

**Baş Editör:**

Prof. Dr. Şule Oktay
sule.oktay@kappa-crt.com.tr

Teknik Editör:

Doç. Dr. Zafer Güney
zguney@gazi.edu.tr

Bilimsel Editör:

Doç. Dr. Ahmet Akıcı
ahakici@yahoo.com

İdari Editör:

Uzm. Dr. Ümit Uğurlu
umitugurlu@gmail.com

Bülten hakkındaki görüşlerinizi ve görmek istediğiniz konuları ebulten@tfd.org.tr adresine yazabilirsiniz.

Gözlemsel Çalışmalara Endüstri Açısından Bakış

Dr. Hakan Topaloğlu

ÖZET

İlaçların pazarlama izni almasından sonra yapılan çalışmalar içinde önemli bir yer tutan gözlemsel çalışmalar; ilaçların tedavi etkileri hakkında ve özellikle advers ilaç reaksiyonlarına ilişkin çok değerli bilgiler sağlayabilirler. Klinik çalışmalara göre daha fazla sayıda ve farklı hasta gruplarına ait bilgiler içerirler, veri toplanması ve analizi nispeten daha çabuk sonuçlanır. Bu avantajlarına rağmen endüstri tarafından yapılan gözlemsel çalışmalar ne yazık ki çeşitli nedenlerle eleştirilmekte ve küçümsenmektedir.

29 Aralık 2008 tarihlerinde revize edilen Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzu, bu anlamda önemli bir boşluğu doldurmuştur. Bu kılavuzu da dikkate alarak, ilaç endüstrisi gözlemsel çalışmaların yapılması amacı ile kendi içinde bazı organizasyon değişikliklerine de girerek erken faz klinik çalışmalar yapan gruplardan ayrı olarak faz IV ve/veya gözlemsel çalışmalardan sorumlu yeni birimler oluşturmaya başlamıştır. Tamamen medikal birim içinde yer alan bu birimlerce planlanan ve yürütülen bu çalışmalar etik ve bilimsel yönden çok daha prestijli ve değerli olabilecektir.

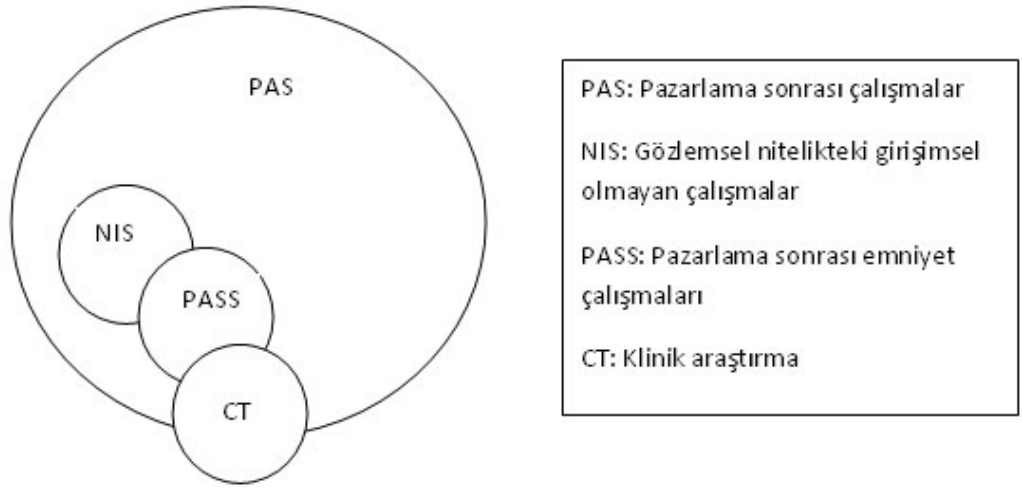
Yenilikçi ilaç endüstrisi için klinik çalışmalar vazgeçilmezdir, çünkü ilaçlarının etkililiğini ve güvenliliğini test etmek ve sonuçlarını sağlık otoritelerine sunarak ilaçlarının pazarlama iznini alabilmek için yapılması zorunludur. Tanım itibarı ile klinik çalışmalar girişimsel nitelikte çalışmalar olup belli bir protokole bağlı olarak, hasta alım kriterlerinin önceden belirlendiği, iyi klinik uygulamalar (İKU) kurallarına, Avrupa Birliği'nin (2001/20/EC) direktifine ve ülkemizde Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğe (KAHY) uygun olarak yapılması gereken çalışmalardır.

Bu klinik çalışmaların sonuçları ile ilaçlarının pazarlama iznini alan firmalar, ilaçları ruhsatlandırdıktan sonra da çalışmalarına devam edebilmektedir. Genel olarak Pazarlama İzni Sonrası Çalışmalar (Post Authorisation Studies) başlığı altında toplanan bu çalışmalar farklı amaçlara hizmet etmekte, bu nedenle de tanımında ve algılanmasında farklılıklar olabilmektedir.

Pazarlama İzni Sonrası Yapılan çalışmalar şu şekilde gruplandırılabilir:

- Faz IV Klinik Çalışmalar: İKU kurallarına uygun olarak yapılır. (2001/20/EC) direktifine, ülkemizde KAHY'e tabidir.
- Gözlemsel nitelikteki girişimsel olmayan çalışmalar (Non-Interventional Studies –Observational Studies): Epidemiyolojik yöntemler kullanılarak yapılır. Yukarıdaki direktiflere ve yönetmeliklere bağlı değildir. İlacın yarar-risk değerlendirmesini yapmaya katkıda bulunur. Düzenleyici makamların ilaca güven sağlamasına yarar, çalışma sonuçlarının yayınlanması ilacın geliştirilmesine yapılan yatırımın geri dönüşünü artırır.
- Pazarlama sonrası emniyet çalışmaları (Post Authorisation Safety Studies): Klinik çalışma veya gözlemsel kohort çalışması deseninde olabilir. İlaç firmaları tarafından düzenlenebilir ya da ilgili sağlık otoritesi tarafından da talep edilebilir.

Şekil 1. İlaç ruhsatlandıktan sonra yapılan çalışmaların sınıflandırılması



Gözlemsel çalışmaların mutlaka ilaçla yapılması gerekmez, ancak bu yazıda ilaçla yapılan gözlemsel çalışmalar dikkate alınacaktır. Yukarıdaki şemada görüleceği gibi yapısı ve kurgusu gereği ilaçlarla ilgili "güvenlilik" bilgilerini toplamaya yönelik olarak da tasarlanabilmektedir. Özellikle beklenmeyen, az rastlanan, geç ortaya çıkan advers etkilerin saptanması ya da ilaca maruz kalan fetüslerin ve gebelerin izlem çalışmaları çok değerlidir. Burada önemli olan; gözlemsel çalışmalarda ilaçların onaylanmış prospektüs/KÜB bilgilerine uygun olarak kullanılmasıdır. Ruhsat ve pazarlama izni çalışmaları ilacın güvenliği hakkında yeterli bilgi sunamaz. Hasta güvenliği açısından özellikle ender görülen yan etkilerin saptanması önemlidir. İlaç firmalarının görevi kanıta dayalı bilgileri ileri götürmek ve ilacın uzun süreli güvenliği ile ilgili kararları kanıta dayalı hale getirmektir. İlaç firmalarının diğer önemli bir görevi de hasta ve ilaç güvenliliği açısından düzenleyici makamlarla iyi iletişim kurmak ve kayıt sistemindeki verileri paylaşmaktır.

Endüstri açısından bir çalışmanın gözlemsel/girişimsel olmayan çalışma sayılması için ana kriterler şunlardır: (1) İlaç, pazarlama iznine sahip olmalı ve reçete ile satılmalıdır; (2) İlaç onaylandığı koşullarda kullanılmalıdır; (3) Hekimin ilacı reçeteleme kararı hastayı çalışmaya dahil etmeden bağımsız olmalıdır; (4) Hekim rutin izlem yöntemleri kullanılmalıdır; (5) Çalışmaya hasta alımı için önceden saptanmış bir sistem olmamalıdır; (6) Pazarlama amacıyla tasarlanmamalıdır.

Gözlemsel çalışmaların klinik çalışmalardan başlıca farkları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 1. Gözlemsel çalışmalarla klinik çalışmaların farkları

| | Gözlemsel çalışma | Klinik çalışma |
|-----------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| ICH-İKU | Geçerli değildir | Geçerlidir |
| Faz | Faz IV | Tüm fazlar |
| Endikasyon | Pazarlama/ruhsata göre | Protokole göre |
| Hasta seçimi | Tanımlama yok | Protokole göre |
| Maliyet | Ucuz | Pahalı |
| İlaç kullanımı | Çalışmaya katılmadan bağımsız | Protokole bağlı |
| İlaç sağlanması | Reçete ile | Sponsor |
| İzlem | Rutine göre; uzun | Protokole göre; kısıtlı |
| Veri analizi | Epidemiyolojik / sofistike | Protokolde tanımlandığı şekilde basit |

Ülkemizde uzun yıllar bu konuda bir mevzuat bulunmaması sadece 15-10-2003 tarihli İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü müdür yardımcısı imzalı mektubunun yönlendirmeleri bu çalışmaların yeterli miktarda ve kalitede

yapılmasını geciktirmiştir. İlaç firmaları bu durum karşısında üç tür aksiyon almışlardır. (1) Bazı firmalar mevzuat eksikliği yüzünden etik ve yasal kaygılar yaşamamak için bu çalışmalara hiç girmemişler, klinik çalışmalara yönelmişlerdir. (2) Bazıları kendi iç prosedürleri ile asgari standartlara uymaya çalışarak bu çalışmaları aktif olarak yürütmüşlerdir. Ancak bu konuda kesin ve net kılavuzların olmaması firmaları karşı karşıya getirmiş ve endüstri temsilcisi dernekler aracılığı ile birbirleri hakkında etik davranmadıkları şikayetlerinde bulunmuşlardır. (3) Bunların dışında bazı firmaların da gözlemsel çalışmalar altında tohumlama "seeding" kokusu veren reçete yazmayı arttıracak tarzda çalışmalar yaptıkları endişesi de gerek düzenleyici makamlarda gerekse akademisyenler, hekimler arasında olumsuz bir kanaat olarak oluşmuştur.

Rastgele desendeki kontrollü klinik çalışmaların en önemli üstünlüğü, sonuçlarının daha güvenilir kabul edilmesidir. Ancak gözlemsel çalışmaların da gerçek hayata uygun koşulları yansıtmaları en önemli avantajıdır. İyi tasarlandığı zaman sonuçları çok değerli ve güvenilir olabilir. Gözlemsel çalışmalar klinik çalışmalarla kıyaslandığında iki büyük avantajları vardır; daha fazla sayıda ve farklı hasta gruplarına ait bilgiler içerir. Veri toplanması ve analizi nispeten daha çabuk sonuçlanır. Klinik çalışmalar teknik nedenlerle yapılamadığında ya da etik olmadığı durumlarda önemli bir alternatiftir. Ayrıca gözlemsel çalışmalar yeni hipotezler geliştirme açısından da çok değerlidir.

Bu avantajlarına rağmen gözlemsel çalışmalar, geçmişte bazı olumsuz uygulamaları nedeniyle ne yazık ki eleştirilmiş ve küçümsenmiştir. Bu eleştirilerin bazıları şunlardır; bias'a açık olması, belli bir ilacın reçetelenmesini özendirerek şekilde tasarlanması, sonuçların bilimsel dergilerde ve konferanslarda paylaşılmaması, çalışmaların hekimlere ödeme yapmak için bir yöntem olarak kullanılması, çalışmalarda pazarlama-tanıtım elemanlarının yer alması ve hekimleri yönlendirmesidir.

Bu eleştiriler ve endişeler nedeniyle 2000 yılları başlarından itibaren bu konuda bir kılavuz geliştirilmeye başlanmış ve ilk taslaklar için ilaç endüstrisinden de görüşler istenmiştir. Ancak yukarıdaki endişeler nedeniyle olsa gerek; geliştirilen ilk taslak kılavuzlarda oldukça muhafazakar kısıtlayıcı maddeler olduğu görülmüştür; "Gözlemsel çalışma yapacak firmaların ortak çalışma yapmaları, aynı ilacın en az 3 farklı ticari isminin çalışmada yer alması, ilacın sponsor tarafından temin edilmesi" gibi görüşler hep "çalışmaların ticari amaçla yapılmasının" önüne geçilmesi kaygısından doğmuştur. Nitekim pratikte uygulaması zor olan, gözlemsel çalışma tanımına aykırı, endüstri tarafından da benimsenmeyen bu öneriler daha sonra taslak kılavuz metninden çıkarılmıştır.

22 Ocak 2008 tarihinde yayınlanan, daha sonra 16 Mayıs 2008 ve 29 Aralık 2008 tarihlerinde revize edilen "İlaçlarla Yapılan Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzu" bu anlamda önemli bir boşluğu doldurmuştur. Bu kılavuzu da dikkate alarak ilaç endüstrisi yukarıda sayılan eleştirilerden kurtulmak için gözlemsel çalışmaların yapılması amacı ile kendi içinde bazı organizasyon değişikliklerine de girerek erken faz klinik çalışmalar yapan gruplardan ayrı olarak Faz IV ve/veya Gözlemsel Çalışmalardan sorumlu yeni birimler oluşturmaya başlamıştır. Tamamen medikal birimler içinde yer alan, bu birimlerle planlanan ve yürütülen bu çalışmalar etik ve bilimsel yönden çok daha prestijli değerli çalışmalar olmak yolundadır.

Burada endüstriye düşen önemli bir diğer görev de hekimlerin araştırma alanındaki eğitimlerine katkıda bulunmak olmalıdır. Klinik çalışmaların ve gözlemsel çalışmaların kurallarını, gerekliliklerini, amacını, farklarını iyi bilen hekimler; kılavuzlara ve etik, bilimsel kriterlere göre düzenlenmiş çalışmalarla, diğerleri arasındaki farkı daha baştan kolayca ayırt edebilecek ve bu kriterlere uymayan çalışmalara katılmayı red ederek, böyle çalışmalar yapmaya niyetlenen firmalar varsa, bunların girişimlerinin de sonuçsuz kalmasına katkıda bulunacaktır.

Sonuç olarak, gözlemsel çalışmalar etik ve bilimsel standartlara uygun yapıldığında, kılavuz gereklerine uyulduğunda, sonuçları paylaşıldığında gerek sağlık otoriteleri, gerek fikir liderleri, gerekse hekimler arasında ilacın olumlu olarak algılanmasında destek olabilecek çok önemli bir araçtır.

Kaynaklar:

1. Kunz R (2008). Randomised trials and observational studies; still mostly similar results, still crucial differences. Journal Clin Epidemiology 61: 207-208.
2. Concato J, Shah N, Horwitz R (2000). Randomised, controlled trials, observational studies and the hierarchy of research designs. NEJM ;342: 1887-92.
3. Robert J ve ark (2007) Importance of observational studies in clinical practise. Clinical Therapeutics 29:1284-1291.
4. Pfizer SOP Appendix; Criteria for non interventional drug studies; 01-03-2006
5. Pfizer SOP for NIS;1-3-200
6. Kayaalp, Oğuz . Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 2008; 189-198
7. EU direktifi (2001/20EC)
8. İlaçlarla Yapılan Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzu, 2008
9. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, 2008
10. 15-10-2003 tarihli İEGM yardımcısı imzalı mektubu

24 Ekim 2008'de Gaziantep'te yapılan "Klinik ilaç araştırmalarının etik kurullarca değerlendirilmesi: Mevzuat, temel ilkeler ve farmakologların rolü" konulu toplantıda katılımcılar tarafından yanıtlanması istenen sorular:

1. **Retrospektif – prospektif çalışmaların mutlak surette Etik Kurul tarafından değerlendirilmeleri gerekiyor mu?**

Retrospektif ve prospektif çalışmalar için Etik Kurul onayı alınmalı, prospektif çalışmalar için hem EK onayı hem de Bakanlık onayı alınmalıdır.

2. **Etik kurullarda görev alacak farmakologların (tıp doktoru olsalar da) uzmanlık mezunu olmaları şart mıdır?**

Hayır, şart değildir.

3. **Yeni yönetmelikte bölgesel kurulda ("Bağımsız Etik Kurul" kastediliyor) bulunacak olan sivil vatandaş bir eğitimen geçecek midir?**

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik - Üçüncü Bölüm, Madde 10 (9): Etik Kurullarda görev alacak klinisyen, farmakolog ve biyokimyacı üyelerin; etik ilkeler konusunda, içeriğini ve şartlarını İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün belirleyeceği kursların ve/veya seminerlerin eğitimini ve/veya sertifikasını almış olması zorunludur. Bakanlık, Etik Kurulu oluşturan diğer üyelerin ve gönüllüler üzerinde klinik araştırma yapacak araştırmacıların anılan kurs ve/veya seminerlerin eğitimini ve/veya sertifikasını almalarını şart koşabilir.

4. **Özel hastanelerin taşınması gereken özelliklerin neler olabileceği? ("Yeni yönetmeliğe göre klinik araştırma yapılabilir özel hastanelerin özellikleri" kastediliyor).**

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik - Beşinci Bölüm, Madde 15: Klinik araştırmalar gönüllülerin emniyetini sağlamaya ve araştırmanın sağlıklı bir şekilde yürütülebilmesine, takibine ve gerektiğinde acil müdahale yapılabilmesine elverişli ve araştırmanın niteliğine uygun personel, teçhizat ve laboratuvar imkanlarına sahip olan hastanelerde yapılabilir.

5. **Yerel etik kurul üyelerinin değiştirilmesi etik kurul başkanı tarafından dekanlık aracılığı ile sağlanabilir mi?**

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik - Üçüncü Bölüm, Madde 10 (1): Belirlenen bölgelerde Etik Kurul oluşturmak amacıyla ilgili bölgedeki il sağlık müdürlüğü, üniversite araştırma hastanesi, eğitim ve araştırma hastanesi, devlet hastaneleri tarafından veya kişilerin şahsen müracaatı durumunda üçüncü fıkrada belirtilen şartlara uymak kaydıyla, Etik Kurul aday listesi veya listeleri oluşturulur ve Bakanlığa sunulur. Bakanlık yapacağı değerlendirme sonucu Etik Kurul üyelerini bu listelerden seçer ve Etik Kurulunu onaylar.

6. **Klinik çalışmalar sırasında ortaya çıkan advers etki, advers olay, ciddi advers etki ve beklenmeyen durumlarda izlenen idari süreçler.**

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik - Yedinci Bölüm, Madde 25-26-27

7. **Çocukların olur formu yaşı neden 12 dendi? Bu yaş böyle bir karar vermek için çok küçük değil mi?**

Türk Ceza Kanununa göre 12 yaş altı çocuklarda cezai sorumluluk ve algılama yeteneği yoktur hükmü yer almaktadır. 12-15 yaş arası çocuklarda kişiye bağlı olmakla beraber 15 yaş üstü çocuklarda algılama yeteneği vardır, hükmü yer almaktadır.

Türk Medeni Kanununa göre 15 yaşını dolduran küçük kendi isteği ve velisinin rızasıyla mahkemede ergin kılınabilir. Erginlik 18 yaşın doldurulmasıyla başlar, hükmü yer almaktadır.

Ekler:

- CV - Dr. Hakan Topaloğlu