	13166103	0,09 (0,05 – 0,18)	0,09 (0,05 – 0,18)
Sinir Sistemi † BYS	42	34378	15947	13187444	1,01 (0,75 – 1,37)	1,01 (0,75 – 1,37)
Yumuşak Doku †	5	34415	4799	13198592	0,40 (0,17 – 0,96)	0,40 (0,17 – 0,96)
İskelet †	7	34413	5370	13198021	0,50 (0,24 – 1,05)	0,50 (0,24 – 1,05)
Oküler Neoplaziler	2	34418	1198	13202193	N/A	N/A
Çeşitli ve Yer Belirtilmemiş †	150	34270	159514	13043877	0,36 (0,31 – 0,42)	0,36 (0,31 – 0,42)
Lösemiler	17	34403	41218	13162173	0,16 (0,10 – 0,25)	0,16 (0,10 – 0,25)
Lenfomalar Hodgkin Hastalığı	1	34419	2696	13200695	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin B-Hücre	3	34417	12368	13191023	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin T-Hücre	6	34414	3876	13199515	0,59 (0,27 – 1,32)	0,59 (0,27 – 1,32)
Lenfomalar Non-Hodgkin Belirtilmemiş Histoloji	1	34419	4631	13198760	N/A	N/A
Lenfomalar BYS	9	34411	11446	13191945	0,30 (0,16 – 0,58)	0,30 (0,16 – 0,58)
Plazma Hücre Neoplazileri	13	34407	32132	13171259	0,16 (0,09 – 0,27)	0,16 (0,09 – 0,27)
Hematopoetik Neoplaziler (Lösemiler ve Lenfomalar Hariç)	8	34412	13745	13189646	0,22 (0,11 – 0,45)	0,22 (0,11 – 0,45)

OFATUMUMAB

SMQ						
Maligniteler[1]	135	9339	15108	429056	0,42 (0,35 – 0,50)	0,41 (0,35 – 0,49)
• Non-hematolojik Maligniteler[2]	121	9353	13806	430358	0,41 (0,34 – 0,49)	0,40 (0,34 – 0,48)
• Hematolojik Maligniteler[3]	14	9460	1577	442587	0,42 (0,25 – 0,70)	0,42 (0,25 – 0,70)
SOC						
Deri †	20	9454	1879	442285	0,50 (0,32 – 0,78)	0,50 (0,32 – 0,77)
Meme †	34	9440	3757	440407	0,42 (0,30 – 0,59)	0,42 (0,30 – 0,59)
Reprodüktif Kadın †	7	6858	1017	334173	0,34 (0,16 – 0,71)	0,34 (0,16 – 0,71)
Reprodüktif Erkek †	2	2167	429	93431	N/A	N/A
Gastrointestinal †	8	9466	1445	442719	0,26 (0,13 – 0,52)	0,26 (0,13 – 0,52)

Respiratuvar ve Mediastinal †	4	9470	1248	442916	N/A	N/A
Renal ve Üriner Sistem †	3	9471	658	443506	N/A	N/A
Endokrin †	9	9465	840	443324	0,50 (0,26 – 0,97)	0,50 (0,26 – 0,97)
Hepatobiliyer †	2	9472	202	443962	N/A	N/A
Sinir Sistemi † BYS	12	9462	848	443316	0,66 (0,38 – 1,17)	0,66 (0,38 – 1,17)
Yumuşak Doku †	1	9473	121	444043	N/A	N/A
İskelet †	2	9472	163	444001	N/A	N/A
Oküler Neoplaziler	0	9474	58	444106	N/A	N/A
Çeşitli ve Yer Belirtilmemiş †	21	9453	2255	441909	0,44 (0,28 – 0,67)	0,44 (0,28 – 0,67)
Lösemiler	7	9467	685	443479	0,48 (0,23 – 1,01)	0,48 (0,23 – 1,01)
Lenfomalar Hodgkin Hastalığı	0	9474	54	444110	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin B-Hücre	2	9472	182	443982	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin T-Hücre	0	9474	58	444106	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin Belirtilmemiş Histoloji	2	9472	120	444044	N/A	N/A
Lenfomalar BYS	0	9474	342	443822	N/A	N/A
Plazma Hücre Neoplazileri	3	9471	139	444025	N/A	N/A
Hematopoetik Neoplaziler (Lösemiler ve Lenfomalar Hariç)	1	9473	115	444049	N/A	N/A

RİTUKSİMAB

SMQ						
Maligniteler[1]	72	1651	15171	436744	1,25 (0,99 – 1,56)	1,26 (0,99 – 1,59)
• Non-hematolojik Maligniteler[2]	65	1658	13862	438053	1,23 (0,97 – 1,56)	1,24 (0,97 – 1,59)
• Hematolojik Maligniteler[3]	7	1716	1584	450331	1,16 (0,55 – 2,43)	1,16 (0,55 – 2,44)
SOC						
Deri †	6	1717	1893	450022	0,83 (0,37 – 1,85)	0,83 (0,37 – 1,85)
Meme †	20	1703	3771	448144	1,39 (0,90 – 2,15)	1,40 (0,90 – 2,17)
Reprodüktif Kadın †	2	736	1022	340295	N/A	N/A
Reprodüktif Erkek †	2	294	429	95304	N/A	N/A
Gastrointestinal †	17	1706	1436	450479	3,11 (1,93 – 5,00)	**3,13* (1,93 – 5,06)**
Respiratuvar ve Mediastinal †	5	1718	1247	450668	1,05 (0,44 – 2,53)	1,05 (0,44 – 2,54)
Renal ve Üriner Sistem †	2	1721	659	451256	N/A	N/A
Endokrin †	1	1722	848	451067	N/A	N/A
Hepatobiliyer †	0	1723	204	451711	N/A	N/A
Sinir Sistemi † BYS	4	1719	856	451059	N/A	N/A
Yumuşak Doku †	0	1723	122	451793	N/A	N/A
İskelet †	0	1723	165	451750	N/A	N/A
Oküler Neoplaziler	0	1723	58	451857	N/A	N/A
Çeşitli ve Yer Belirtilmemiş †	5	1718	2271	449644	0,58 (0,24 – 1,39)	0,58 (0,24 – 1,39)
Lösemiler	2	1721	690	451225	N/A	N/A
Lenfomalar Hodgkin Hastalığı	0	1723	54	451861	N/A	N/A

Lenfomalar Non-Hodgkin B-Hücre	2	1721	182	451733	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin T-Hücre	0	1723	58	451857	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin Belirtilmemiş Histoloji	2	1721	120	451795	N/A	N/A
Lenfomalar BYS	0	1723	342	451573	N/A	N/A
Plazma Hücre Neoplazileri	1	1722	141	451774	N/A	N/A
Hematopoetik Neoplaziler (Lösemiler ve Lenfomalar Hariç)	0	1723	116	451799	N/A	N/A

NATALİZUMAB

SMQ						
Maligniteler[1]	2795	112881	12448	325514	0,66 (0,63 – 0,68)	0,65 (0,62 – 0,68)
• Non-hematolojik Maligniteler[2]	2565	113111	11362	326600	0,66 (0,63 – 0,69)	0,65 (0,62 – 0,68)
• Hematolojik Maligniteler[3]	273	115403	1318	336644	0,61 (0,53 – 0,69)	0,60 (0,53 – 0,69)
SOC						
Deri †	390	115286	1509	336453	0,76 (0,68 – 0,84)	0,75 (0,68 – 0,84)
Meme †	601	115075	3190	334772	0,55 (0,51 – 0,60)	0,55 (0,50 – 0,60)
Reprodüktif Kadın †	197	88031	827	253000	0,69 (0,59 – 0,80)	0,69 (0,59 – 0,80)
Reprodüktif Erkek †	86	26213	345	69385	0,66 (0,52 – 0,84)	0,66 (0,52 – 0,84)
Gastrointestinal †	256	115420	1197	336765	0,63 (0,55 – 0,72)	0,62 (0,55 – 0,71)
Respiratuvar ve Mediastinal †	206	115470	1046	336916	0,58 (0,50 – 0,67)	0,58 (0,50 – 0,67)
Renal ve Üriner Sistem †	102	115574	559	337403	0,53 (0,43 – 0,66)	0,53 (0,43 – 0,66)
Endokrin †	163	115513	686	337276	0,69 (0,59 – 0,82)	0,69 (0,59 – 0,82)
Hepatobiliyer †	33	115643	171	337791	0,56 (0,39 – 0,82)	0,56 (0,39 – 0,82)
Sinir Sistemi † BYS	124	115552	736	337226	0,49 (0,41 – 0,60)	0,49 (0,41 – 0,60)
Yumuşak Doku †	17	115659	105	337857	0,47 (0,28 – 0,79)	0,47 (0,28 – 0,79)
İskelet †	31	115645	134	337828	0,68 (0,46 – 1,00)	0,68 (0,46 – 1,00)
Oküler Neoplaziler	14	115662	44	337918	0,93 (0,51 – 1,70)	0,93 (0,51 – 1,70)
Çeşitli ve Yer Belirtilmemiş †	549	115127	1727	336235	0,93 (0,84 – 1,02)	0,93 (0,84 – 1,02)
Lösemiler	122	115554	570	337392	0,63 (0,51 – 0,76)	0,63 (0,51 – 0,76)
Lenfomalar Hodgkin Hastalığı	9	115667	45	337917	0,58 (0,29 – 1,20)	0,58 (0,29 – 1,20)
Lenfomalar Non-Hodgkin B-Hücre	42	115634	142	337820	0,86 (0,61 – 1,22)	0,86 (0,61 – 1,22)
Lenfomalar Non-Hodgkin T-Hücre	6	115670	52	337910	0,34 (0,15 – 0,79)	0,34 (0,15 – 0,79)
Lenfomalar Non-Hodgkin Belirtilmemiş Histoloji	21	115655	101	337861	0,61 (0,38 – 0,97)	0,61 (0,38 – 0,97)
Lenfomalar BYS	74	115602	268	337694		
Plazma Hücre Neoplazileri	14	115662	128	337834	0,32 (0,18 – 0,56)	0,32 (0,18 – 0,56)
Hematopoetik Neoplaziler (Lösemiler ve Lenfomalar Hariç)	22	115654	94	337868	0,68 (0,43 – 1,09)	0,68 (0,43 – 1,09)

KLADRİBİN

SMQ						
Maligniteler[1]	193	3633	15050	434762	1,51 (1,31 – 1,73)	1,54 (1,33 – 1,78)

• Non-hematolojik Maligniteler[2]	174	3652	13753	436059	1,49 (1,29 – 1,72)	1,51 (1,30 – 1,76)
• Hematolojik Maligniteler[3]	22	3804	1569	448243	1,65 (1,08 – 2,51)	1,65 (1,08 – 2,52)
SOC						
Deri †	27	3799	1872	447940	1,70 (1,16 – 2,48)	1,70 (1,16 – 2,49)
Meme †	42	3784	3749	446063	1,32 (0,97 – 1,78)	1,32 (0,97 – 1,79)
Reprodüktif Kadın †	17	2883	1007	338148	1,97 (1,22 – 3,18)	1,98 (1,22 – 3,20)
Reprodüktif Erkek †	4	798	427	94800	N/A	N/A
Gastrointestinal †	12	3814	1441	448371	0,98 (0,56 – 1,73)	0,98 (0,55 – 1,73)
Respiratuvar ve Mediastinal †	12	3814	1240	448572	1,14 (0,65 – 2,01)	1,14 (0,64 – 2,01)
Renal ve Üriner Sistem †	12	3814	649	449163	2,17 (1,23 – 3,84)	**2,18* (1,23 – 3,86)**
Endokrin †	11	3815	838	448974	1,54 (0,85 – 2,80)	1,55 (0,85 – 2,80)
Hepatobiliyer †	2	3824	202	449610	N/A	N/A
Sinir Sistemi † BYS	8	3818	852	448960	1,10 (0,55 – 2,21)	1,10 (0,55 – 2,22)
Yumuşak Doku †	2	3824	120	449692	N/A	N/A
İskelet †	1	3825	164	449648	N/A	N/A
Oküler Neoplaziler	0	3826	58	449754	N/A	N/A
Çeşitli ve Yer Belirtilmemiş †	28	3798	2248	447564	1,46 (1,01 – 2,12)	1,47 (1,01 – 2,13)
Lösemiler	14	3812	678	449134	2,43 (1,43 – 4,12)	**2,43* (1,43 – 4,13)**
Lenfomalar Hodgkin Hastalığı	0	3826	54	449758	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin B-Hücre	4	3822	180	449632	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin T-Hücre	0	3826	58	449754	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin Belirtilmemiş Histoloji	0	3826	122	449690	N/A	N/A
Lenfomalar BYS	1	3825	341	449471	N/A	N/A
Plazma Hücre Neoplazileri	4	3822	138	449674	N/A	N/A
Hematopoetik Neoplaziler (Lösemiler ve Lenfomalar Hariç)	1	3825	115	449697	N/A	N/A

FİNGOLİMOD

SMQ						
Maligniteler[1]	2616	57867	875270	12302058	0,65 (0,63 – 0,68)	0,64 (0,61 – 0,66)
• Non-hematolojik Maligniteler[2]	2405	58078	781834	12395494	0,67 (0,64 – 0,70)	0,66 (0,63 – 0,68)
• Hematolojik Maligniteler[3]	242	60241	110115	13067213	0,48 (0,42 – 0,54)	0,48 (0,42 – 0,54)
SOC						
Deri †	724	59759	36813	13140515	4,29 (3,98 – 4,61)	**4,33* (4,02 – 4,66)**
Meme †	506	59977	134223	13043105	0,82 (0,75 – 0,90)	0,82 (0,75 – 0,90)
Reprodüktif Kadın †	185	43769	18855	6830432	1,53 (1,32 – 1,77)	1,53 (1,32 – 1,77)
Reprodüktif Erkek †	36	12618	82617	4459030	0,16 (0,11 – 0,22)	0,15 (0,11 – 0,21)
Gastrointestinal †	193	60290	166006	13011322	0,25 (0,22 – 0,29)	0,25 (0,22 – 0,29)
Respiratuvar ve Mediastinal †	156	60327	53709	13123619	0,63 (0,54 – 0,74)	0,63 (0,54 – 0,74)
Renal ve Üriner Sistem †	90	60393	114000	13063328	0,17 (0,14 – 0,21)	0,17 (0,14 – 0,21)
Endokrin †	103	60380	19276	13158052	1,16 (0,96 – 1,41)	1,16 (0,96 – 1,41)
Hepatobiliyer †	12	60471	37285	13140043	0,07 (0,04 – 0,12)	0,07 (0,04 – 0,12)

Sinir Sistemi † BYS	93	60390	15896	13161432	1,28 (1,04 – 1,56)	1,28 (1,04 – 1,56)
Yumuşak Doku †	40	60443	4764	13172564	1,83 (1,34 – 2,50)	1,83 (1,34 – 2,50)
İskelet †	13	60470	5364	13171964	0,53 (0,31 – 0,91)	0,53 (0,31 – 0,91)
Oküler Neoplaziler	15	60468	1185	13176143	2,76 (1,66 – 4,59)	**2,76* (1,66 – 4,59)**
Çeşitli ve Yer Belirtilmemiş †	358	60125	159306	13018022	0,49 (0,44 – 0,54)	0,49 (0,44 – 0,54)
Lösemiler	44	60439	41191	13136137	0,23 (0,17 – 0,31)	0,23 (0,17 – 0,31)
Lenfomalar Hodgkin Hastalığı	6	60477	2691	13174637	0,49 (0,22 – 1,08)	0,49 (0,22 – 1,08)
Lenfomalar Non-Hodgkin B-Hücre	54	60429	12317	13165011	0,96 (0,73 – 1,25)	0,96 (0,73 – 1,25)
Lenfomalar Non-Hodgkin T-Hücre	38	60445	3844	13173484	2,15 (1,57 – 2,96)	**2,15* (1,57 – 2,97)**
Lenfomalar Non-Hodgkin Belirtilmemiş Histoloji	15	60468	4617	13172711	0,71 (0,43 – 1,18)	0,71 (0,43 – 1,18)
Lenfomalar BYS	37	60446	11418	13165910	0,71 (0,51 – 0,98)	0,71 (0,51 – 0,98)
Plazma Hücre Neoplazileri	20	60463	32125	13145203	0,14 (0,09 – 0,21)	0,14 (0,09 – 0,21)
Hematopoetik Neoplaziler (Lösemiler ve Lenfomalar Hariç)	44	60439	13709	13163619	0,70 (0,52 – 0,94)	0,70 (0,52 – 0,94)

DİĞER S1P MODULATÖRLERİ

SMQ						
Maligniteler[1]	175	6040	15068	432355	0,84 (0,72 – 0,97)	0,83 (0,72 – 0,97)
• Non-hematolojik Maligniteler[2]	166	6049	13761	433662	0,87 (0,75 – 1,01)	0,87 (0,74 – 1,01)
• Hematolojik Maligniteler[3]	11	6204	1580	445843	0,50 (0,28 – 0,91)	0,50 (0,28 – 0,91)
SOC						
Deri †	52	6163	1847	445576	2,03 (1,54 – 2,67)	**2,04* (1,54 – 2,68)**
Meme †	35	6180	3756	443667	0,67 (0,48 – 0,94)	0,67 (0,48 – 0,93)
Reprodüktif Kadın †	8	4670	1016	336361	0,57 (0,28 – 1,14)	0,57 (0,28 – 1,14)
Reprodüktif Erkek †	5	1333	426	94265	0,83 (0,35 – 2,00)	0,83 (0,34 – 2,01)
Gastrointestinal †	11	6204	1442	445981	0,55 (0,30 – 0,99)	0,55 (0,30 – 0,99)
Respiratuvar ve Mediastinal †	10	6205	1242	446181	0,58 (0,31 – 1,08)	0,58 (0,31 – 1,08)
Renal ve Üriner Sistem †	2	6213	659	446764	N/A	N/A
Endokrin †	5	6210	844	446579	0,43 (0,18 – 1,03)	0,43 (0,18 – 1,03)
Hepatobiliyer †	0	6215	204	447219	N/A	N/A
Sinir Sistemi † BYS	7	6208	853	446570	0,59 (0,28 – 1,24)	0,59 (0,28 – 1,24)
Yumuşak Doku †	0	6215	122	447301	N/A	N/A
İskelet †	2	6213	163	447260	N/A	N/A
Oküler Neoplaziler	0	6215	58	447365	N/A	N/A
Çeşitli ve Yer Belirtilmemiş †	36	6179	2240	445183	1,16 (0,83 – 1,61)	1,16 (0,83 – 1,61)
Lösemiler	4	6211	688	446735	N/A	N/A
Lenfomalar Hodgkin Hastalığı	0	6215	54	447369	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin B-Hücre	2	6213	182	447241	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin T-Hücre	0	6215	58	447365	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin Belirtilmemiş Histoloji	1	6214	121	447302	N/A	N/A
Lenfomalar BYS	3	6212	339	447084	N/A	N/A

Plazma Hücre Neoplazileri	0	6215	142	447281	N/A	N/A
Hematopoetik Neoplaziler (Lösemiler ve Lenfomalar Hariç)	0	6215	116	447307	N/A	N/A

FUMARATLAR

SMQ						
Maligniteler[1]	2399	84229	875487	12275696	0,42 (0,40 – 0,43)	0,40 (0,38 – 0,42)
• Non-hematolojik Maligniteler[2]	2219	84409	782020	12369163	0,43 (0,41 – 0,45)	0,42 (0,40 – 0,43)
• Hematolojik Maligniteler[3]	198	86430	110159	13041024	0,27 (0,24 – 0,31)	0,27 (0,24 – 0,31)
SOC						
Deri †	274	86354	37263	13113920	1,12 (0,99 – 1,26)	1,12 (0,99 – 1,26)
Meme †	628	86000	134101	13017082	0,71 (0,66 – 0,77)	0,71 (0,66 – 0,77)
Reprodüktif Kadın †	127	62308	18913	6811893	0,74 (0,62 – 0,88)	0,73 (0,62 – 0,87)
Reprodüktif Erkek †	61	16901	82592	4454747	0,20 (0,15 – 0,25)	0,20 (0,15 – 0,25)
Gastrointestinal †	203	86425	165996	12985187	0,19 (0,16 – 0,21)	0,18 (0,16 – 0,21)
Respiratuvar ve Mediastinal †	165	86463	53700	13097483	0,47 (0,40 – 0,54)	0,47 (0,40 – 0,54)
Renal ve Üriner Sistem †	111	86517	113979	13037204	0,15 (0,12 – 0,18)	0,15 (0,12 – 0,18)
Endokrin †	116	86512	19263	13131920	0,91 (0,76 – 1,10)	0,91 (0,76 – 1,10)
Hepatobiliyer †	31	86597	37266	13113917	0,13 (0,09 – 0,18)	0,13 (0,09 – 0,18)
Sinir Sistemi † BYS	162	86466	15827	13135356	1,55 (1,33 – 1,81)	1,56 (1,33 – 1,82)
Yumuşak Doku †	18	86610	4786	13146397	0,57 (0,36 – 0,91)	0,57 (0,36 – 0,91)
İskelet †	23	86605	5354	13145829	0,65 (0,43 – 0,98)	0,65 (0,43 – 0,98)
Oküler Neoplaziler	4	86624	1196	13149987	N/A	N/A
Çeşitli ve Yer Belirtilmemiş †	408	86220	159256	12991927	0,39 (0,35 – 0,43)	0,39 (0,35 – 0,43)
Lösemiler	76	86552	41159	13110024	0,28 (0,22 – 0,35)	0,28 (0,22 – 0,35)
Lenfomalar Hodgkin Hastalığı	4	86624	2693	13148490	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin B-Hücre	25	86603	12346	13138837	0,31 (0,21 – 0,46)	0,31 (0,21 – 0,46)
Lenfomalar Non-Hodgkin T-Hücre	8	86620	3874	13147309	0,31 (0,16 – 0,63)	0,31 (0,16 – 0,63)
Lenfomalar Non-Hodgkin Belirtilmemiş Histoloji	25	86603	4607	13146576	0,82 (0,56 – 1,22)	0,82 (0,56 – 1,22)
Lenfomalar BYS	47	86581	11408	13139775	0,63 (0,47 – 0,83)	0,63 (0,47 – 0,83)
Plazma Hücre Neoplazileri	27	86601	32118	13119065	0,13 (0,09 – 0,19)	0,13 (0,09 – 0,19)
Hematopoetik Neoplaziler (Lösemiler ve Lenfomalar Hariç)	14	86614	13739	13137444	0,16 (0,09 – 0,26)	0,16 (0,09 – 0,26)

TERİFLUNOMİD

SMQ						
Maligniteler[1]	600	28314	877286	12331611	0,31 (0,29 – 0,34)	0,30 (0,28 – 0,32)
• Non-hematolojik Maligniteler[2]	550	28364	783689	12425208	0,32 (0,30 – 0,35)	0,31 (0,28 – 0,34)
• Hematolojik Maligniteler[3]	59	28855	110298	13098599	0,24 (0,19 – 0,32)	0,24 (0,19 – 0,31)
SOC						
Deri †	68	28846	37469	13171428	0,83 (0,65 – 1,05)	0,83 (0,65 – 1,05)

Meme †	146	28768	134583	13074314	0,50 (0,42 – 0,58)	0,49 (0,42 – 0,58)
Reprodüktif Kadın †	40	21699	19000	6852502	0,67 (0,49 – 0,91)	0,67 (0,49 – 0,91)
Reprodüktif Erkek †	12	5300	82641	4466348	0,12 (0,07 – 0,22)	0,12 (0,07 – 0,22)
Gastrointestinal †	59	28855	166140	13042757	0,16 (0,13 – 0,21)	0,16 (0,12 – 0,21)
Respiratuvar ve Mediastinal †	54	28860	53811	13155086	0,46 (0,35 – 0,60)	0,46 (0,35 – 0,60)
Renal ve Üriner Sistem †	18	28896	114072	13094825	0,07 (0,05 – 0,11)	0,07 (0,05 – 0,11)
Endokrin †	31	28883	19348	13189549	0,73 (0,52 – 1,04)	0,73 (0,51 – 1,04)
Hepatobiliyer †	14	28900	37283	13171614	0,17 (0,10 – 0,29)	0,17 (0,10 – 0,29)
Sinir Sistemi † BYS	37	28877	15952	13192945	1,06 (0,77 – 1,46)	1,06 (0,77 – 1,46)
Yumuşak Doku †	7	28907	4797	13204100	0,67 (0,32 – 1,40)	0,67 (0,32 – 1,40)
İskelet †	5	28909	5372	13203525	0,43 (0,18 – 1,02)	0,43 (0,18 – 1,02)
Oküler Neoplaziler	1	28913	1199	13207698	N/A	N/A
Çeşitli ve Yer Belirtilmemiş †	92	28822	159572	13049325	0,26 (0,22 – 0,32)	0,26 (0,21 – 0,32)
Lösemiler	12	28902	41223	13167674	0,13 (0,08 – 0,23)	0,13 (0,08 – 0,23)
Lenfomalar Hodgkin Hastalığı	2	28912	2695	13206202	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin B-Hücre	13	28901	12358	13196539	0,48 (0,28 – 0,83)	0,48 (0,28 – 0,83)
Lenfomalar Non-Hodgkin T-Hücre	1	28913	3881	13205016	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin Belirtilmemiş Histoloji	8	28906	4624	13204273	0,79 (0,40 – 1,58)	0,79 (0,40 – 1,58)
Lenfomalar BYS	11	28903	11444	13197453	0,44 (0,24 – 0,79)	0,44 (0,24 – 0,79)
Plazma Hücre Neoplazileri	11	28903	32134	13176763	0,16 (0,09 – 0,28)	0,16 (0,09 – 0,28)
Hematopoetik Neoplaziler (Lösemiler ve Lenfomalar Hariç)	4	28910	13749	13195148	N/A	N/A

GLATİRAMER ASETAT

SMQ						
Maligniteler[1]	797	36592	877089	12323333	0,32 (0,30 – 0,34)	0,31 (0,29 – 0,33)
• Non-hematolojik Maligniteler[2]	661	36728	783578	12416844	0,30 (0,28 – 0,32)	0,29 (0,26 – 0,31)
• Hematolojik Maligniteler[3]	150	37239	110207	13090215	0,48 (0,41 – 0,56)	0,48 (0,41 – 0,56)
SOC						
Deri †	63	37326	37474	13162948	0,59 (0,46 – 0,76)	0,59 (0,46 – 0,76)
Meme †	170	37219	134559	13065863	0,45 (0,38 – 0,52)	0,44 (0,38 – 0,52)
Reprodüktif Kadın †	46	28159	18994	6846042	0,59 (0,44 – 0,79)	0,59 (0,44 – 0,79)
Reprodüktif Erkek †	28	6653	82625	4464995	0,23 (0,16 – 0,33)	0,23 (0,16 – 0,33)
Gastrointestinal †	78	37311	166121	13034301	0,17 (0,13 – 0,21)	0,16 (0,13 – 0,21)
Respiratuvar ve Mediastinal †	46	37343	53819	13146603	0,30 (0,23 – 0,40)	0,30 (0,23 – 0,40)
Renal ve Üriner Sistem †	33	37356	114057	13086365	0,10 (0,07 – 0,14)	0,10 (0,07 – 0,14)
Endokrin †	38	37351	19341	13181081	0,69 (0,51 – 0,95)	0,69 (0,50 – 0,95)
Hepatobiliyer †	16	37373	37281	13163141	0,15 (0,09 – 0,25)	0,15 (0,09 – 0,25)
Sinir Sistemi † BYS	47	37342	15942	13184480	1,04 (0,78 – 1,39)	1,04 (0,78 – 1,39)
Yumuşak Doku †	14	37375	4790	13195632	1,03 (0,61 – 1,74)	1,03 (0,61 – 1,74)
İskelet †	1	37388	5376	13195046	N/A	N/A
Oküler Neoplaziler	0	37389	1200	13199222	N/A	N/A

Çeşitli ve Yer Belirtilmemiş †	114	37275	159550	13040872	0,25 (0,21 – 0,30)	0,25 (0,21 – 0,30)
Lösemiler	44	37345	41191	13159231	0,38 (0,28 – 0,51)	0,38 (0,28 – 0,51)
Lenfomalar Hodgkin Hastalığı	4	37385	2693	13197729	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin B-Hücre	17	37372	12354	13188068	0,49 (0,30 – 0,78)	0,49 (0,30 – 0,78)
Lenfomalar Non-Hodgkin T-Hücre	7	37382	3875	13196547	0,64 (0,30 – 1,34)	0,64 (0,30 – 1,34)
Lenfomalar Non-Hodgkin Belirtilmemiş Histoloji	7	37382	4625	13195797	0,53 (0,26 – 1,12)	0,53 (0,26 – 1,12)
Lenfomalar BYS	63	37326	11392	13189030	1,95 (1,53 – 2,50)	1,95 (1,53 – 2,50)
Plazma Hücre Neoplazileri	8	37381	32137	13168285	0,09 (0,04 – 0,18)	0,09 (0,04 – 0,18)
Hematopoetik Neoplaziler (Lösemiler ve Lenfomalar Hariç)	5	37384	13748	13186674	0,13 (0,05 – 0,31)	0,13 (0,05 – 0,31)

İNTERFERON BETA-1A

SMQ						
Maligniteler[1]	6908	121256	870978	12238669	0,81 (0,79 – 0,83)	0,80 (0,78 – 0,82)
• Non-hematolojik Maligniteler[2]	6414	121750	777825	12331822	0,84 (0,82 – 0,86)	0,84 (0,81 – 0,86)
• Hematolojik Maligniteler[3]	647	127517	109710	12999937	0,60 (0,56 – 0,65)	0,60 (0,56 – 0,65)
SOC						
Deri †	627	127537	36910	13072737	1,74 (1,61 – 1,88)	1,74 (1,61 – 1,89)
Meme †	1969	126195	132760	12976887	1,52 (1,45 – 1,59)	1,53 (1,46 – 1,60)
Reprodüktif Kadın †	515	99480	18525	6774721	1,89 (1,73 – 2,06)	1,89 (1,73 – 2,07)
Reprodüktif Erkek †	218	25302	82435	4446346	0,47 (0,41 – 0,54)	0,47 (0,41 – 0,53)
Gastrointestinal †	723	127441	165476	12944171	0,45 (0,42 – 0,48)	0,44 (0,41 – 0,48)
Respiratuvar ve Mediastinal †	658	127506	53207	13056440	1,27 (1,17 – 1,37)	1,27 (1,17 – 1,37)
Renal ve Üriner Sistem †	326	127838	113764	12995883	0,29 (0,26 – 0,33)	0,29 (0,26 – 0,33)
Endokrin †	452	127712	18927	13090720	2,44 (2,23 – 2,68)	**2,45* (2,23 – 2,69)**
Hepatobiliyer †	104	128060	37193	13072454	0,29 (0,24 – 0,35)	0,29 (0,24 – 0,35)
Sinir Sistemi † BYS	428	127736	15561	13094086	2,81 (2,56 – 3,10)	**2,82* (2,56 – 3,10)**
Yumuşak Doku †	39	128125	4765	13104882	0,84 (0,61 – 1,15)	0,84 (0,61 – 1,15)
İskelet †	94	128070	5283	13104364	1,82 (1,48 – 2,23)	1,82 (1,49 – 2,23)
Oküler Neoplaziler	31	128133	1169	13108478	2,71 (1,90 – 3,88)	**2,71* (1,90 – 3,88)**
Çeşitli ve Yer Belirtilmemiş †	857	127307	158807	12950840	0,55 (0,52 – 0,59)	0,55 (0,51 – 0,59)
Lösemiler	242	127922	40993	13068654	0,60 (0,53 – 0,69)	0,60 (0,53 – 0,68)
Lenfomalar Hodgkin Hastalığı	32	128132	2665	13106982	1,23 (0,87 – 1,74)	1,23 (0,87 – 1,74)
Lenfomalar Non-Hodgkin B-Hücre	46	128118	12325	13097322	0,38 (0,29 – 0,51)	0,38 (0,29 – 0,51)
Lenfomalar Non-Hodgkin T-Hücre	20	128144	3862	13105785	0,53 (0,34 – 0,82)	0,53 (0,34 – 0,82)
Lenfomalar Non-Hodgkin Belirtilmemiş Histoloji	59	128105	4573	13105074	1,32 (1,02 – 1,71)	1,32 (1,02 – 1,71)
Lenfomalar BYS	172	127992	11283	13098364	1,56 (1,34 – 1,81)	1,56 (1,34 – 1,81)
Plazma Hücre Neoplazileri	68	128096	32077	13077570	0,22 (0,17 – 0,28)	0,22 (0,17 – 0,28)
Hematopoetik Neoplaziler (Lösemiler ve Lenfomalar Hariç)	42	128122	13711	13095936	0,31 (0,23 – 0,42)	0,31 (0,23 – 0,42)

İNTERFERON BETA-1B

SMQ						
Maligniteler[1]	568	16992	877318	12342933	0,49 (0,45 – 0,53)	0,47 (0,43 – 0,51)
• Non-hematolojik Maligniteler[2]	504	17056	783735	12436516	0,48 (0,44 – 0,53)	0,47 (0,43 – 0,51)
• Hematolojik Maligniteler[3]	78	17482	110279	13109972	0,53 (0,43 – 0,67)	0,53 (0,43 – 0,66)
SOC						
Deri †	41	17519	37496	13182755	0,82 (0,61 – 1,12)	0,82 (0,61 – 1,12)
Meme †	129	17431	134600	13085651	0,72 (0,61 – 0,86)	0,72 (0,61 – 0,86)
Reprodüktif Kadın †	33	12742	19007	6861459	0,94 (0,67 – 1,32)	0,94 (0,66 – 1,32)
Reprodüktif Erkek †	16	3982	82637	4467666	0,22 (0,14 – 0,36)	0,22 (0,13 – 0,36)
Gastrointestinal †	74	17486	166125	13054126	0,34 (0,27 – 0,42)	0,33 (0,27 – 0,42)
Respiratuvar ve Mediastinal †	50	17510	53815	13166436	0,70 (0,53 – 0,92)	0,70 (0,53 – 0,92)
Renal ve Üriner Sistem †	32	17528	114058	13106193	0,21 (0,15 – 0,30)	0,21 (0,15 – 0,30)
Endokrin †	59	17501	19320	13200931	2,30 (1,78 – 2,97)	**2,30* (1,78 – 2,98)**
Hepatobiliyer †	12	17548	37285	13182966	0,24 (0,14 – 0,43)	0,24 (0,14 – 0,43)
Sinir Sistemi † BYS	24	17536	15965	13204286	1,13 (0,76 – 1,69)	1,13 (0,76 – 1,69)
Yumuşak Doku †	6	17554	4798	13215453	0,94 (0,42 – 2,10)	0,94 (0,42 – 2,10)
İskelet †	7	17553	5370	13214881	0,98 (0,47 – 2,06)	0,98 (0,47 – 2,06)
Oküler Neoplaziler	1	17559	1199	13219052	N/A	N/A
Çeşitli ve Yer Belirtilmemiş †	73	17487	159591	13060660	0,34 (0,27 – 0,43)	0,34 (0,27 – 0,43)
Lösemiler	41	17519	41194	13179057	0,75 (0,55 – 1,02)	0,75 (0,55 – 1,02)
Lenfomalar Hodgkin Hastalığı	4	17556	2693	13217558	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin B-Hücre	7	17553	12364	13207887	0,43 (0,20 – 0,89)	0,43 (0,20 – 0,89)
Lenfomalar Non-Hodgkin T-Hücre	1	17559	3881	13216370	N/A	N/A
Lenfomalar Non-Hodgkin Belirtilmemiş Histoloji	4	17556	4628	13215623	N/A	N/A
Lenfomalar BYS	14	17546	11441	13208810	0,92 (0,55 – 1,56)	0,92 (0,55 – 1,56)
Plazma Hücre Neoplazileri	6	17554	32139	13188112	0,14 (0,06 – 0,31)	0,14 (0,06 – 0,31)
Hematopoetik Neoplaziler (Lösemiler ve Lenfomalar Hariç)	4	17556	13749	13206502	N/A	N/A

Dipnot ve kısaltmalar:
1 "Malign ya da tanımlanmamış tümörler (SMQ)"
2 "Hematolojik malign tümörler (SMQ)" ve "tanımlanmamış maligniteye sahip hematolojik tümörler (SMQ)"
3 "Non-hematolojik malign tümörler (SMQ)" ve "tanımlanmamış maligniteye sahip non-hematolojik tümörler (SMQ)"
† Neoplaziler Malign ve Belirtilmemiş
***** Pozitif güvenlik sinyali. Evan'ın kriterlerine göre, PRR ≥2, ki-kare ≥4, incelenen advers olaya ait rapor sayısı ≥3 ve ROR %95 güven aralığı alt sınırı >1 koşullarının hepsinin sağlanmıştır.
Fumaratlar: Dimetil fumarat, diroksimel fumarat, monometil fumarat
Diğer S1P modülatörleri: Siponimod, ozanimod, ponesimod
İnterferon beta-1a: İnterferon beta-1a ve peg-interferon beta-1a
DMT: Hastalık modifiye edici tedavi
SMQ: Standardize MedDRA Sorgusu
SOC: Sistem Organ Sınıfı
ROR: Raporlama Olasılık Oranı
PRR: Orantılı Bildirim Oranı
GA: Güven aralığı
BYS: Başka Yerde Sınıflandırılmamış
N/A: Uygulanamaz. İlgili advers olaya ait rapor sayısı <5 olanlar orantısızlık analizine dahil edilmemiştir.

Tablo 6. SOC hiyerarşisinde HLGT'ler içerisinde pozitif güvenlik sinyalleri verenler ve sinyal veren HLGT'lerin altındaki tüm HLT'ler için ek olarak yapılan orantısızlık analizi sonuçları

HLGT	İlgili HLGT'nin Altında Listelenen Tüm HLT'ler	İlgili İlaç ile İlgili Kanserin Bildirim Sayısı	PRR (%95 GA Alt Sınır – Üst Sınır)	ROR (%95 GA Alt Sınır – Üst Sınır)
ALEMTUZUMAB				
Lenfomalar non-Hodgkin B-hücre		5	6,48 (2,67–15,74)	**6,49* (2,67–15,81)**
Endokrin neoplaziler malign ve belirtilmemiş		13	3,61 (2,09–6,23)	**3,63* (2,09–6,28)**
	Adrenal neoplaziler malign	0	N/A	N/A
	Karsinoid tümörler	0	N/A	N/A
	Endokrin neoplaziler malign ve belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış	4	N/A	N/A
	Adacık hücreli neoplaziler ve APUDoma başka yerde sınıflandırılmamış	1	N/A	N/A
	Multipl endokrin neoplaziler	0	N/A	N/A
	Hormon salgılayan hipofiz neoplazileri	0	N/A	N/A
	Tiroid neoplazileri malign	8	3,99 (1,99–8,02)	**4,00* (1,99–8,07)**
Deri neoplazileri malign ve belirtilmemiş		24	2,97 (1,99–4,43)	**2,99* (2,00–4,49)**
	Deri melanomları (oküler hariç)	11	3,45 (1,91–6,25)	**3,47* (1,91–6,30)**
	Deri neoplazileri malign ve belirtilmemiş (melanoma hariç)	13	2,53 (1,47–4,36)	**2,54* (1,47–4,39)**
RİTUKSİMAB				
Gastrointestinal neoplaziler malign ve belirtilmemiş		17	3,11 (1,93–5,00)	**3,13* (1,93–5,06)**
	Anal kanal neoplazileri malign	0	N/A	N/A
	Kolorektal neoplaziler malign	9	3,49 (1,81–6,73)	**3,51* (1,81–6,78)**
	Kolorektal ve anal neoplaziler malignite belirtilmemiş	0	N/A	N/A
	Gastrik neoplaziler malign	4	N/A	N/A
	Gastrointestinal neoplaziler malign başka yerde sınıflandırılmamış	1	N/A	N/A
	Gastrointestinal neoplaziler malignite belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış	0	N/A	N/A
	Dudak ve oral kavite neoplazileri malign	0	N/A	N/A
	Dudak ve oral kavite neoplazileri malignite belirtilmemiş	0	N/A	N/A
	Özofageal neoplaziler malign	1	N/A	N/A
	Özofageal neoplaziler malignite belirtilmemiş	0	N/A	N/A

	Pankreatik neoplaziler malign (adacık hücreli ve karsinoid hariç)	3	N/A	N/A
	Tükürük bezi neoplazileri malign	0	N/A	N/A
	Tükürürk bezi neoplazileri belirtilmemiş malignite	0	N/A	N/A
	İnce bağırsak neoplazileri malign	0	N/A	N/A
KLADRİBİN				
Lösemiler		14	2,43 (1,43–4,12)	**2,43* (1,43–4,13)**
Renal ve üriner sistem neoplazileri malign ve belirtilmemiş		12	2,17 (1,23–3,84)	**2,18* (1,23–3,86)**
	Mesane neoplazileri malign	4	N/A	N/A
	Renal pelvis ve üreter neoplazileri malign	0	N/A	N/A
	Üriner sistem neoplaziler malign başka yerde sınıflandırılmamış	0	N/A	N/A
	Üriner sistem neoplaziler belirtilmemiş malignite başka yerde sınıflandırılmamış	5	6,25 (2,55–15,37)	**6,26* (2,55–15,40)**
	Renal neoplaziler malign	4	N/A	N/A
FİNGOLİMOD				
Lenfomalar non-Hodgkin T-hücre		38	2,15 (1,57–2,96)	**2,15* (1,57–2,97)**
Deri neoplazileri malign ve belirtilmemiş		724	4,29 (3,98–4,61)	**4,33* (4,02–4,66)**
	Deri melanomları (oküler hariç)	227	4,40 (3,86–5,01)	**4,41* (3,87–5,03)**
	Deri neoplazileri malign ve belirtilmemiş (melanoma hariç)	514	4,28 (3,93–4,67)	**4,31* (3,95–4,71)**
Oküler neoplaziler		15	2,76 (1,66–4,59)	**2,76* (1,66–4,59)**
	Oküler melanomlar	6	5,27 (2,35–11,85)	**5,27* (2,35–11,85)**
	Oküler neoplaziler malignite belirtilmemiş	6	2,31 (1,04–5,17)	2,31 (1,04–5,17)
	Oküler neoplaziler malign (melanomlar hariç)	3	N/A	N/A
DİĞER S1P MODÜLATORLERİ				
Deri neoplazileri malign ve belirtilmemiş		52	2,03 (1,54–2,67)	**2,04* (1,54–2,68)**
	Deri melanomları (oküler hariç)	14	1,37 (0,81–2,32)	1,37 (0,81–2,33)
	Deri neoplazileri malign ve belirtilmemiş (melanoma hariç)	38	2,34 (1,70–3,23)	**2,35* (1,70–3,25)**
İNTERFERON BETA-1A				
Endokrin neoplaziler malign ve belirtilmemiş		452	2,44 (2,23–2,68)	**2,45* (2,23–2,69)**
	Adrenal neoplaziler malign	7	1,82 (0,86–3,85)	1,82 (0,86–3,85)
	Karsinoid tümörler	19	1,92 (1,22–3,03)	1,92 (1,22–3,03)
	Endokrin neoplaziler malign ve belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış	190	4,30 (3,72–4,97)	**4,30* (3,72–4,97)**

	Adacık hücreli neoplaziler ve APUDoma başka yerde sınıflandırılmamış	13	1,01 (0,58–1,74)	1,01 (0,58–1,74)
	Multipl endokrin neoplaziler	0	N/A	N/A
	Hormon salgılayan hipofiz neoplazileri	6	2,42 (1,08–5,43)	2,42 (1,08–5,43)
	Tiroid neoplazileri malign	238	2,10 (1,85–2,39)	**2,10* (1,85–2,39)**
Sinir sistemi neoplaziler malign ve belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış		428	2,81 (2,56–3,10)	**2,82* (2,56–3,10)**
	Santral sinir sistemi neoplaziler malign başka yerde sınıflandırılmamış	73	1,78 (1,41–2,24)	1,78 (1,41–2,25)
	Glial tümörler malign	48	2,59 (1,94–3,45)	**2,59* (1,94–3,45)**
	Menenjiyomlar malign	1	N/A	N/A
	Sinir sistemi neoplaziler malign başka yerde sınıflandırılmamış	4	N/A	N/A
	Sinir sistemi neoplaziler belirtilmemiş malignite başka yerde sınıflandırılmamış	321	3,58 (3,21–4,00)	**3,59* (3,21–4,01)**
	Pineal neoplaziler	0	N/A	N/A
Oküler neoplaziler		31	2,71 (1,90–3,88)	**2,71* (1,90–3,88)**
	Oküler melanomlar	15	6,42 (3,81–10,82)	**6,42* (3,81–10,82)**
	Oküler neoplaziler malignite belirtilmemiş	10	1,82 (0,98–3,41)	1,82 (0,98–3,41)
	Oküler neoplaziler malign (melanomlar hariç)	7	1,83 (0,87–3,87)	1,83 (0,87–3,87)
İNTERFERON BETA-1B				
Endokrin neoplaziler malign ve belirtilmemiş		59	2,30 (1,78–2,97)	**2,30* (1,78–2,98)**
	Adrenal neoplaziler malign	1	N/A	N/A
	Karsinoid tümörler	1	N/A	N/A
	Endokrin neoplaziler malign ve belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış	36	5,79 (4,17–8,04)	**5,80* (4,18–8,06)**
	Adacık hücreli neoplaziler ve APUDoma başka yerde sınıflandırılmamış	1	N/A	N/A
	Multipl endokrin neoplaziler	0	N/A	N/A
	Hormon salgılayan hipofiz neoplazileri	0	N/A	N/A
	Tiroid neoplazileri malign	22	1,40 (0,92–2,13)	1,40 (0,92–2,13)

Dipnot ve Kısaltmalar:
HLGT: Üst Düzey Grup Terimi (*High Level Group Term*)
HLT: Üst Düzey Terim (*High Level Term)*
ROR: Raporlama Olasılık Oranı (*Reporting Odds Ratio*)
PRR: Orantılı Bildirim Oranı (*Proportional Reporting Ratio*)
GA: Güven aralığı
N/A: Uygulanamaz. İlgili advers olaya ait rapor sayısı <5 olanlar orantısızlık analizine dahil edilmemiştir.
Diğer S1P modülatörleri: Siponimod, ozanimod, ponesimod
İnterferon beta-1a: İnterferon beta-1a ve peg-interferon beta-1a
***** Pozitif güvenlik sinyali. Evan'ın kriterlerine göre, PRR ≥2, ki-kare ≥4, incelenen advers olaya ait rapor sayısı ≥3 ve ROR %95 GA alt sınırı >1 koşullarının hepsinin sağlanmıştır.

11. TARTIŞMA

FAERS veri tabanındaki advers olay raporları ile yapılan tüm FDA onaylı DMT'ler ve kanser advers olay bildirimi arasındaki ilişkiyi orantısızlık analizi ile araştıran bu çalışmada, hiçbir DMT ile malignite, non-hematolojik malignite ve hematolojik malignite bildirimi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Alt grup analizlerinde ise alemtuzumab, fingolimod, kladribin, rituksimab, diğer S1P modülatörleri, interferon beta-1b ve interferon beta-1a'nın bazı kanserler için pozitif güvenlik sinyalleri tespit edilmiştir.

Pek çok meta-analiz ve kohort çalışmasında da MS'te artmış malignite riski bulunmadığını bildirilmektedir. [4–12] Ayrıca, bu alanda iki önemli çalışmadan bahsetmek yerinde olacaktır. Biri yakın zamanda yayınlanan literatürde ilk kez histopatolojik olarak doğrulanmış kanser vakalarını alan Türkiye Sağlık Bakanlığı ulusal veri tabanı kullanılarak 82.025 MS hastası dahil edilen ve kanser epidemiyolojisini araştıran bir retrospektif, kayıt-temelli, ülke çapında kohort çalışmasında MS'in genel popülasyona kıyasla kanser riskini artırmadığını ve azatioprin dışında hiçbir DMT'de artmış kanser riski ile ilişkili olmadığını gösterilmiştir. [11] Bir diğeri ise Kanada'da yapılmış 14.313 MS hastasının (5.801'inin DMT maruziyeti olan) alındığı medyan 8,4 yıl takip edildiği DMT maruziyeti ve yaş ile kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen retrospektif, popülasyon bazlı kohort çalışmasında, MS hastalarının genel kanser riski toplumla benzer bulunmuştur, DMT maruziyeti olanlarda da toplumla fark yok, ancak yaşın etkisi vardır, 62 yaş üstünde DMT ile risk artışı, gençlerde ise koruyucu etki görülmüştür. [12]

11.1. Alemtuzumab

Bizim çalışmamızda alemtuzumab için non-hodgkin B-hücreli lenfoma, endokrin (alt HLT olarak tiroid) ve deri kanseri için güvenlik sinyalleri bulunmuştur, bu ilişki literatürdeki bilgiler ile uyumlu görülmüştür.

MS hastalarında yapılan faz 3 çalışma ve takiplerinde ise CARE-MS I'de papiller tiroid karsinomu n=2, meme kanseri n=1, keratoakantom n=1, küçük hücreli dışı akciğer kanseri n=1, mikropapiller tiroid karsinomu n=1, CARE-MS II'de papiller tiroid mikrokarsinomu n=1, melanom n=1, tiroid kanseri n=1, bazal hücreli karsinom n=1 vakaları bildirilmiştir. [87,88] Alemtuzumabın FDA onaylı ürün bilgisinde tiroid kanseri, melanom, lenfoproliferatif hastalıklar ve lenfoma riskine ilişkin uyarılar bulunmaktadır. [123]

Faz 2 klinik çalışma uzatmasında EBV ile ilişkili olmayan Burkitt lenfoması ve Castleman hastalığı (pre-lenfomatöz bir hastalık) vakaları bildirilmiştir. [124] Tek bir vaka bildirimi olarak SSS T-hücreli lenfoma vakası vardır. [125]

Alemtuzumab için 2020 yılına kadar verilerin dahil edildiği bir FAERS veri tabanlı farmakovijilans çalışmasında [14] bildirilen güvenlik sinyalleri non-hematolojik maligniteler için ROR (%95 GA) 1.47 (1.13-1.88) bildirilmiştir.

Faz 3 klinik çalışmalarda tiroid advers olaylarının 5 yıllık insidansı %40,7'ye kadar çıkmaktadır. Alemtuzumab sonrası otoimmün tiroid hastalığı alemtuzumab ile tedavi edilen MS hastalarında en sık gözlenen otoimmün advers olaydır. [126,127] Benign tiroid hastalıkları ile tiroid kanser ilişkisi olduğunu düşündüren çalışmalar vardır. [128] Ayrıca, hashimoto tiroiditi ile papiller tiroid karsinomu ilişkisini gösteren meta-analiz de bulunmaktadır. [129] Bu bulgular beraber değerlendirildiğinde, alemtuzumabın tetiklediği otoimmün tiroid hastalığının tiroid kanserine dönüşüm için risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Faz 3 çalışmalarında bildirilen melanom ve bazal hücreli kanser dışında başka bir *narrative reviewda* deri kanser bildirimi de vardır. [130]

Alemtuzumab, hem malign hem de normal T ve B lenfositlerinde eksprese edilen CD52 antijenini spesifik olarak hedefleyen bir monoklonal antikordur, böylece antitümör ve immünsüpresif etkiler gösterir. CD52 lenfositleri derin biçimde tüketip ardından bir immün yeniden yapılanma sırasında dengesiz yapılanma riski olduğu için özellikle tiroid otoimmüniteleri, immün trombositopeni ve nadiren anti glomerüler bazal membran hastalığı gibi sekonder otoimmünitelere yatkınlığı artırabilir. [131] Otoimmünite durumlarında da artmış immün gözetim bazı tümörleri bastırabilirken, kronik inflamasyon ve doku mikroçevresinin yeniden programlanması belirli organ ve histotiplere özgü kanser riskini artırabilir.

Hem birincil hem de ikincil immünsüpresyon durumlarında cilt kanseri riski artmıştır. Cilt kanseri, organ nakli alıcılarında en sık görülen malignitedir. Sürekli immünsüpresyon, kanser gelişimi açısından bir risk oluşturur. Solid organ nakli alıcıları ve insan immün yetmezlik virüsü ile enfekte kişiler, hücre aracılı immün disfonksiyondan etkilenirler. Bu popülasyonlara ait epidemiyolojik çalışmalar, onkojenik virüsle ilişkili kanserlerde (örneğin Kaposi sarkomu, non-Hodgkin lenfoma, anogenital kanserler) belirgin biçimde artmış bir insidans ile karakterize bir örüntü ortaya koymaktadır. Onkojenik bir virüsle latent enfeksiyonu bulunan bireyler, immünsüpresif hale geldiklerinde virüsle ilişkili kanserleri geliştirme açısından belirgin ölçüde artmış risk altındadır. Ayrıca, immünsüpresyona ek

olarak viral olmayan antijenlere maruziyetten kaynaklanan sürekli immün uyarım bulunduğunda, B-hücreli non-Hodgkin lenfoma gelişme riski de artmaktadır. [132–134]

Geçmişte alemtuzumabın T-hücre prolenfositik lösemi ve kutanöz T-hücreli lenfoma tedavileri için faz 2 çalışmaları yapılmış ancak faz 3 çalışmaya geçilememiştir. Malignitelerden B-hücreli kronik lenfositik lösemi tedavisi için FDA onayı bulunmaktadır. [124]

11.2. Fingolimod ve Diğer S1P Modulatörleri

Çalışmamamızda fingolimod için deri kanseri ve non-hodgkin T-hücre lenfoma ile diğer S1P modülatörleri için deri (melanom hariç) kanserleri için pozitif güvenlik sinyali bulunmuştur, bu ilişki literatürdeki bilgiler ile uyumlu görülmüştür.

2020 yılına kadar olan verilerden ile yapılan farmakovijilans çalışmalarından VigiBase veri tabanı kullanılan bir çalışmada bildirilen yüksek güvenlik sinyalleri deri kanseri ROR (%95 GA) 3.08 (2.59-3.66) ve FAERS veri tabanından yapılan bir çalışmada bildirilen güvenlik sinyalleri non-hematolojik maligniteler için ROR (%95 GA) 1.47 (0.77-2.54)'dir.

Etki mekanizması olarak S1P modulatörleri lenfositlerin lenf düğümlerinden çıkışını engelleyerek periferik dolaşımdaki T-hücre sayısını sınırlayan ilaçlardır. Dolaşımdaki T-hücrelerinin sayısındaki azalma, immün gözetim üzerinde etkiler oluşturabilir ve bu durum kanser gelişimi için olası bir mekanizma olarak görülmektedir. [135]

Fingolimod faz 3 ve takip çalışmalarından TRANSFORMS'da (57) bazal hücreli karsinom n=5 , melanom n=3, skuamöz hücreli karsinom n= 1, meme kanseri n=4, FREEDOMS II'de (58) bazal hücreli karsinom n=16, skuamöz hücreli karsinom n=4, uterin leiomyom n=1, tiroid kanseri n=1, INFORMS'da (59) bazal hücreli karsinom n= 14, skuamöz hücreli karsinom n= 6, malign melanom n= 1, meme kanseri n= 1, non-hodgkin lenfoma n= 1, malign akciğer neoplazmı n= 1, over kanseri n= 1, prostat kanseri n= 1 bildirilmiştir.

Fingolimodun FDA onaylı ürün bilgisinde deri kanseri riskine ilişkin uyarı bulunmaktadır. [136]

Ozanimod faz 3 ve takip çalışmalarından RADIANCE'da (60) meme kanseri n=1, invaziv meme karsinomu n=1 keratoakantom n=2, bazal hücreli karsinom n=1, SUNBEAM'de (61) testiküler seminom n=1, ınvaziv meme kanseri n=1, bazal hücreli karsinom n=1, daybreak'de (62) bazal hücreli karsinom n=11, bowen hastalığı n=1, keratoakantom n=1, skuamöz hücreli karsinom n=1, malign melanom n=1, meme kanseri

n=9, papiller tiroid kanseri n=3 , seminom n=2 , servikal kanser n=2, kronik miyeloid lösemi n=1, berrak renal hücreli karsinom n=1, endometriyal adenokarsinom n=1, gastrointestinal stromal tümör n=1, glioblastom n=1, miksoid liposarkom n=1, pankreas karsinom metastatik n=1, malign neoplazm n=1 bildirilmiştir.

Siponimod faz 3 çalışması EXPAND'de (42) malign ve tanımlanmamış deri neoplazmları (SMQ *narrow*) n= 14 bildirilmiştir.

Ponesimod faz 3 çalışması OPTIMUM'da (63) deri malignitesi n=5, deri dışı malignite n=1 bildirilmiştir.

Sonuç olarak, tüm klinik çalışmalarda bütün S1P modülatörlerinde ortak olarak deri kanserlerinin bildirilmiş olduğu görülmektedir.

LONGTERMS çalışmasında (n = 4083) hastalar fingolimod tedavisi altında 14 yıla kadar izlenmiş ve bazal hücreli karsinomun yıllık insidansında, ilacın kümülatif dozu ile artışa yönelik net bir eğilim bulunmamıştır.

Çok ülkeli, çok merkezli, uzun dönem, karşılaştırmalı, 1035 kladribin ve 835 fingolimod kullanan hastanın incelendiği bir kohort çalışması olan CLARION'un ana analizde, tüm maligniteler için (önceden bilinen malignitesi olan hastalar hariç), 1000 hasta-yılı başına insidans oranı ve 95% GA fingolimod kohortu için 3,55 (1,48–8,52) olarak bulunmuştur. Fingolimod kohortunda non-melanom deri kanseri n=1, meme kanseri n=1, serviks kanseri n=1, testis kanseri (seminom) n=1 ve 1 tane de tanımı belirsiz, sekonder ve tanımlanmamış bölgeler veya bağımsız multipl bölgeler olarak sınıflandırılan kanser bildirilmiştir. [137]

S1P modülatörlerinin ilaç ürün bilgisinde de şüpheli cilt lezyonlarının araştırılması ve rutin cilt muayenesi önerileri bulunmaktadır.

Fingolimodun bazı vaka bildirimlerinde lenfoma ile ilişkisi bildirilmiştir [138–141], ancak İsveç ulusal kayıt sisteminden yapılan kohort çalışmasında lenfoma açısından artmış risk görülmemiştir. [142]

S1P modülatörlerinde lenfoma açısından belirgin artmış risk görülmese de uzun süreli tedavi gören hastalarda kalıcı lenfopeni varlığında malignite açısından dikkatli klinik gözetim önerilebilir.

11.3. Kladribin

Çalışmamızda kladribin ile lösemiler ve renal-üriner sistem (alt HLT'lerden üriner sistem) malignitesi için pozitif güvenlik sinyali bulunmuştur.

Kladribin faz 3 çalışması CLARITY'de [86] iki kür tedavi sonrası hastaların %45'inde hastalık aktivitesini azalttığı gösterilmiştir, Ancak, aktif tedavi kolunda melanom n=1, pankreas karsinomu n=1, servikal kanser in situ n=1, over karsinomu=1, miyelodisplastik sendrom=1 bildirilmiştir. Malignite gelişimi endişesi nedeniyle 2010 yılında FDA tarafından onaylanmamıştır. Kladribin uzun dönem güvenlik çalışmasında lenfopeni ve lökopeni bildirilmiş ancak özellikle, ağır immünsupresyon ile ilişkili olduğu bilinen malignite türlerinde (non-melanom deri kanseri, viral ilişkili tümörler ve hematolojik maligniteler gibi) bir artış bulunmamıştır. [143]

2015 yılında yapılan bir meta-analiz, o dönemde mevcut farklı DMT'leri (glatiramer asetat, natalizumab, dimetil fumarat, teriflunomid ve fingolimod dâhil) karşılaştırmış ve kladribin ile tedavi edilen MS hastalarında kanser riskinin artmadığını, ancak plasebo karşılaştırmalı tasarım nedeniyle tedavi kollarında göreceli risk artışının abartılı göründüğünü göstermiştir. Ayrıca, lösemi hastalarında yapılan uzun dönem çalışmalar da sekonder malignite artışı olmadığını ortaya koymuştur. [1,144–146] Kladribinin güvenlik profiilinin entegre analizi raporunda da kanser riskinde artış bulunmamıştır. [147]

Kladribinin FDA onaylı ürün bilgisinde genel malignite riskine ilişkin uyarı bulunmaktadır. [148]

Çok ülkeli, çok merkezli, uzun dönemli, karşılaştırmalı, 1035 kladribin ve 835 fingolimod kullanan hastanın incelendiği girişimsel olmayan kohort çalışması CLARION'un ana analizde, tüm maligniteler için (önceden bilinen malignitesi olan hastalar hariç), 1000 hasta-yılı başına insidans oranı ve 95% GA kladribin kohortu için 3,55 (1,59–7,90) olarak bulunmuştur. Kladribin kohortunda kolon kanseri n=1, meme kanseri n=2, serviks kanseri n=2 ve böbrek kanseri n=1 bildirilmiştir.[137]

Kladribin özelinde olmasa da bir çalışmada MS hastalarında mesane kanser riskinde artış görülmüş ve nörojen mesane, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları ve kalıcı idrar sondası kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. [6]

Ayrıca, kladribinin tüylü hücreli lösemi tedavisi için FDA onayı bulunmaktadır.

11.4. Rituksimab

Çalışmamızda rituksimab için gastrointestinal sistem (alt HLT'lerden kolorektal) kanseri için güvenlik sinyali bulunmuştur.

Rituksimabın MS hastalarında yapılan faz 3 çalışmasında sadece malign tiroid neoplazmı n=1 bildirilmiştir. Rituksimabın romatoid artritli hastalarda malignite riskinin araştırıldığı ve non-Hodgkin lenfomalı hastalarda sekonder malignite riskinin araştırıldığı çalışmalarda da rituksimab kullanan hastalarda genel malignite riskinde bir artış görülmemiştir. [149–151]

Rituksimabın, non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, romatoid artrit, granülomatoz polianit, mikroskopik polianjit, pemfigus vulgarisin tedavileri için FDA onayı vardır.

Rituksimab ile genel gastrointestinal kanser veya kolorektal kanserlerle ilgili bir artmış riske literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızda bulunan güvenlik sinyali klinik olarak anlamlı olmayabilir.

11.5. İnteferon Beta Tedavileri

Çalışmamızda interferon beta-1a için sinir sistemi (alt HLT'lerden sinir sistemi ve glial tümör), oküler neoplaziler (alt HLT'lerden oküler melanom) ve endokrin (alt HLT'lerden endokrin ve tiroid) kanserleri için pozitif güvenli sinyali bulunmuştur. İnterferon beta-1b için de endokrin kanserleri ile pozitif güvenlik sinyali bulunmuştur.

İnterferon beta tedavilerinin faz 3 çalışma ve uzatma çalışmalarında, büyük kohort çalışmalarında herhangi bir malignite bildirimi yoktur. [62–68,152] Ayrıca, interferon betanın antitümör etkisi olduğu düşünülmektedir. İnterferon beta'nın JAK1 ve TYK2 kinazlarını aktive ederek tümör hücre proliferasyonunu baskıladığı, pro-apoptotik genlerin ekspresyonunu artırarak hasarlı hücrelerin apoptozla elimin ettiği, tümör hücrelerinde MHC sınıf I moleküllerinin ekspresyonunu artırarak tümör antijenlerinin CD8+ sitotoksik T hücrelerine daha iyi sunulmasını sağlama ve tümör hücrelerini daha kolay tanıyarak ortadan kaldırma ve anjiyogenez faktörlerinin ekspresyonunu baskılayarak tümör vaskülarizasyonu azaltığı ve tümör büyümesi ve metastazı kısıtladığıyla ilgili bilgiler vardır. [153] Ancak bu etki kanserde sadece deneysel araştırma düzeyinde yer almaktadır, herhangi bir kanser tedavisi için FDA onayı yoktur.

VigiBase veri tabanı kullanılarak yapılan bir farmakovijilans çalışmasında [13] interferon betalar için bildirilen yüksek güvenlik sinyalleri ROR (%95 GA) değerleri ile üst aero-digestif sistem kanseri 2.49 (1.74-3.56) ve mide kanseri 2.51 (1.40-4.5)'dir.

FAERS veri tabanı kullanılarak yapılan bir farmakovijilans çalışmasında [14] bildirilen interferon betalar için güvenlik sinyalleri ROR (%95 GA) değerleri ile non-hematolojik maligniteler 2.60 (2.47-2.74), lösemi 1.63 (1.21-2.19), diğer jinekolojik kanserler 1.60 (1.27-2.03), sinir sistemi kanserleri 1.54 (1.17-2.03), meme kanseri 1.53 (1.34-1.75), diğer genitoüriner kanserler 1.48 (1.13-1.94), akciğer veya plevra kanserleri 1.43 (1.10-1.84) ve endokrin kanserler 1.38 (1.03-1.85)'dir.

İnterferon beta-1a ile ilgili 12 klinik araştırmanın havuzlanarak incelendiği bir güvenlik çalışmasında genel malignite riskinde bir artış görülmemekle birlikte bildirilen hızlar beklenen hızlardan daha düşük olsa da beyin, tiroid ve lenfohemopoetik kategorilerdeki bildirilen/beklenen oranları diğer kategorilere göre daha yüksek bulunmuştur. Özellikle beyin malignitelerindeki artışın MS hastalarına sık ve düzenli beyin manyetik rezonans görüntüleme takibi yapılması nedenli erken ve sık denk gelinebileceğini belirtilmiştir. (*surveillance bias*) [154]

Spontan advers olay bildirim veritabanı kullanılarak yapılan yukarıda bahsedilen iki çalışma ve bu çalışmada da interferon beta tedavileri ile pek çok kanser alt grubu için pozitif güvenlik sinyalleri bulunmuş olsa da uzun dönem takipleri olan büyük kohortlarda bu risk gözlenmemiştir. İnterferon beta tedavileri en eski ve en sık kullanılan DMT'lerdendir. Bizim çalışmamızda da interferon beta-1a ve interferon beta-1b için malignite advers olay bildirim raporları, toplam DMT'ler ile bildirilen malignite advers olaylarının ortalama %40'ını oluşturmaktadır. Yani yüksek rapor hacmi nedeniyle ROR veya PRR yüksek çıkmış olabilir, ama bu aslında gerçek bir farmakolojik ilişkiyi değil, sadece yüksek maruziyet ve rapor yoğunluğunu yansıtabilir. Yukarıda bahsedilen Vigibase veri tabanı kullanılarak yapılan farmakovijilans çalışmasında interferon betalar, natalizumab, fingolimod, dimetil fumarat için genel malignite bildirimi açısından sinyal bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu ilaçlar tüm raporların yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Bahsi geçen farmakovijilans çalışmasındaki güvenlik sinyallerinin rapor yoğunluğu ile ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır.

11.6. Kısıtlılıklar

Bu çalışmada, spontan advers olay bildirim sisteminde yer almaması nedeniyle hastaların geçmiş medikal öyküsü ve kanser gelişiminde risk faktörü olan karıştırıcılar bilinmediği için değerlendirilememiştir.

İlaca bağlı kanser gelişimi araştırılırken ilaçların doz bilgisi ve ne kadar süre kullandıktan sonra kanser bildirildiği bilgisi zamansallığı değerlendirmek ve kümülatif ilaç maruziyetini değerlendirmek açısından önemlidir, ancak çok az sayıda raporda bu bilgiler bildirildiği için bu çalışmada değerlendirilmemiştir.

Kanser gelişimi zaman alan bir süreç sonunda gelişir, ancak piyasadaki DMT'lerin bir kısmı görece oldukça yeni endikasyon alıp kullanılmaya başlandığı için kanser gelişecek kadar zaman geçmemiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmada, orantısızlık analizlerinden en sık kullanılan klasik sıklıkçı yöntemler kullanılmıştır, ancak bayesian yöntemler gibi ileri istatistik yöntemlerinin kullanılması sonuçların doğruluğu artırabilir.

Bir diğer önemli kısıtlılık kanserin, yaşla sıklığı artan bir hastalık olması nedeniyle yaşa göre düzeltilmiş analizler yapılması da analizlerin doğruluğunu artırabilir.

Yine önemli bir konu da HLGT'lerden pozitif güvenlik sinyali verenlerin tüm alt HLT'leri incelendiğinde bildirilen rapor sayısı oldukça az sayıya düşmektedir, hatta bazıları için analiz yapılamayacak kadar az vaka bulunmaktadır. Bu da analizlerin doğruluğunu etkileyebilir.

Ayrıca, spontan advers bildirim sitemlerinin doğası gereği olan sınırlılıklar da vardır. Orantısızlık analizi sonuçlarını yorumlarken bunların göz önünde bulundurulması gerekir

Spontan advers olay bildirim sisteminde sadece advers olayın geliştiğine dair raporlar bulunur ve ilaca maruz kalan diğer tüm popülasyonun bilgisi yoktur. Orantısızlık analizleri, bildirilmiş advers olay-ilaç kombinasyonlarının raporlama sıklıklarının beklenen oranlarla kıyaslanması esasına dayanır. Yani pay olmamasından dolayı gerçek insidans veya risk oranı hesaplanamaz. Hipotez üretme aracı olarak yorumlanmalıdır, risk değerlendirmesi için mutlaka prospektif çalışmalar veya kohort/deneysel verilerle desteklenmelidir.

Bu veri tabanlarına advers olay bildirimi, farmasötik firmalar için zorunlu olsa da sağlık çalışanları için gönüllü bildirimlerden oluşur, bu nedenle raporlanma sayısı az olabilir. Ayrıca raporlar bildiririm yapan kişinin görüşlerini yansıtmaktadır, bu nedenle yanlılık söz konusu olabilir.

Bilinen advers olayların farkındalığının olmasından dolayı bildirim sayısı artabilir (*notoriety bias*). Ciddi ve ölümcül advers olayların bildirimi daha sık olabilir ve klinik önemi az olan yan etkiler daha az bildirilmeye değer görülmesi nedenli göz ardı edilebilir (*underreporting*). Piyasaya yeni çıkan ilaçların ilk dönemde yan etki bildirim sayısı daha fazla olup analizi etkileyebilir (*Weber effect*). Sık görülen yan etkiler veya sık kullanılan ilaçlara ait advers olaylar veri setini domine edebilir ve diğer ilaç-advers olay ilişkilerini gizleyebilir (*masking*). [155]

Genellikle doz bilgisi, tedavi süresi, eşlik eden hastalıklar, ilaç kombinasyonları gibi bilgiler raporlanmamış veya yanlış ya da eksik olabilir. Ayrıca hastalık şiddeti, eşlik eden risk faktörleri, laboratuvar değerleri, daha önce kullanılmış DMT'ler gibi bilgileri içermez. Bu nedenle hem karıştırıcı faktörler bilinemez ve zamansallık ilişkisi kurmak mümkün olmayabilir.

12. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızdaki orantısızlık analizleri sonucunda MS DMT'leri ile kanser advers olay bildirimi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca, non-hematolojik maligniteler ile hematolojik malignitelerin bildirimi açsından da bir ilişki bulunmamıştır. Bazı kanser alt grupları ile bazı DMT'ler arasında pozitif güvenlik sinyalleri bulunmuştur.

Metodolojik olarak, orantısızlık analizlerinin sınırlılıkları dikkate alınmalıdır. Gelecek çalışmalar için, bu çalışmadaki ve diğer farmakovijilans çalışmalarındaki bulgular hipotez kabul edilmelidir.

Kanser için risk faktörlerinden sigara, alkol, diyet, obezite, fiziksel inaktivite, çevresel ve mesleki maruziyetler, enfeksiyonlar, hormon kullanımı, immünsupresyon, sirkadyen ritim, genetik yatkınlık gibi ve DMT ve diğer immün sistemi etkileyen ilaçların maruziyet süresi ve dozu gibi bilgilerin detaylıca takip edildiği ve nedenselliğin daha yüksek kurulabileceği çalışmalar planlanmalıdır.

Bu çalışmadaki ve diğer farmakovijilans çalışmalarındaki bulgular, daha güçlü kanıtların olduğu prospektif, popülasyon temelli çalışmalar ile doğrulanma ihtiyacının olduğunu göstermektedir.

13. EKLER

13.1. EK-1

Aşağıdaki tabloda SOC hiyerarşisinde "neoplaziler benign, malign ve belirtilmemiş (kistler ve polipler dahil)" sistem organ sınıfı başlığı içerisindeki tüm HLGT'ler ve altındaki HLT'ler yer almaktadır, yalnızca malign olanların anlaşılmasını kolaylaştırmak için malign olmayan tüm başlıkların üzeri çizilmiştir. MedDRA Browser'dan MedDRA 24.0 – English versiyonundan oluşturulmuştur. Sağdaki sütunda orijinal terimler bulunmaktadır.

Tablo 7. SOC hiyerarşisi "neoplaziler benign, malign ve belirtilmemiş (kistler ve polipler dahil)" başlığı altındaki tüm HLGT ve HLT'ler

Türkçe Çeviri Terimler		***Orjjinal MedDRA Terimleri***	
SOC HİYERARŞİSİ: NEOPLAZİLER BENİGN, MALİGN VE BELİRTİLMEMİŞ (KİSTLER VE POLİPLER DAHİL)		***SOC HIERARCHY: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)***	
HLGT	**HLT**	***HLGT***	***HLT***
~~**Meme Neoplazileri Benign (Meme Başı Dahil)**~~		~~***Breast Neoplasms Benign (İncl Nipple)***~~	
	~~Meme ve meme başı neoplazileri benign~~		~~*Breast and nipple neoplasms benign*~~
Meme Neoplazileri Malign ve Belirtilmemiş (Meme Başı Dahil)		***Breast Neoplasms Malignant And Unspecified (İncl Nipple)***	
	Meme ve meme başı neoplazileri malign		*Breast and nipple neoplasms malignant*
	Meme neoplazileri belirtilmemiş malignite		*Breast neoplasms unspecified malignancy*
~~**Kutanöz Neoplaziler Benign**~~		~~***Cutaneous Neoplasms Benign***~~	
	~~Deri kistleri ve polipleri~~		~~*Skin cysts and polyps*~~
	~~Deri neoplazileri benign~~		~~*Skin neoplasms benign*~~
~~**Endokrin Neoplaziler Benign**~~		~~***Endocrine Neoplasms Benign***~~	
	~~Adrenal neoplaziler benign~~		~~*Adrenal neoplasms benign*~~
	~~Endokrin neoplaziler benign başka yerde sınıflandırılmamış~~		~~*Endocrine neoplasms benign NEC*~~
	~~Tiroid neoplazileri benign~~		~~*Thyroid neoplasms benign*~~
Endokrin Neoplaziler Malign ve Belirtilmemiş		***Endocrine Neoplasms Malignant And Unspecified***	
	Adrenal neoplaziler malign		*Adrenal neoplasms malignant*

Karsinoid tümörler	*Carcinoid tumours*
Endokrin neoplaziler malign ve belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış	*Endocrine neoplasms malignant and unspecified NEC*
Hormon salgılayan hipofiz neoplazileri	*Hormone secreting pituitary neoplasms*
Adacık hücreli neoplaziler ve APUDoma başka yerde sınıflandırılmamış	*Islet cell neoplasms and APUDoma NEC*
Multipl endokrin neoplaziler	*Multiple endocrine neoplasias*
Tiroid neoplazileri malign	*Thyroid neoplasms malignant*
~~**Gastrointestinal Neoplaziler Benign**~~	~~***Gastrointestinal Neoplasms Benign***~~
~~Gastrointestinal neoplaziler benign başka yerde sınıflandırılmamış~~	~~*Gastrointestinal neoplasms benign NEC*~~
~~Dudak ve oral kavite neoplazileri benign~~	~~*Lip and oral cavity neoplasms benign*~~
~~Alt gastrointestinal neoplaziler benign~~	~~*Lower gastrointestinal neoplasms benign*~~
~~Üst gastrointestinal neoplaziler benign~~	~~*Upper gastrointestinal neoplasms benign*~~
Gastrointestinal Neoplaziler Malign ve Belirtilmemiş	***Gastrointestinal Neoplasms Malignant And Unspecified***
Anal kanal neoplazileri malign	*Anal canal neoplasms malignant*
Kolorektal ve anal neoplaziler malignite belirtilmemiş	*Colorectal and anal neoplasms malignancy unspecified*
Kolorektal neoplaziler malign	*Colorectal neoplasms malignant*
Gastrik neoplaziler malign	*Gastric neoplasms malignant*
Gastrointestinal neoplaziler malignite belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış	*Gastrointestinal neoplasms malignancy unspecified NEC*
Gastrointestinal neoplaziler malign başka yerde sınıflandırılmamış	*Gastrointestinal neoplasms malignant NEC*
Dudak ve oral kavite neoplazileri malignite belirtilmemiş	*Lip and oral cavity neoplasms malignancy unspecified*
Dudak ve oral kavite neoplazileri malign	*Lip and oral cavity neoplasms malignant*
Özofageal neoplaziler malignite belirtilmemiş	*Oesophageal neoplasms malignancy unspecified*
Özofageal neoplaziler malign	*Oesophageal neoplasms malignant*
Pankreatik neoplaziler malign (adacık hücreli ve karsinoid hariç)	*Pancreatic neoplasms malignant (excl islet cell and carcinoid)*
Tükürük bezi neoplazileri malign	*Salivary gland neoplasms malignant*

Tükürürk bezi neoplazileri belirtilmemiş malignite	*Salivary gland neoplasms unspecified malignancy*
İnce bağırsak neoplazileri malign	*Small intestinal neoplasms malignant*
Hematopoetik Neoplaziler (Lösemiler ve Lenfomalar Hariç)	***Haematopoietic Neoplasms (Excl Leukaemias And Lymphomas)***
Hematolojik neoplaziler başka yerde sınıflandırılmamış	*Haematologic neoplasms NEC*
Hematolojik kistler ve polipler	*Haematological cysts and polyps*
Histiyositozlar	*Histiocytoses*
Lenfoproliferatif hastalıklar başka yerde sınıflandırılmamış (lösemiler ve lenfomalar hariç)	*Lymphoproliferative disorders NEC (excl leukaemias and lymphomas)*
Miyeloproliferatif hastalıklar (lösemiler hariç)	*Myeloproliferative disorders (excl leukaemias)*
~~**Hepatik ve Biliyer Neoplaziler Benign**~~	~~***Hepatic And Biliary Neoplasms Benign***~~
~~Hepatobiliyer kistler ve polipler~~	~~*Hepatobiliary cysts and polyps*~~
~~Hepatobiliyer neoplaziler benign~~	~~*Hepatobiliary neoplasms benign*~~
Hepatobiliyer Neoplaziler Malign ve Belirtilmemiş	***Hepatobiliary Neoplasms Malignant And Unspecified***
Safra kanalı neoplazileri malign	*Bile duct neoplasms malignant*
Safra kesesi neoplazileri malign	*Gallbladder neoplasms malignant*
Hepatik neoplaziler malign	*Hepatic neoplasms malignant*
Hepatobiliyer neoplaziler malignite belirtilmemiş	*Hepatobiliary neoplasms malignancy unspecified*
Hepatobiliyer neoplaziler malign başka yerde sınıflandırılmamış	*Hepatobiliary neoplasms malignant NEC*
Hepatoblastomalar	*Hepatoblastomas*
Lösemiler	***Leukaemias***
Lösemiler akut lenfositik	*Leukaemias acute lymphocytic*
Lösemiler akut miyeloid	*Leukaemias acute myeloid*
Lösemiler akut başka yerde sınıflandırılmamış	*Leukaemias acute NEC*
Lösemiler kronik lenfositik	*Leukaemias chronic lymphocytic*
Lösemiler kronik miyeloid	*Leukaemias chronic myeloid*
Lösemiler kronik başka yerde sınıflandırılmamış	*Leukaemias chronic NEC*
Lösemiler kronik T-hücre	*Leukaemias chronic T-cell*

Lösemiler lenfositik başka yerde sınıflandırılmamış	*Leukaemias lymphocytic NEC*
Lösemiler miyeloid başka yerde sınıflandırılmamış	*Leukaemias myeloid NEC*
Lösemiler başka yerde sınıflandırılmamış	*Leukaemias NEC*
Miyelodisplastik sendromlar	*Myelodysplastic syndromes*
Lenfomalar Hodgkin Hastalığı	***Lymphomas Hodgkin's Disease***
Hodgkin hastalığı lenfositten fakir tip	*Hodgkin's disease lymphocyte depletion type*
Hodgkin hastalığı lenfositten zengin tip	*Hodgkin's disease lymphocyte predominance type*
Hodgkin hastalığı karışık selüler tip	*Hodgkin's disease mixed cellularity type*
Hodgkin hastalığı başka yerde sınıflandırılmamış	*Hodgkin's disease NEC*
Hodgkin hastalığı nodüler sklerozan tip	*Hodgkin's disease nodular sclerosis type*
Lenfomalar Başka Yerde Sınıflandırılmamış	***Lymphomas NEC***
Lenfomalar sınıflandırılamayan malign	*Lymphomas unclassifiable malignant*
Lenfomalar belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış	*Lymphomas unspecified NEC*
Lenfomalar Non-Hodgkin B-Hücre	***Lymphomas Non-Hodgkin's B-Cell***
B-hücre lenfomalar başka yerde sınıflandırılmamış	*B-cell lymphomas NEC*
B-hücre küçük lenfositik lenfomalar	*B-cell small lymphocytic lymphomas*
B-hücre sınıflandırılamayan lenfomalar	*B-cell unclassifiable lymphomas*
Burkitt lenfomalar	*Burkitt's lymphomas*
Diffüz büyük B-hücre lenfomalar	*Diffuse large B-cell lymphomas*
Ekstranodal marjinal zon B-hücre lenfomalar (düşük grade B-hücre)	*Extranodal marginal zone B-cell lymphomas (low grade B-cell)*
Foliküler lenfomalar	*Follicular lymphomas*
Yüksek grade B-hücre lenfomalar Burkitt-benzeri Lenfoma	*High grade B-cell lymphomas Burkitt-like lymphoma*
Lenfoplasmasitoid lenfomalar/immünsitomalar	*Lymphoplasmacytoid lymphomas/immunocytomas*
Mantle hücre lenfomalar	*Mantle cell lymphomas*
Marjinal zon lenfomalar başka yerde sınıflandırılmamış	*Marginal zone lymphomas NEC*

Nodal marjinal zon B-hücre lenfomalar	*Nodal marginal zone B-cell lymphomas*
Prekürsör B-lenfoblastik lenfomalar	*Precursor B-lymphoblastic lymphomas*
Primer mediastinal büyük B-hücre lenfomalar	*Primary mediastinal large B-cell lymphomas*
Splenik marjinal zon lenfomalar	*Splenic marginal zone lymphomas*
Waldenstrom makroglobulinemileri	*Waldenstrom's macroglobulinaemias*
Lenfomalar Non-Hodgkin T-Hücre	***Lymphomas Non-Hodgkin's T-Cell***
Erişkin T-hücre lenfomalar/lösemiler	*Adult T-cell lymphomas/leukaemias*
Anaplastik büyük hücre lenfomalar T- ve null-hücre tipleri	*Anaplastic large cell lymphomas T- and null-cell types*
Anjiyosentrik lenfomalar	*Angiocentric lymphomas*
Anjiyoimmünoblastik T-hücre lenfomalar	*Angioimmunoblastic T-cell lymphomas*
İntestinal T-hücre lenfomalar	*Intestinal T-cell lymphomas*
Mikozis fungoides	*Mycoses fungoides*
Periferal T-hücre lenfomalar başka yerde sınıflandırılmamış	*Peripheral T-cell lymphomas NEC*
Prekürsör T-Lenfoblastik lenfomalar/lösemiler	*Precursor T-lymphoblastic lymphomas/leukaemias*
T-hücre sınıflandırılamayan lenfomalar	*T-cell unclassifiable lymphomas*
Lenfomalar Non-Hodgkin Belirtilmemiş Histoloji	***Lymphomas Non-Hodgkin's Unspecified Histology***
Non-Hodgkin lenfomalar başka yerde sınıflandırılmamış	*Non-Hodgkin's lymphomas NEC*
Non-Hodgkin lenfomalar transforme reküren	*Non-Hodgkin's lymphomas transformed recurrent*
Non-Hodgkin lenfomalar belirtilmemiş histoloji agresif	*Non-Hodgkin's lymphomas unspecified histology aggressive*
Non-Hodgkin lenfomalar belirtilmemiş histoloji indolent	*Non-Hodgkin's lymphomas unspecified histology indolent*
Mezoteliyomalar	***Mesotheliomas***
~~Mezoteliyomalar benign~~	~~*Mesotheliomas benign*~~
Mezoteliyomalar malign ve belirtilmemiş	*Mesotheliomas malignant and unspecified*
~~**Metastazlar**~~	~~***Metastases***~~
~~Belirli bölgelere metastazlar~~	~~*Metastases to specified sites*~~

~~Yeri bilinmeyen ve belirtilmemiş bölgelere metastazlar~~	~~*Metastases to unknown and unspecified sites*~~
~~Çeşitli ve Yer Belirtilmemiş Neoplaziler Benign~~	***~~Miscellaneous And Site Unspecified Neoplasms Benign~~***
~~Aural neoplaziler benign~~	~~*Aural neoplasms benign*~~
~~Kardiyovasküler neoplaziler benign~~	~~*Cardiovascular neoplasms benign*~~
~~Neoplaziler benign yer belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış~~	~~*Neoplasms benign site unspecified NEC*~~
Çeşitli ve Yer Belirtilmemiş Neoplaziler Malign Ve Belirtilmemiş	***Miscellaneous And Site Unspecified Neoplasms Malignant And Unspecified***
Aural neoplaziler malign ve belirtilmemiş	*Aural neoplasms malignant and unspecified*
Kardiyovasküler neoplaziler malign ve belirtilmemiş	*Cardiovascular neoplasms malignant and unspecified*
Ekstragonadal primer germ hücre neoplaziler	*Extragonadal primary germ cell neoplasms*
Germ hücre neoplaziler yer belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış	*Germ cell neoplasms site unspecified NEC*
Neoplaziler malign yer belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış	*Neoplasms malignant site unspecified NEC*
Neoplaziler belirtilmemiş malignite ve yer belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış	*Neoplasms unspecified malignancy and site unspecified NEC*
~~Neoplazi İlişkili Morbiditeler~~	***~~Neoplasm Related Morbidities~~***
~~Ektopik hormon salgılayan sendromlar neoplazilerle ilişkili~~	~~*Ectopic hormone secretion syndromes associated with neoplasias*~~
~~Onkolojik komplikasyonlar ve aciller~~	~~*Oncologic complications and emergencies*~~
~~Paraneoplastik sendromlar başka yerde sınıflandırılmamış~~	~~*Paraneoplastic syndromes NEC*~~
~~Sinir Sistemi Neoplaziler Benign~~	***~~Nervous System Neoplasms Benign~~***
~~Gliomlar benign~~	~~*Gliomas benign*~~
~~Menenjiyomlar benign~~	~~*Meningiomas benign*~~
~~Sinir sistemi kistler ve polipler~~	~~*Nervous system cysts and polyps*~~
~~Sinir sistemi neoplaziler benign başka yerde sınıflandırılmamış~~	~~*Nervous system neoplasms benign NEC*~~
~~Nöromalar~~	~~*Neuromas*~~

Sinir Sistemi Neoplaziler Malign ve Belirtilmemiş Başka Yerde Sınıflandırılmamış	***Nervous System Neoplasms Malignant And Unspecified NEC***
Santral sinir sistemi neoplaziler malign başka yerde sınıflandırılmamış	*Central nervous system neoplasms malignant NEC*
Glial tümörler malign	*Glial tumours malignant*
Menenjiyomlar malign	*Meningiomas malignant*
Sinir sistemi neoplaziler malign başka yerde sınıflandırılmamış	*Nervous system neoplasms malignant NEC*
Sinir sistemi neoplaziler belirtilmemiş malignite başka yerde sınıflandırılmamış	*Nervous system neoplasms unspecified malignancy NEC*
Pineal neoplaziler	*Pineal neoplasms*
Oküler Neoplaziler	***Ocular Neoplasms***
~~Oküler kistler ve polipler~~	~~*Ocular cysts and polyps*~~
Oküler melanomlar	*Ocular melanomas*
~~Oküler neoplaziler benign~~	~~*Ocular neoplasms benign*~~
Oküler neoplaziler malignite belirtilmemiş	*Ocular neoplasms malignancy unspecified*
Oküler neoplaziler malign (melanomlar hariç)	*Ocular neoplasms malignant (excl melanomas)*
Plazma Hücre Neoplazileri	***Plasma Cell Neoplasms***
Plazma hücre neoplaziler başka yerde sınıflandırılmamış	*Plasma cell neoplasms NEC*
Plazma hücre miyelomlar	*Plasma cell myelomas*
~~**Renal ve Üriner Sistem Neoplazileri Benign**~~	~~***Renal And Urinary Tract Neoplasms Benign***~~
~~Renal neoplaziler benign~~	~~*Renal neoplasms benign*~~
~~Üriner sistem neoplaziler benign~~	~~*Urinary tract neoplasms benign*~~
Renal ve Üriner Sistem Neoplazileri Malign ve Belirtilmemiş	***Renal And Urinary Tract Neoplasms Malignant And Unspecified***
Mesane neoplazileri malign	*Bladder neoplasms malignant*
Renal neoplaziler malign	*Renal neoplasms malignant*
Renal pelvis ve üreter neoplazileri malign	*Renal pelvis and ureter neoplasms malignant*
Üriner sistem neoplaziler malign başka yerde sınıflandırılmamış	*Urinary tract neoplasms malignant NEC*
Üriner sistem neoplaziler belirtilmemiş malignite başka yerde sınıflandırılmamış	*Urinary tract neoplasms unspecified malignancy NEC*

Reprodüktif ve Genitoüriner Neoplaziler Cinsiyet Belirtilmemiş Başka Yerde Sınıflandırılmamış	***Reproductive And Genitourinary Neoplasms Gender Unspecified NEC***
Genitoüriner neoplaziler malignite ve cinsiyet belirtilmemiş	*Genitourinary neoplasms malignancy and gender unspecified*
~~**Reprodüktif Neoplaziler Kadın Benign**~~	~~***Reproductive Neoplasms Female Benign***~~
~~Serviks neoplaziler benign~~	~~*Cervix neoplasms benign*~~
~~Over neoplazileri benign~~	~~*Ovarian neoplasms benign*~~
~~Reprodüktif neoplaziler kadın benign başka yerde sınıflandırılmamış~~	~~*Reproductive neoplasms female benign NEC*~~
~~Uterus neoplazileri benign~~	~~*Uterine neoplasms benign*~~
~~Vajinal neoplaziler benign~~	~~*Vaginal neoplasms benign*~~
~~Vulva neoplazileri benign~~	~~*Vulval neoplasms benign*~~
Reprodüktif Neoplaziler Kadın Malign ve Belirtilmemiş	***Reproductive Neoplasms Female Malignant And Unspecified***
Serviks neoplazileri malign	*Cervix neoplasms malignant*
Endometriyal neoplaziler malign	*Endometrial neoplasms malignant*
Fallop tüpü neoplazileri malign	*Fallopian tube neoplasms malignant*
Kadın reprodüktif neoplaziler malign başka yerde sınıflandırılmamış	*Female reproductive neoplasms malignant NEC*
Kadın reprodüktif neoplaziler belirtilmemiş malignite	*Female reproductive neoplasms unspecified malignancy*
Over germ hücre neoplazileri malign	*Ovarian germ cell neoplasms malignant*
Over neoplazileri malign (germ hücre hariç)	*Ovarian neoplasms malignant (excl germ cell)*
Uterus neoplazileri malign başka yerde sınıflandırılmamış	*Uterine neoplasms malignant NEC*
Vajinal neoplaziler malign	*Vaginal neoplasms malignant*
Vulva neoplazileri malign	*Vulval neoplasms malignant*
~~**Reprodüktif Neoplaziler Erkek Benign**~~	~~***Reproductive Neoplasms Male Benign***~~
~~Prostat neoplazileri benign~~	~~*Prostatic neoplasms benign*~~
~~Reprodüktif neoplaziler erkek benign başka yerde sınıflandırılmamış~~	~~*Reproductive neoplasms male benign NEC*~~
Reprodüktif Neoplaziler Erkek Malign ve Belirtilmemiş	***Reproductive Neoplasms Male Malignant And Unspecified***
Penil neoplaziler malign	*Penile neoplasms malignant*
Prostat neoplazileri malign	*Prostatic neoplasms malignant*

Reprodüktif neoplaziler erkek malign başka yerde sınıflandırılmamış	*Reproductive neoplasms male malignant NEC*
Reprodüktif neoplaziler erkek belirtilmemiş malignite	*Reproductive neoplasms male unspecified malignancy*
Testiküler neoplaziler malign	*Testicular neoplasms malignant*
~~**Respiratuvar ve Mediastinal Neoplaziler Benign (Mezotelyomalar Hariç)**~~	~~***Respiratory And Mediastinal Neoplasms Benign (Excl Mesotheliomas)***~~
~~Mediastinal neoplaziler benign~~	~~*Mediastinal neoplasms benign*~~
~~Nazal ve paranazal sinüs neoplazileri benign~~	~~*Nasal and paranasal sinus neoplasms benign*~~
~~Orofaringeal, nazofaringeal ve tonsillar neoplaziler benign~~	~~*Oropharyngeal, nasopharyngeal and tonsillar neoplasms benign*~~
~~Faringeal ve laringeal neoplaziler benign~~	~~*Pharyngeal and laryngeal neoplasms benign*~~
~~Respiratuvar sistem ve plevral neoplaziler benign başka yerde sınıflandırılmamış~~	~~*Respiratory tract and pleural neoplasms benign NEC*~~
Respiratuvar ve Mediastinal Neoplaziler Malign ve Belirtilmemiş	***Respiratory And Mediastinal Neoplasms Malignant And Unspecified***
Hipofaringeal neoplaziler malign ve belirtilmemiş	*Hypopharyngeal neoplasms malignant and unspecified*
Laringeal neoplaziler malignite belirtilmemiş	*Laryngeal neoplasms malignancy unspecified*
Laringeal neoplaziler malign	*Laryngeal neoplasms malignant*
Mediastinal neoplaziler malignite belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış	*Mediastinal neoplasms malignancy unspecified NEC*
Mediastinal neoplaziler malign	*Mediastinal neoplasms malignant*
Küçük hücreli olmayan neoplaziler solunum yolu malignitesi hücre tip belirtilmiş	*Non-small cell neoplasms malignant of the respiratory tract cell type specified*
Orofaringeal, nazofaringeal ve tonsiller neoplaziler malign ve belirtilmemiş	*Oropharyngeal, nasopharyngeal and tonsillar neoplasms malignant and unspecified*
Paranazal sinüs ve nazal kavite neoplaziler malign ve belirtilmemiş	*Paranasal sinus and nasal cavity neoplasms malignant and unspecified*
Faringeal neoplaziler malign ve belirtilmemiş	*Pharyngeal neoplasms malignant and unspecified*
Solunum yolu ve plevral neoplaziler malignite belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış	*Respiratory tract and pleural neoplasms malignancy unspecified NEC*
Solunum yolu ve plevral neoplaziler malign hücre tipi belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış	*Respiratory tract and pleural neoplasms malignant cell type unspecified NEC*

Solunum yolu küçük hücre karsinomlar	*Respiratory tract small cell carcinomas*
~~**İskelet Neoplaziler Benign**~~	~~***Skeletal Neoplasms Benign***~~
~~Kemik neoplaziler benign (kistler hariç)~~	~~*Bone neoplasms benign (excl cysts)*~~
~~Kıkırdak neoplaziler benign~~	~~*Cartilage neoplasms benign*~~
~~İskelet kistler benign~~	~~*Skeletal cysts benign*~~
İskelet Neoplaziler Malign ve Belirtilmemiş	***Skeletal Neoplasms Malignant And Unspecified***
Kemik neoplazileri malign (sarkomlar hariç)	*Bone neoplasms malignant (excl sarcomas)*
Kemik neoplazileri belirtilmemiş malignite	*Bone neoplasms unspecified malignancy*
Kemik sarkomları	*Bone sarcomas*
Kıkırdak sarkomları	*Cartilage sarcomas*
Deri Neoplazileri Malign Ve Belirtilmemiş	***Skin Neoplasms Malignant And Unspecified***
Deri melanomları (oküler hariç)	*Skin melanomas (excl ocular)*
Deri neoplazileri malign ve belirtilmemiş (melanoma hariç)	*Skin neoplasms malignant and unspecified (excl melanoma)*
~~**Yumuşak Doku Neoplazileri Benign**~~	~~***Soft Tissue Neoplasms Benign***~~
~~Yumuşak doku neoplazileri benign başka yerde sınıflandırılmamış~~	~~*Soft tissue neoplasms benign NEC*~~
Yumuşak Doku Neoplazileri Malign ve Belirtilmemiş	***Soft Tissue Neoplasms Malignant And Unspecified***
Alveolar yumuşak kısım sarkomları	*Alveolar soft part sarcomas*
Epitelioid sarkomlar	*Epithelioid sarcomas*
İskelet dışı kondrosarkomlar	*Extraskeletal chondrosarcomas*
İskelet dışı Ewing's sarkomlar	*Extraskeletal Ewing's sarcomas*
İskelet dışı osteosarkomlar	*Extraskeletal osteosarcomas*
Fibrosarkomlar malign	*Fibrosarcomas malignant*
Kaposi sarkomları	*Kaposi's sarcomas*
Leiomiyosarkomlar	*Leiomyosarcomas*
Liposarkomlar malign	*Liposarcomas malignant*
Lenfanjiyosarkomlar	*Lymphangiosarcomas*
Mezenşimomalar malign	*Mesenchymomas malignant*
Fibröz histiyositomalar malign	*Fibrous histiocytomas malignant*

Nörofibrosarkomlar	*Neurofibrosarcomas*
Rabdomiyosarkomlar	*Rhabdomyosarcomas*
Yumuşak doku neoplaziler malign ve belirtilmemiş başka yerde sınıflandırılmamış (sarkomlar hariç)	*Soft tissue neoplasms malignant and unspecified NEC (excl sarcomas)*
Yumuşak doku sarkomları histoloji belirtilmemiş	*Soft tissue sarcomas histology unspecified*

14. KAYNAKÇA

1. Melamed E, Lee MW. Multiple Sclerosis and Cancer: The Ying-Yang Effect of Disease Modifying Therapies. Front Immunol. 2019;10:2954.

2. Nesbitt C, Van Der Walt A, Butzkueven H, Devitt B, Jokubaitis VG. Multiple sclerosis and cancer: Navigating a dual diagnosis. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. Aralık 2024;30(14):1714-36.

3. Catalá-López F, Tejedor-Romero L, Driver JA, Hutton B, Sánchez-Ortí JV, Ridao M, vd. Risk of cancer development associated with disease-modifying therapies for multiple sclerosis: study protocol for a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. Syst Rev. 18 Ekim 2024;13(1):263.

4. Ghajarzadeh M, Mohammadi A, Sahraian MA. Risk of cancer in multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. Ekim 2020;19(10):102650.

5. Ragonese P, Aridon P, Vazzoler G, Mazzola MA, Lo Re V, Lo Re M, vd. Association between multiple sclerosis, cancer risk, and immunosuppressant treatment: a cohort study. BMC Neurol. Aralık 2017;17(1):155.

6. Marrie RA, Maxwell C, Mahar A, Ekuma O, McClintock C, Seitz D, vd. Cancer Incidence and Mortality Rates in Multiple Sclerosis: A Matched Cohort Study. Neurology [Internet]. 26 Ocak 2021 [a.yer 17 Eylül 2025];96(4). Erişim adresi: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000011219

7. Etemadifar M, Jahanbani-Ardakani H, Ghaffari S, Fereidan-Esfahani M, Changaei H, Aghadoost N, vd. Cancer risk among patients with multiple sclerosis: A cohort study in Isfahan, Iran. Casp J Intern Med. 2017;8(3):172-7.

8. Giannopapas V, Smyrni V, Kitsos DK, Stefanou MI, Theodorou A, Tzartos JS, vd. Cancer in multiple sclerosis patients following prolonged exposure to disease-modifying therapies (DMTs): a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 23 Ocak 2025;272(2):162.

9. D'Amico E, Chisari CG, Arena S, Zanghì A, Toscano S, Lo Fermo S, vd. Cancer Risk and Multiple Sclerosis: Evidence From a Large Italian Cohort. Front Neurol. 2019;10:337.

10. Mariottini A, Forci B, Gualdani E, Romoli M, Repice AM, Barilaro A, vd. Incidence of malignant neoplasms and mortality in people affected by multiple sclerosis in the epoch of disease-modifying treatments: A population-based study on Tuscan residents. Mult Scler Relat Disord. Nisan 2022;60:103679.

11. Öztürk B, Taşkıran E, Demir S, Arat MM, Siva A, Ata N, vd. Real-world evidence from Türkiye on cancer risk and treatment exposure in multiple sclerosis: A histopathology-verified, registry-based study. Mult Scler Relat Disord. 24 Mayıs 2025;100:106547.

12. Greenfield J, Metz LM, Khakban A, Llorian ER, Michaux KD, Traboulsee A, vd. Cancer risk, disease-modifying therapy, and age in multiple sclerosis: A retrospective population-based cohort study. Mult Scler Relat Disord. Aralık 2023;80:105091.

13. Dolladille C, Chrétien B, Peyro-Saint-Paul L, Alexandre J, Dejardin O, Fedrizzi S, vd. Association Between Disease-Modifying Therapies Prescribed to Persons with Multiple Sclerosis and Cancer: a WHO Pharmacovigilance Database Analysis. Neurotherapeutics. 01 Temmuz 2021;18(3):1657-64.

14. Stamatellos VP, Siafis S, Papazisis G. Disease-modifying agents for multiple sclerosis and the risk for reporting cancer: A disproportionality analysis using the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database. Br J Clin Pharmacol. Aralık 2021;87(12):4769-79.

15. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. The Lancet. Nisan 2017;389(10076):1336-46.

16. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, Morrow SA, Benedict RH, Zipp F, vd. Multiple sclerosis. The Lancet. Ocak 2024;403(10422):183-202.

17. Safiri S, Ghaffari Jolfayi A, Mousavi SE, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Kolahi AA. Global burden of multiple sclerosis and its attributable risk factors, 1990–2019. Front Neurol. 25 Ekim 2024;15:1448377.

18. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, vd. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler J. Aralık 2020;26(14):1816-21.

19. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. Curr Opin Neurol. Aralık 2018;31(6):752-9.

20. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, vd. Course and prognosis in early-onset MS: Comparison with adult-onset forms. Neurology. 24 Aralık 2002;59(12):1922-8.

21. Naseri A, Nasiri E, Sahraian MA, Daneshvar S, Talebi M. Clinical Features of Late-Onset Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. Mayıs 2021;50:102816.

22. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. Longo DL, editör. N Engl J Med. 11 Ocak 2018;378(2):169-80.

23. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. Continuum. Haziran 2019;25(3):596-610.

24. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Patsopoulos NA, Baranzini SE, Santaniello A, Shoostari P, Cotsapas C, vd. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. Science. 27 Eylül 2019;365(6460):eaav7188.

25. the International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. Nat Genet. Ekim 2015;47(10):1107-13.

26. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC, The Canadian Collaborative Study Group§§. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci. 28 Ekim 2003;100(22):12877-82.

27. D'Anca M, Buccellato FR, Tartaglia GM, Del Fabbro M, Muti P, Scarpini E, vd. Why Is Multiple Sclerosis More Frequent in Women? Role of the Immune System and of Oral and Gut Microbiota. Appl Sci. 10 Mayıs 2023;13(10):5881.

28. Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Stenager E, Laursen B, Magyari M. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. Neurology [Internet]. 29 Mayıs 2018 [a.yer 24 Ağustos 2025];90(22). Erişim adresi: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000005612

29. D'Amico E, Patti F, Zanghì A, Chisari CG, Lo Fermo S, Zappia M. Late-onset and young-onset relapsing-remitting multiple sclerosis: evidence from a retrospective long-term follow-up study. Eur J Neurol. Aralık 2018;25(12):1425-31.

30. Mirmosayyeb O, Brand S, Barzegar M, Afshari-Safavi A, Nehzat N, Shaygannejad V, vd. Clinical Characteristics and Disability Progression of Early- and Late-Onset Multiple Sclerosis Compared to Adult-Onset Multiple Sclerosis. J Clin Med. 02 Mayıs 2020;9(5):1326.

31. Hedström AK, Olsson T, Kockum I, Hillert J, Alfredsson L. Low sun exposure increases multiple sclerosis risk both directly and indirectly. J Neurol. Nisan 2020;267(4):1045-52.

32. Vitkova M, Diouf I, Malpas C, Horakova D, Kubala Havrdova E, Patti F, vd. Association of Latitude and Exposure to Ultraviolet B Radiation With Severity of Multiple Sclerosis: An International Registry Study. Neurology [Internet]. 14 Haziran 2022 [a.yer 24 Ağustos 2025];98(24). Erişim adresi: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000200545

33. Mboumba CM, Matsalou GM, Gnigone P, Magy L, Aur&#233, Ruet L, vd. The Impact of Migration on the Risk of Developing Multiple Sclerosis: A Literature Review from 1962 to 2022. Neurosci Med. 11 Aralık 2024;15(4):149-64.

34. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, vd. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science. 21 Ocak 2022;375(6578):296-301.

35. Lanz TV, Brewer RC, Ho PP, Moon JS, Jude KM, Fernandez D, vd. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. Nature. 10 Mart 2022;603(7900):321-7.

36. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta-Analysis. Jacobson S, editör. PLoS ONE. 13 Ocak 2011;6(1):e16149.

37. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. Neurology. Eylül 2009;73(9):696-701.

38. Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, vd. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. JAMA Neurol. 01 Ekim 2015;72(10):1117-23.

39. Hagman E, Putri RR, Danielsson P, Marcus C. Pediatric obesity and the risk of multiple sclerosis: a nationwide prospective cohort study. Int J Obes 2005. 2025;49(6):1031-6.

40. Correale J, Hohlfeld R, Baranzini SE. The role of the gut microbiota in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. Eylül 2022;18(9):544-58.

41. Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. Continuum. Ağustos 2022;28(4):988-1005.

42. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol. Eylül 2015;15(9):545-58.

43. Vermersch P, Airas L, Berger T, Deisenhammer F, Grigoriadis N, Hartung HP, vd. The role of microglia in multiple sclerosis: implications for treatment with Bruton's tyrosine kinase inhibitors. Front Immunol [Internet]. 15 Mayıs 2025 [a.yer 28 Ağustos 2025];16. Erişim adresi: https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2025.1495529/full

44. Gaitán MI, Shea CD, Dphil IEE, Stone RD, Fenton KM, Bielekova B, vd. Evolution of the Blood-Brain Barrier in Newly Forming Multiple Sclerosis Lesions. Ann Neurol. Temmuz 2011;70(1):22-9.

45. Taylor S. Multiple sclerosis. InnovAiT. 01 Mayıs 2025;18(5):277-82.

46. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. JAMA. 23 Şubat 2021;325(8):765-79.

47. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. Eylül 2018;8(9):a028928.

48. Collongues N, Durand-Dubief F, Lebrun-Frenay C, Audoin B, Ayrignac X, Bensa C, vd. Cancer and multiple sclerosis: 2023 recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. Haziran 2024;30(7):899-924.

49. Lebrun C, Rocher F. Cancer Risk in Patients with Multiple Sclerosis: Potential Impact of Disease-Modifying Drugs. CNS Drugs. Ekim 2018;32(10):939-49.

50. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-β mechanisms of action in multiple sclerosis. Neurology. 05 Ocak 2010;74(1_supplement_1):S17-24.

51. Glatiramer acetate: Mechanisms of action in multiple sclerosis - ScienceDirect [İnternet]. [a.yer 18 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997207000419?via%3Dihub

52. Coyle PK, Freedman MS, Cohen BA, Cree BAC, Markowitz CE. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis treatment: A practical review. Ann Clin Transl Neurol. 16 Şubat 2024;11(4):842-55.

53. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. Drugs. Nisan 2014;74(6):659-74.

54. Hoogendoorn A, Avery TD, Li J, Bursill C, Abell A, Grace PM. Emerging therapeutic applications for fumarates. Trends Pharmacol Sci. Nisan 2021;42(4):239-54.

55. Rocha Cabrero F, Morrison EH. Cladribine. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 18 Eylül 2025]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545307/

56. Khoy K, Mariotte D, Defer G, Petit G, Toutirais O, Le Mauff B. Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring. Front Immunol [Internet]. 24 Eylül 2020 [a.yer 18 Eylül 2025];11. Erişim adresi: https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.549842/full

57. Gabelić T, Barun B, Adamec I, Krbot Skorić M, Habek M. Product review on MAbs (alemtuzumab and ocrelizumab) for the treatment of multiple sclerosis. Hum Vaccines Immunother. 17(11):4345-62.

58. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. Semin Hematol. Nisan 2010;47(2):115-23.

59. Hauser SL, Kappos L, Bar-Or A, Wiendl H, Paling D, Williams M, vd. The Development of Ofatumumab, a Fully Human Anti-CD20 Monoclonal Antibody for Practical Use in Relapsing Multiple Sclerosis Treatment. Neurol Ther. 01 Ekim 2023;12(5):1491-515.

60. Vollmer T, Stewart T, Baxter N. Mitoxantrone and cytotoxic drugs' mechanisms of action. Neurology. 05 Ocak 2010;74(1_supplement_1):S41-6.

61. Alvarez E, Steinman L, Fox EJ, Hartung HP, Qian P, Wray S, vd. Improvements in no evidence of disease activity with ublituximab vs. teriflunomide in the ULTIMATE phase 3 studies in relapsing multiple sclerosis. Front Neurol. 24 Ekim 2024;15:1473284.

62. Goodkin DE. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. The Lancet. Kasım 1998;352(9139):1486-7.

63. Kappos L, Kuhle J, Multanen J, Kremenchutzky M, Verdun Di Cantogno E, Cornelisse P, vd. Factors influencing long-term outcomes in relapsing–remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Kasım 2015;86(11):1202-7.

64. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, vd. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol. Mart 1996;39(3):285-94.

65. Bermel R, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, Foulds P, You X, Rudick R. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. Mult Scler J. Mayıs 2010;16(5):588-96.

66. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, vd. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. Lancet Neurol. Temmuz 2014;13(7):657-65.

67. Newsome SD, Scott TF, Arnold DL, Nelles G, Hung S, Cui Y, vd. Long-term outcomes of peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: results from the ADVANCE extension study, ATTAIN. Ther Adv Neurol Disord. Ocak 2018;11:1756286418791143.

68. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology. Nisan 1993;43(4):655-61.

69. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, vd. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. Temmuz 1995;45(7):1268-76.

70. Waring R. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2006;

71. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, vd. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 04 Şubat 2010;362(5):402-15.

72. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, vd. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. LANCET Neurol. Haziran 2014;13(6):545-56.

73. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, vd. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. Mart 2016;387(10023):1075-84.

74. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, vd. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet Lond Engl. 31 Mart 2018;391(10127):1263-73.

75. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, vd. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. Kasım 2019;18(11):1021-33.

76. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, vd. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. Kasım 2019;18(11):1009-20.

77. Cree BA, Selmaj KW, Steinman L, Comi G, Bar-Or A, Arnold DL, vd. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: Up to 5 years of follow-up in the DAYBREAK open-label extension trial. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. Ekim 2022;28(12):1944-62.

78. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, vd. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-

Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 01 Mayıs 2021;78(5):558.

79. O'Connor P, Comi G, Benzerdjeb H, Miller A. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2011;

80. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, vd. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. Mart 2014;13(3):247-56.

81. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, vd. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler J. Mayıs 2014;20(6):705-16.

82. Lebrun-Frénay C, Siva A, Sormani MP, Landes-Chateau C, Mondot L, Bovis F, vd. Teriflunomide and Time to Clinical Multiple Sclerosis in Patients With Radiologically Isolated Syndrome: The TERIS Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 01 Ekim 2023;80(10):1080.

83. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, vd. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 20 Eylül 2012;367(12):1098-107.

84. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, vd. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 20 Eylül 2012;367(12):1087-97.

85. Singer BA, Arnold DL, Drulovic J, Freedman MS, Gold R, Gudesblatt M, vd. Diroximel fumarate in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Final safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. Mult Scler J. Aralık 2023;29(14):1795-807.

86. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, vd. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 04 Şubat 2010;362(5):416-26.

87. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung HP, Fox EJ, Giovannoni G, vd. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. Neurology. 12 Eylül 2017;89(11):1107-16.

88. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E, vd. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. Neurology. 12 Eylül 2017;89(11):1117-26.

89. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, vd. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 06 Ağustos 2020;383(6):546-57.

90. Hauser SL, Arnold DL, Fox RJ, Sarkar N, Smith CH. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2008;

91. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, vd. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol. Ekim 2009;66(4):460-71.

92. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, vd. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 19 Ocak 2017;376(3):221-34.

93. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, vd. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 19 Ocak 2017;376(3):209-20.

94. Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, vd. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. The Lancet. Aralık 2002;360(9350):2018-25.

95. Steinman L, Fox E, Hartung HP, Alvarez E, Qian P, Wray S, vd. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 25 Ağustos 2022;387(8):704-14.

96. Collaborating Centre for International Drug Monitoring, editör. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO [u.a.]; 2002. 48 s.

97. Srinivas M, Santhosh J, Swetha K. The Present and Future Prospective of Pharmacovigilance. Int J Pharm Sci Rev Res [Internet]. Şubat 2023 [a.yer 03 Eylül 2025];78(2). Erişim adresi: http://globalresearchonline.net/ijpsrr/v78-2/13.pdf

98. Centre UM. The global medicines safety database [Internet]. [a.yer 03 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://who-umc.org/vigibase-search-services/about-vigibase/

99. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard - FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard | Sayfa - Qlik Sense [İnternet]. [a.yer 03 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis

100. FAERS Public Dashboard - FAQ [İnternet]. [a.yer 03 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://fis.fda.gov/extensions/FPD-FAQ/FPD-FAQ.html#_Toc514144622

101. 2024 Annual Report on Eudravigilance for the European Parliament the Council and the Commission. 2024; Erişim adresi: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/2024-annual-report-eudravigilance-en.pdf?utm_source=chatgpt.com

102. Centre UM. The Vigiverse: Your national toolkit for medicines and vaccine safety [Internet]. [a.yer 03 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://who-umc.org/vigiverse/

103. EudraVigilance | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2016 [a.yer 03 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance

104. Programme for International Drug Monitoring [Internet]. [a.yer 03 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/networks/pidm

105. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Farmakovijilans Sistemi Kılavuzu-FVK-KLVZ-16-İlk Versiyon Yürürlük Tarihi-30.11.2022 [İnternet]. Erişim adresi: https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/contentFile/FVK-KLVZ%2016%20T%C3%9CRK%C4%B0YE%20%C4%B0LA%C3%87%20VE%20TIBB%C4%B0%20C%C4%B0HAZ%20KURUMU%20FARMAKOV%C4%B0J%C4%B0LANS%20S%C4%B0STEM%C4%B0%20KILAVUZU%20(1)_e7d3be48-fa30-4d29-b810-236e8e095afb.pdf

106. FAQs | MedDRA [İnternet]. [a.yer 03 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://www.meddra.org/faq

107. MedDRA Hierarchy | MedDRA [İnternet]. [a.yer 03 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy

108. MedDRA. Içinde: Wikipedia [Internet]. 2025 [a.yer 03 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=MedDRA&oldid=1275336595

109. MedDRA Data Retrieval and Presentation: Points to Consider Release 3.25 [İnternet]. Erişim adresi: https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/001175_datretptc_r3_25_mar2025.pdf

110. Böhm R, Von Hehn L, Herdegen T, Klein HJ, Bruhn O, Petri H, vd. OpenVigil FDA – Inspection of U.S. American Adverse Drug Events Pharmacovigilance Data and Novel Clinical Applications. Yang JM, editör. PLOS ONE. 21 Haziran 2016;11(6):e0157753.

111. Böhm R, Höcker J, Cascorbi I, Herdegen T. OpenVigil--free eyeballs on AERS pharmacovigilance data. Nat Biotechnol. 08 Şubat 2012;30(2):137-8.

112. Cutroneo PM, Sartori D, Tuccori M, Crisafulli S, Battini V, Carnovale C, vd. Conducting and interpreting disproportionality analyses derived from spontaneous reporting systems. Front Drug Saf Regul. 26 Ocak 2024;3:1323057.

113. Kajungu D, Speybroeck N. Implementation of Signal Detection Methods in Pharmacovigilance - A Case for their Application to Safety Data from Developing Countries. 2015;

114. van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. Pharmacoepidemiol DRUG Saf. Şubat 2002;11(1):3-10.

115. Yates's correction for continuity. Içinde: Wikipedia [Internet]. 2025 [a.yer 03 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Yates%27s_correction_for_continuity&oldid=1290823234

116. Slattery J, Alvarez Y, Hidalgo A. Choosing Thresholds for Statistical Signal Detection with the Proportional Reporting Ratio. Drug Saf. 01 Ağustos 2013;36(8):687-92.

117. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2001;10(6):483-6.

118. Faillie JL. Case–non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation. Therapies. 01 Nisan 2019;74(2):225-32.

119. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. LANCET. 20 Ekim 2007;370(9596):1453-7.

120. Buttmann M, Seuffert L, Mäder U, Toyka KV. Malignancies after mitoxantrone for multiple sclerosis. Neurology. 07 Haziran 2016;86(23):2203-7.

121. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [a.yer 04 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm

122. Evans SJW, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2001;10(6):483-6.

123. U.S. Food and Drug Administration. Lemtrada (alemtuzumab) injection, for intravenous use: Prescribing Information [İnternet]. FDA; [a.yer 18 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103948s5158lbl.pdf

124. An N, Bian K, Li C. Alemtuzumab for haematological malignancies. Ann Hematol. 2025;104(5):2593-603.

125. Khan M, Ney DE, Kleinschmidt-DeMasters BK, Horton L, Alvarez E, Piquet AL. CNS atypical T-cell lymphoproliferative disease following treatment with alemtuzumab. Neurol Clin Pract. Haziran 2019;9(3):273-6.

126. Decallonne B, Bartholomé E, Delvaux V, D'haeseleer M, El Sankari S, Seeldrayers P, vd. Thyroid disorders in alemtuzumab-treated multiple sclerosis patients: a Belgian consensus on diagnosis and management. Acta Neurol Belg. 2018;118(2):153-9.

127. Doç. Dr. Bilge Piri Çınar Prof. Dr. Aslı Tuncer Prof. Dr. Hüsnü Efendi Prof. Dr. Aksel Siva. Multipl Skleroz Tedavisinde Kullanılan İlaçların İzlem ve Güvenlik Kılavuzu. TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI - 6; 2022.

128. Kitahara CM, Körmendiné Farkas D, Jørgensen JOL, Cronin-Fenton D, Sørensen HT. Benign Thyroid Diseases and Risk of Thyroid Cancer: A Nationwide Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 23 Mart 2018;103(6):2216-24.

129. Lai X, Xia Y, Zhang B, Li J, Jiang Y. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk. Oncotarget. 27 Haziran 2017;8(37):62414-24.

130. Brufau-Cochs M, Mansilla-Polo M, Morgado-Carrasco D. [Translated article] Risk of Skin Cancer Associated with Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis: A Comprehensive Evidence Review. Actas Dermosifiliogr. Eylül 2024;115(8):T781-90.

131. Jones JL, Phuah CL, Cox AL, Thompson SA, Ban M, Shawcross J, vd. IL-21 drives secondary autoimmunity in patients with multiple sclerosis, following therapeutic lymphocyte depletion with alemtuzumab (Campath-1H). J Clin Invest. 01 Temmuz 2009;119(7):2052-61.

132. Rice JM. Immunosuppression. Içinde: Baan RA, Stewart BW, Straif K, editörler. Tumour Site Concordance and Mechanisms of Carcinogenesis [Internet]. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2019 [a.yer 06 Ekim 2025]. (IARC Scientific Publications). Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570319/

133. Rollan MP, Cabrera R, Schwartz RA. Current knowledge of immunosuppression as a risk factor for skin cancer development. Crit Rev Oncol Hematol. 01 Eylül 2022;177:103754.

134. Engels EA. Epidemiologic perspectives on immunosuppressed populations and the immunosurveillance and immunocontainment of cancer. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. Aralık 2019;19(12):3223-32.

135. Bridge F, Brotherton JML, Foong Y, Butzkueven H, Jokubaitis VG, Van der Walt A. Risk of cervical pre-cancer and cancer in women with multiple sclerosis exposed to high efficacy disease modifying therapies. Front Neurol. 10 Şubat 2023;14:1119660.

136. U.S. Food and Drug Administration. Gilenya (fingolimod) capsules: Prescribing information [İnternet]. FDA; 2019. Erişim adresi: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022527s031lbl.pdf

137. Butzkueven H, Hillert J, Soilu-Hanninen M, Ziemssen T, Kuhle J, Wergeland S, vd. The CLARION study: first report on safety findings in patients newly initiating treatment with cladribine tablets or fingolimod for multiple sclerosis. Curr Med Res Opin. 03 Ekim 2023;39(10):1367-74.

138. Stitt DW, Boes CJ, Flanagan EP, Howard MT, Colgan JP. A Case of cutaneous large B-cell lymphoma during treatment of multiple sclerosis with fingolimod. Mult Scler Relat Disord. Ocak 2018;19:115-7.

139. Kawai H, Matsushita H, Akashi H, Furuya D, Kawakami S, Suzuki R, vd. Peripheral T-cell lymphomas as fingolimod-associated lymphoproliferative disorder for patients with multiple sclerosis - case report with literature review. Leuk Lymphoma. Nisan 2020;61(4):959-62.

140. Manouchehri N, Mirmosayyeb O, Badihian S, Shaygannejad V. Cutaneous anaplastic large cell lymphoma in a multiple sclerosis patient receiving Fingolimod. Mult Scler Relat Disord. Ocak 2018;19:121-3.

141. de Jong BA, van Kempen ZLE, Wattjes MP, Smit PM, Peferoen L, Berry D, vd. Intracerebral lymphoproliferative disorder in an MS patient treated with fingolimod. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. 10 Temmuz 2018;5(5):e483.

142. Alping P, Askling J, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, vd. Cancer Risk for Fingolimod, Natalizumab, and Rituximab in Multiple Sclerosis Patients. Ann Neurol. 2020;87(5):688-99.

143. Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, vd. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. Mult Scler Relat Disord. 01 Nisan 2019;29:157-67.

144. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, vd. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. 01 Ekim 2015;2(6):e158.

145. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, vd. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orallY) study. Mult Scler J. Mayıs 2011;17(5):578-93.

146. Dr. Hüsnü Efendi, Dr. Demet Yandım Kuşcu. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018.

147. Leist T, Cook S, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, vd. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 01 Kasım 2020;46:102572.

148. U.S. Food and Drug Administration. Mavenclad (cladribine) tablets: Prescribing information [İnternet]. FDA; 2024 [a.yer 18 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/022561Orig1s009Corrected_lbl.pdf

149. Fleury I, Chevret S, Pfreundschuh M, Salles G, Coiffier B, van Oers MHJ, vd. Rituximab and risk of second primary malignancies in patients with non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. Mart 2016;27(3):390-7.

150. Emery P, Furst DE, Kirchner P, Melega S, Lacey S, Lehane PB. Risk of Malignancies in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Rituximab: Analyses of Global Postmarketing Safety Data and Long-Term Clinical Trial Data. Rheumatol Ther. 21 Kasım 2019;7(1):121-31.

151. Westermann R, Cordtz RL, Duch K, Mellemkjaer L, Hetland ML, Magnussen B, vd. Cancer risk with tocilizumab/sarilumab, abatacept and rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a Danish cohort study. Rheumatology. 01 Mart 2025;64(3):1019-28.

152. Kingwell E, Evans C, Zhu F, Oger J, Hashimoto S, Tremlett H. Assessment of cancer risk with β-interferon treatment for multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Ekim 2014;85(10):1096-102.

153. Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting. Nat Rev Immunol. Kasım 2006;6(11):836-48.

154. Sandberg-Wollheim M, Kornmann G, Bischof D, Moraga MS, Hennessy B, Alteri E. The risk of malignancy is not increased in patients with multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta-1a: analysis of data from clinical trial and post-marketing surveillance settings. Mult Scler J. 01 Nisan 2011;17(4):431-40.

155. Neha R, Subeesh V, Beulah E, Gouri N, Maheswari E. Existence of Notoriety Bias in FDA Adverse Event Reporting System Database and Its Impact on Signal Strength. Hosp Pharm. Haziran 2021;56(3):152-8.