

Endüstri Destekli Klinik Çalışmalar



Dr. Hakan Topaloğlu

Pfizer İlaçları Ltd. Şti. Klinik Araştırmalar Müdürü

Bu yazıda aşağıdaki konulara kısaca değinilecektir;

- İlaç araştırmalarının önemi
- Klinik araştırmaların boyutu
- Neden Türkiye?
- Gelişim alanları
- Etik kurullardan beklentiler
- Destekleyicinin sorumlulukları
- Destekleyicinin gelişim alanları

İlacı değerli ve faydalı kılan, içerdiği hammadde değildir, gelişiminin ardındaki uzun ve kapsamlı araştırmalardır. İlaç endüstrisi, kimya sektörünün bir dalı değil, esas olarak bir bilgi üretim endüstrisidir.

Bir ilacın keşfedilmesi ile araştırma süreçlerinden geçerek kullanıma sunumu arasında geçen süre ortalama 12-15 yıldır. Bu süre içinde bir ilaç için yapılan araştırma ve geliştirme harcaması yaklaşık 880 milyon dolardır.

Laboratuvarda incelenmeye alınan 5,000 - 10,000 molekülden ancak 1 tanesi yeni ilaç ola-

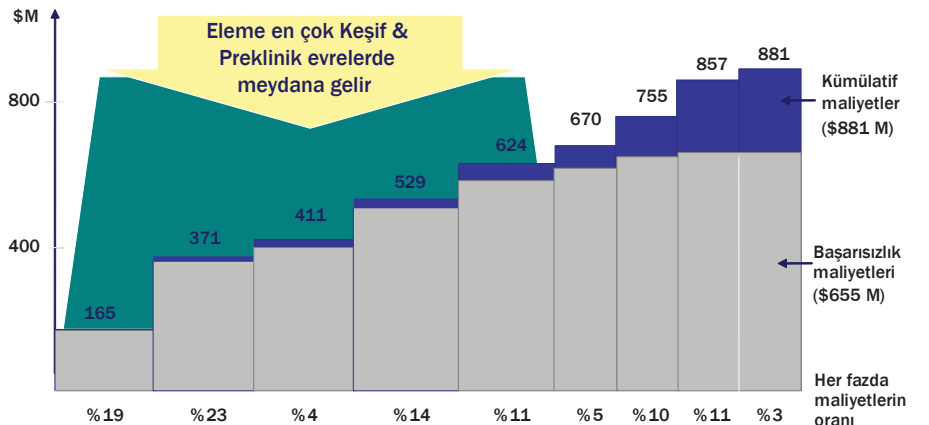
rak kullanıma sunulabilmektedir.

Geliştirilen her 12 ilaç adayından ancak 1 tanesi gerekli tüm güvenlik ve etkinlik testlerini başarı ile tamamlayarak sağlık hizmetine sunulabilmektedir.

Jenerik ilaçlar ise söz konusu Ar-Ge ve risk maliyetini taşımamaktadırlar.

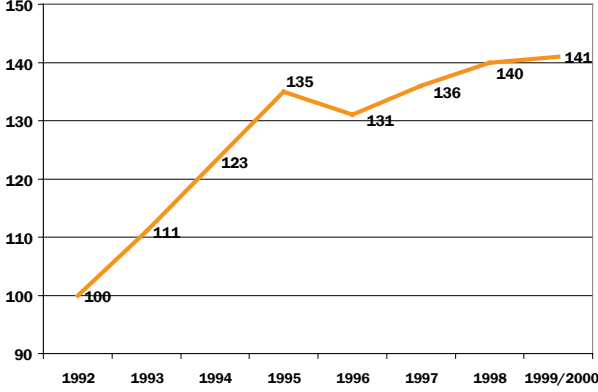
Günümüzde bir jenerik ilacın ruhsatlandırılmasının

İlaç Ar-Ge Maliyetlerinin %75'ini Başarısızlıkların Maliyeti Oluşturur (\$881 M)



INDEXED NUMBER OF MEDICAL PROCEDURES PER PATIENT,
CLINICAL TRIALS, PHASES I-III, 1992-2000

Indexed number of procedures (1992 = 100)



Klinik Çalışmalarda (Faz I-III) Hasta Başına Gerçekleştirilen İşlemler, 1992-2000*

toplam maliyetinin en çok 1 milyon dolar olduğu tahmin edilmektedir.

Önümüzdeki başlıca sorunlardan biri araştırma ve geliştirmedeki yüksek başarısızlık oranları ve e-lemidir; bunlar maliyetleri artırmaktadır.

Bir ilaç için ortalama Ar-Ge maliyeti 880 milyon dolardan fazladır. Bu yüksek rakamı oluşturan en önemli iki bileşen şunlardır:

- Keşif çalışmaları için 530 milyon dolar
- Preklinik geliştirme için 95 milyon dolar

Buluşların maliyetinin büyük bir bölümü başarısızlıklardan kaynaklanmaktadır; tabii, başarısızlıklar öğrenmemizi sağlar. Ama genel olarak, bu eleme ilaç Ar-Ge maliyetinin %75'inden sorumludur. Bu büyük kaybın olumlu yanı; bu sayede daha emin, güvenli ilaçlar bu sıkı elemelerden geçerek insanda deneme aşamasına ulaşabiliyor.

Klinik çalışmalarda hasta başına gerçekleştirilen işlem sayısının da artması, maliyet artışı ve süre uzamasının bir nedenidir. Örneğin bir klinik çalışmada ortalama hasta başına işlem sayısı 1992 yılında 100 iken, bu sayı 2000 yılında 141'e yükselmiştir.

Klinik Araştırmaların Ülkemiz İçin Önemi

İlaç Endüstrisi Ar-Ge için yılda 50 milyar dolar civarında fon ayırmaktadır. Bu rakamın %80'i 5, %92'si 8 büyük ülkede gerçekleştirilmektedir.

İlaç geliştirmenin en önemli ve son aşaması da klinik araştırmalardır. Dünyada 2003 yılında klinik araştırma için minimum 8 milyar dolar harcanmıştır. Bu en konservatif rakamdır.

Klinik araştırmaların %90'ı ABD, Kanada ve Avrupa ülkelerinde yapılmaktadır. Dünyanın geri kalan ülkeleri klinik araştırmalarda yer alan hastaların ancak %10'unu karşılamaktayken, bu oran son yıllarda artmaya başlamıştır.

Türkiye'nin avantajları: Ülkemiz de ilaç geliştirmede, yani bilgi üretmede daha fazla rol alabilir. Bunun ilk aşaması uluslararası klinik araştırmalarda daha fazla yer almak, daha sonraki adımlarda da ilaç geliştirme merkezlerinin ülkemizde kurulması ile daha erken aşamalara da katılmak olabilir. Yüksek hasta sayısı, sayısı giderek artan iyi araştırmacılar, maliyet/fayda oranı, geniş farmasötik market, yerel regülasyonların varlığı, etik kurulların varlığı ülkemizin avantajlarıdır.

Klinik araştırmalara daha fazla katılmanın bize sağlayacağı potansiyel faydalar şöyle özetlenebilir:

- Bilgi üretmeye katkı = Bilgi ihracatı
- İnnovatif ilaç endüstrisinin Ar-Ge fonlarının ülkemize yönlendirilmesi
- Çalışmalardaki hastalara ücretsiz ve kaliteli tıbbi hizmet
- Kurumlara mali destek
- Geri ödeme kurumlarının yükünün azalması
- Araştırmacı destekli bağımsız araştırmalara fon sağlanması
- Araştırmacı destekli çalışmalara sigortalama bedeli için fon sağlanması
- Disiplinli çalışma modelinin günlük hekimlik pratiğine yansması = medikal hizmetin kalitesinin artması
- İstihdam olanağı
- Erken dönem research çalışmaları için bilgi deneyim birikimi

Özetle, klinik araştırmaların hastaya, hasta yakınlarına, hekimlere, hastanelere, kurumlara, topluma faydası olduğunu/olacağını düşünüyoruz.

Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AİFD) üyesi yaklaşık 33 firma ülkemizde 2005 yılı içerisinde 164 çalışma yürüttüklerini/planladıklarını/sonlandırdıklarını bildirmişlerdir. Bu alanda harcanan toplam bütçe de yaklaşık 25 milyon dolardır. Firmalar yaklaşık 100 kişiyi klinik araştırma faaliyetleri ile ilgili olarak istihdam etmektedirler. Bu rakamlar giderek artmaktadır.

Bu anda ülkemizde hasta alımı devam eden yaklaşık 100 civarında uluslararası çalışma olduğunu söyleyebiliriz. Kesin rakamlar Sağlık Bakanlığı'ndan edinilebilir. Dünyada yürüyen tüm çalışmaların kamuoyu ile paylaşılması amacı ile geliştirilen www.clinicaltrials.gov sitesine girildiğinde Türkiye'de yürüyen çalışmalar hakkında bir fikir sahibi olabilirsiniz.

Ülkemizde klinik araştırmaların daha fazla ve daha kaliteli bir şekilde yürütülebilmesi için gelişim alanları şöyle özetlenebilir:

- Eğitim: Araştırmacı, EK üyesi, sponsor elemanlarının eğitimi

- Bürokrasiden kaynaklanan zaman kaybı
- Yerel etik kurulların (YEK) standardizasyonu
- Yönetmeliklerimizin Avrupa Birliği direktifleri ile uyumlandırılması
- Yetmişmiş eleman eksikliği: Monitör, araştırma hemşiresi vb.
- “Kobay” Sendromu: Halk bilinçsizliği, medyanın olumsuz yaklaşımı
- Araştırmacı/kurum ödemelerindeki yüksek kesinti oranları

Bu konuda sorumluluk alan tüm tarafların uyumu ile bu sorunların üstesinden gelinebileceğini umuyoruz. Yüksek kalitede veri üreten, hedeflenen sayıda hastayı çalışmalara alan, çalışmalarını diğer ülkelerle aynı zamanda başlatabilen merkezlerimiz ile bu konuda gelişmiş ülkelerle rekabet edebiliriz. Yeter ki araştırmacı, destekleyici, etik kurullar ve düzenleyici makamlar uyum içinde çalışsınlar ve çalışmada yer alan gönüllülerin güvenliğini, sağlığını, esenliğini gözeterek tüm önlemleri alsınlar.

Bu anlamda endüstri destekli klinik araştırmaların inceleme/onay sürecinde YEK’lerden beklentileri şu başlıklar altında toplayabiliriz;

- üye yapısı-seçimi-görev süresi
- toplantı sıklığı-inceleme süresi
- karar yazıları, incelenen dokümanlar
- kolaylaştırılmış-çabuklaştırılmış kararlar
- şeffaflık/gizlilik
- eğitim
- SOP’ler

Özellikle Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration*; FDA) / Uluslararası Harmonizasyon Konferansı - İyi Klinik Uygulamalar - İKU (*International Conference on Harmonization - Good Clinical Practice* (ICH-GCP) / Dünya Sağlık Örgütü

(DSÖ) üye yapısına çok dikkat ediyor. ICH-GCP ve FDA’ye göre en az bir bilimsel üye, en az bir bilim dışı üye, en az bir kurum dışı üye olmalıdır.

FDA; “EK ırk, cinsiyet, kültürel geçmiş bakımından toplumu temsil edebil-

meli” diyor.

DSÖ; “yaş dağılımı dengeli olmalı, halktan temsilciler bulunmalı” diye ilave ediyor.

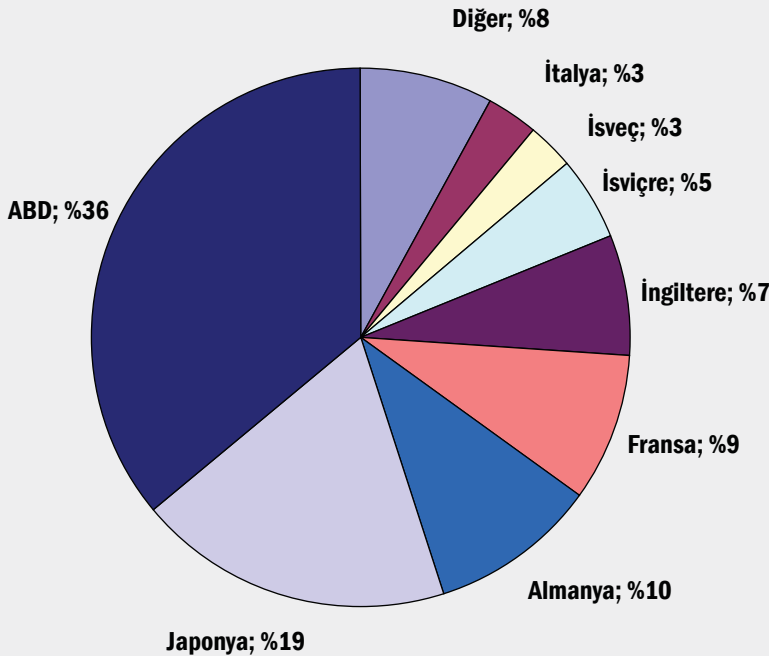
Toplantı sıklığı ve inceleme süresi; çok uluslu çalışmalarda bizim diğer ülkelerden geride kalmamamız için çok önemli. Ayrıca FDA’nın, bir EK’in çalışmayı yeterince inceleyip inceleyemeyeceğini değerlendirebilmesi için dikkate aldığı bir kriter. Toplantı tarihleri, karar alma süreleri, kararı bildirme süreleri belirlenmeli, açıklık ve şeffaflık olmalı, EK karar yazıları yeterince ayrıntılı olmalı, kararlarda tarih, imza, isim, uzmanlık alanı olmalı, hangi belgenin, hangi versiyonun incelendiği açıkça belirtilmeli.

Bazı çok basit eksiklerde, isteklerde başvurunun tekrar EK toplantısında görüşülmesi yerine, başkanın veya EK’in yetkilendirdiği bir üyenin imzası ile onay yazısı verilmesi, işlemlerde zaman kazandıran çok önemli bir ayrıntıdır. EK üyelerinin de gizlilik prensibine uyması önemlidir; hatta EK sekreteriyasının gizliliğe uyması ve gizlilik anlaşması imzalaması DSÖ tarafından öneriliyor.

SOP’ler tüm sorunların çözümü için rehber, kalitede devamlı-

SOP’ler tüm sorunların çözümü için rehber, kalitede devamlılık için gerekli, yoklama (audit) için bir referanstır.

İlaç Endüstrisi Kaynaklı Ar-Ge Çalışmalarının Ükelere Dağılımı



Kaynak: Centre for Medicines Research, U.K., 1997.

lık için gerekli, yoklama (audit) için bir referanstır. Eğer EK'lerin SOP'si varsa, aslında tüm sorunların çözümü için en büyük adım atılmış demektir.

EK'lerin sadece çalışma başlangıcında onay sorumluluğu yoktur. Çalışmanın devamı süresince de sorumluluğu devam eder. Örneğin, yoklama yapabilirler...

FDA ve yeni AB direktifi bu "continuing review" sorumluluğuna çok önem veriyor.

Bundan bir sonraki aşama da EK'lerin yoklamadan geçirilmesidir (audit). EK'ler buna hazır olmalıdır. Çünkü bu yoklamalar sonucu tıpkı sponsor ve araştırmacılar gibi yetersiz/eksik EK'ler internet sayfalarında duyurulmaktadır.

Özetle EK'lerden beklentilerimizi/önerilerimizi şöyle sıralayabiliriz;

- Her protokol için tek etik onay verilmesi
- Paralel başvuru yapabilmek
- Onay sürelerinin belirlenmesi
- Şeffaflık
- Kararlarda, uygulamalarda standardizasyon
- Sadece ilaç araştırmalarına özel EK'ler oluşturulması
- Araştırmacı eğitiminde rol almaları
- Destekleyici ve temsilcilerini muhatap almaları
- EK'lerin toplum önünde konuşması, basına açıklama yapması

Destekleyici'nin Sorumlulukları

İKU Kılavuzu'nda 8 ana başlıkta 49 maddede listelenmiştir. Bu 8 ana başlık şunlardır;

- Protokol ile ilgili olanlar
- Araştırmanın yürütülmesi ile ilgili olanlar
- Araştırma ürünü ile ilgili olanlar
- Veriler ve kayıtlar ile ilgili olanlar
- Sözleşmeli araştırma kuruluşu ile ilişkiler
- Mali sorumluluk
- Çok merkezli araştırmalar ile ilgili olanlar
- Araştırmanın durdurulması durumundaki sorumluluklar

Destekleyicinin etik sorumluluklarını da şöyle özetleyebiliriz:

- Araştırmacılara ve EK'lere araştırma ilacı ve çalışma ile ilgili tüm güncel bilgilerin sunulması
- Araştırmalarda yanlıktan kaçınmak için gerekli önlemleri alması
- Uygun nitelikte araştırmacı seçilmesi
- EK'lerin onaylamadığı çalışmaları başlatmaması
- Ciddi Advers Olaylar'ı zamanında bildirmesi

- Araştırma sırasında ortaya çıkan, gönüllülerin güvenliğini etkileyebilecek, EK'lerin onayını gözden geçirmesine neden olabilecek bilgilerin derhal araştırmacı ve EK'ler ile paylaşılması
- Çalışma sonuçlarının her durumda (olumlu-olumsuz) paylaşılması
- Gönüllülerle ilgili bilgilerin gizliliğine dikkat edilmesi
- Araştırma ile ilgili zarar veya ölüm halinde yeterli ödeme, tedavi sağlanması
- Ödemelerin zorlama yapacak nitelikte olmaması.
- Ödemelerin çalışma sonuçlarından bağımsız olması
- Araştırmayı zamanından önce durdurursa bunu gerekçeleriyle açıklaması

İlaç firmalarının "destekleyici" olduğu klinik araştırmalara yöneltilen etik eleştiriler şöyle sıralanabilir:

- Araştırmacının bağımsızlığını yitirmesi
 - Olumsuz sonuçların yayınlanmaması
 - Araştırmacı destekli çalışmaların azalması
 - Araştırmacılara yüksek ücretler ödenmesi
 - Sonuçları bilinen araştırmaların tekrar edilmesi
- Gerek uluslararası ilaç üreticileri dernekleri gerek, ülkemizde AİFD üyesi firmalar olarak bu eleştirilen konular konusunda önemli çalışmalar

yapılmaktadır. Yürüyen çalışmaların ve tamamlanan çalışmaların sonuçlarının internet ortamında paylaşılması, araştırmacı ödemelerinin kurumsal olarak yapılması, bilimsel ve etik olarak anlamlı olmayan çalışmaların yapılmaması bunlar arasında sayılabilir.

Sonuç

Klinik araştırmaların %86'sı bütçe, zaman, hasta sayısı gibi hedeflerden en az birine ulaşmıyor; en az yarısı gecikiyor. Çalışmaların zamanında tamamlanması sadece sponsorun isteği değil (gecikme sadece ekonomik kayıplara yol açmıyor), aynı zamanda etik bir sorumluluk, bilimsel bir sorumluluk.

Yeni tedavilerin bilimsel yöntemler kullanılarak keşfedilmesi-geliştirilmesi insanlık için çok önemlidir. Bu sürecin en kritik basamağı da klinik araştırmalardır. Ülkemizde yeterli kalite ve sayıda klinik araştırma yapılabilirse, hastalarla birlikte toplum, kurumlar, hekimler de bundan büyük fayda göreceklerdir.

Çalışmaların zamanında tamamlanması sadece sponsorun isteği değil (gecikme sadece ekonomik kayıplara yol açmıyor), aynı zamanda etik bir sorumluluk, bilimsel bir sorumluluk.