

TÜRKİYE'DE FARMAKOVİJİLAN: ALGIDA DEĞİŞMESİ GEREKENLER

Süleyman KENTLİ, Uzm. Dr.

AstraZeneca İlaç Ürün Güvenliği Müdürü

Tanım olarak farmakovijilans, ilaç uygulamalarında karşılaşılan istenmeyen etkilerin saptanması, izlenmesi, sıklığının belirlenmesi, önlenmesi, ilaçla nedensellik ilişkisinin değerlendirilmesi gibi geniş bir kavramsal spektrumu kapsar. Kavramın genişliği, bu kavram altında sorumluluk taşıması gereken kurum ve kuruluşların çeşitliliğini de beraberinde getirmektedir.

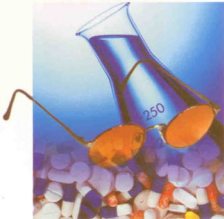
Regülasyonların yapılandırılması, sağlık bakanlıklarının birincil sorumluluk alanı içerisinde. Uygulamalarda ise, bakanlık bünyesindeki komisyonlardan veri toplanacak sağlık kurumlarına, ilaç üreten ya da ithal eden firmalardan, sağlık sigortası hizmeti veren kuruluşlara kadar geniş bir yelpaze görev almak durumundadır.

Gelişmekte olan pek çok ülkede olduğu gibi Türkiye'de de yönetmelik yapılanması henüz tam ve uygun değildir. Bunun sonucu olarak, uygulamalarda aksaklık ve bunun da ötesinde kötüye kullanım söz konusu olabilmekte, mevcut şartlar altında bu durum farmakovijilansın tanımsal algılanışını da etkilemektedir.

Geniş tabana yayılmış iyi bir farmakovijilans uygulaması ile, konunun muhatabı olan her kesim önemli avantajlar yakalamaktadır. Farmakovijilans uygulamaları, ilacı kullanan hastaları olası ters ilaç reaksiyonlarına karşı koruyacağı gibi, üretici ya da pazarlamacı kuruluşları da ürünlerine yapılacak iddialara karşı nedensellik ilişkisini değerlendirmek suretiyle savunma şansı vererek korumaktadır.

İlaç uygulamalarının güvenliliğinin saptanmasında, klinik çalışmalar sırasında toplanan veriler oldukça yetersizdir. Ürünün pazarlanmasından önceki son klinik araştırma dönemi olan Faz III'de bile, dahil etme ve dışlama kriterlerine göre seçilmiş, ayıklanmış, ileride ilacı rutin olarak kullanan popülasyonu temsil etmeyen bir örneklem kullanılmaktadır. Dahası, bu çalışmalar seyrek görülen bazı ters ilaç reaksiyonlarının saptanmasına olanak veremeyebilecek boyutta, toplam birkaç bin hasta üzerinde yapılmaktadır. Bu durum, yeni bir ilacın güvenliliğinin belirlenmesi adına ilacın pazarlama sonrası gözetime tabi tutulmasını gerektirmektedir.

Pazarlama sonrası uygulanacak bu gözetimin başlıca iki yolu söz



konusudur. Bunların ilki spontan raporlama sistemleri, diğeri ise Faz IV çalışmalarıdır (pazarlama sonrası gözetim (gözlemsel) kohort çalışmaları).

Spontan raporlama, hekimin sağlık hizmeti verirken gözlemlendiği ters ilaç reaksiyonunu bildirmesi anlamına gelir. Bu uygulamada, hekimlerin bildirimde bulunması gönüllülük esasına dayanır.

Spontan raporlama sistemi, ilacı kullanan bütün hastaların rutin uygulama koşulları altında izlenmesine olanak sağlar, hekimin ilacı reçeteleme oranını etkilemez, geniş tabanlı bir veri akışı sağladığından seyrek gözlemlenecek ters ilaç reaksiyonlarının saptanmasında etkindir. Üstelik, gürültü içinde sinyal yakalamak bakımından yararlı ve oldukça düşük maliyetli bir yöntemdir.

Yukarıda sayılan pek çok avantajına rağmen bu uygulamanın önemli eksiklikleri de söz konusudur. Spontan bildirimlerin kalitesi genellikle düşüktür. Bu nedenle, nedensellik ilişkisi kurulmasına pek olanak vermez ve insidans hesaplanmasında yetersizdir. Üstelik, bildirim oranları genellikle beklenenin altındadır. Gelişmiş ülkelerde dahi bu oran %50 seviyesini geçmemektedir. Ülkemizde ise, hekimlerin bildirimde bulunma sorumluluğuna genellikle ilgisiz davranması, hekimler ve Sağlık Bakanlığı arasındaki iletişim yetersizliği ve konuyla ilgili olarak hekimlerin teşvik edilmemesi sonucunda bu oran oldukça düşüktür.

Ters ilaç reaksiyonu izleminde kullanılan kohort çalışmaları,

inceleme konusu ilacı alan hasta grubunun belirli bir zaman aralığında, ters ilaç reaksiyonu oluşması bakımından izlenmesi suretiyle yapılan ileriye dönük izleme çalışmalarıdır. Bu çalışmalar, gözlemsel ya da deneysel olmak üzere iki şekilde yürütülebilir.

Gözlemsel kohort çalışmaları basitçe, ilaç reçeteleyen yeterli sayıda hekime, söz konusu ilacın ters etkileri konusunda hazırlanmış anketlerin veya veri formlarının doldurulması suretiyle yapılır. Deneysel çalışmalar kadar kesin sonuçlar sağlamasa da, bu gözlem çalışmaları amacına uygun yapıldığı takdirde önemli bilgiler sağlar. Aynı ilaçla ilgili veri üreten bu tarz çalışmaların aynı veritabanında birleştirilerek analiz edilmesi ile, ters reaksiyon insidansı ve göreceli risklerin saptanması, yeni karşılaşılan ender reaksiyonlarla ilgili sinyal üretilmesi mümkündür. Bunun dışında hekimler, bu çalışmaları, büyük kapsamlı klinik çalışmalardan öğrendikleri bilgilerin ötesinde günlük klinik kullanım içerisinde ilacın etkinliğini ve emniyet profilini gözlemlenebilir bulurlar.

Bu gözlem çalışmalarının en önemli dezavantajı, yeterli merkezi denetimin ve uygun regülasyonların mevcut olmadığı durumlarda, çıkar amacıyla kolaylıkla kötüye kullanılabilir olmalarıdır. Bu kötüye kullanım, ilgili ilaç firmasının, hekimi, söz konusu ilacı reçetelemeye ve diğer firmaların eşdeğer ilaçlarını yazmamaya teşvik etmesi şeklinde tanımlanabilir. İyi klinik uygulama prensipleri çerçevesinde eğer bir çalışma, hekimi belli bir müstahzarın yazılması konusunda

Spontan bildirim oranları, gelişmiş ülkelerde bile %50 seviyesini geçmez.

teşvik ediyorsa, ilgili ilaç firması ilacın bedelini karşılama yükümlüdür. Oysa, ters ilaç reaksiyonu gözlemleyen bu tarz çalışmalar, klinik çalışma düzeni dışındaki rutin kullanımı irdelediğinden, müdahalesiz olmak durumundadır. Bu nedenle, hekimlerin belli bir tanı için ilaç reçeteleme alışkanlıklarının, bu gözlemsel çalışmanın dizaynı doğrultusunda etkilenmemesi için gerekli tedbirlerin alınması çok önemlidir.

Bu çalışmaların kötüye kullanımının ülkemizde de mevcut olduğunun anlaşılması üzerine Sağlık Bakanlığı, bu tür gözlem çalışmalarının konu ile ilgili yönetmelik tamamlanıp yürürlüğe girinceye kadar yasaklanmış olduğunu bir süre önce duyurmuştu. Konunun hassasiyetinin tamamen farkında olan Sağlık Bakanlığı, ihtiyaçlara uzun süreli yanıt verecek bir yönetmeliğin hazırlanması için çalışmakta, bu tarz yönetmeliklerin dünyadaki örneklerini ve güncel Avrupa Birliği mevzuatlarını değerlendirmektedir. Bu sürecin tahmin edilenden uzun olacağını fark eden Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, konunun muhatabı olan kimseyi bu önemli çalışma düzeninden mahrum bırakmamak için 15 Ekim 2003 tarihli bir bildirme yayınlarken, hazırlanmakta olan yönetmeliğin içeriği ile ilgili ilk bilgileri vermiş oldu. Yeni yönetmelik yürürlüğe girinceye kadar, adı geçen çalışmaların yürütülmesinde dikkat edilmesi gereken noktaları belirleyen bu bildirme, bu hususlara uyulmadığı takdirde uygulanacak yaptırımları da özetliyordu.

Bildirme gereği, bir gözlem

çalışmasının iyi klinik uygulama prensiplerine uygun bir protokolü ve bütçesi olmalı, çalışma için bir koordinatör merkez seçilmeli, çalışma bu merkeze ait lokal etik kurul tarafından onaylanmalıdır. Çalışma, ilacın prospektüsünde belirtilen onaylı endikasyonların dışına çıkmamalıdır. Çalışmanın protokolünde ve diğer hiçbir dokümanında, söz konusu ilacın kullanımı için yönlendirici bir ifade yer almamalı, ilacın tanıtımı ve satışını artırıcı amaç güdülmemelidir. Protokol, firmanın ilacını reçeteletmesini doğrudan ya da dolaylı olarak öngören nitelikte tasarlanmamış olmalıdır. Araştırmacı hekimler, hekimlik kuralları dışında hiçbir kısıtlama ve baskı altında kalmaksızın, iyi klinik uygulama ve hasta hakları yönetmeliklerine (bilgilendirilmiş olur, kişisel bilgilerin gizliliği esası vb.) uygun şekilde çalışmayı yürüteceklerine dair yazılı taahhütte bulunmak durumundadırlar. Çalışmanın, firmaların pazarlama birimleri tarafından değil, medikal bölümlerince izlenmesi gerekmektedir. Ayrıca bildirgede, belirtilen kuralların dışına çıkılarak yürütülen çalışmaların, "etik olmayan promosyon faaliyeti" kapsamında değerlendirileceği ve ilgili mevzuat çerçevesinde yaptırım uygulanacağı ifade edilmektedir.

Hazırlanmakta olan yönetmeliğin tamamlanmasının ve yürürlüğe girmesinin ardından, konuyla ilgili tüm ayrıntılar netlik kazanacaktır. Yönetmelik öncesi bildirgenin kısa içeriği bile, bu düzenleme ile Türkiye'de farmakovijilans algısının değişeceğini ve bu konuya hizmet eden çalışmaların kalitesinin yükseleceğini çağrıştırmaktadır.