



# Gerçek Yaşam Verisi Çalışmaları *(Real World Evidence-RWE)*

**Berk Özdemir**

Omega Araştırma Organizasyon Eğitim Danışmanlık Ltd. Şti.

## Abstract

*Real world evidence (RWE) is a development established by the analysis of worldwide electronic health data, and it is very important for the context of evidence-based medicine. These electronic data are used to generate real world evidences and considered as a very important development in guiding the practices and studies in the medical field. Real world data provide quite valuable data to the meta-analyses and systematic reviews, which are at the top of the pyramid indicating the strength of evidences, and introduce descriptive data, which have many advantages over randomized controlled trials, and real world data produced by observational studies.*

*Real world evidence studies investigate the information on the treatment of patients, patient groups or populations in real world and the attitudes of patients against these therapies. Keeping the health of healthy subjects and directing risky subjects to healthy behaviors would be possible by real world evidences.*

*Evidences provided by real world data have a great role in the market position of future products and will play greater role in the upcoming years. Drug companies and medical device enterprises should develop strategies for real life studies as soon as possible. Real world evidences should be obtained by epidemiological data or observational studies before licensing and by comparative observational studies after licensing/reimbursement.*

*Despite all the documented advantages of studies on real world data, randomized controlled clinical trials remain as the gold standard for drug approval.*

Gerçek yaşam verileri (*Real world evidence-RWE*), bütün dünyada toplanan elektronik sağlık verilerinin yani, gerçek hayat verilerinin analizi ile ortaya çıkan ve kanıta dayalı tıp kavramı için çok önemli olan bir gelişmedir. Bu elektronik veriler, gerçek hayatın kanıtlarını oluşturmada kullanılarak sağlık alanındaki uygulamalara ve çalışmalara yön vermede çok önemli bir gelişme olarak değerlendirilmektedir. Gerçek yaşam verileri, kanıtların gücünü ifade eden piramidin en tepesinde yer alan meta analizlere, sistematik derlemelere çok değerli veriler sunarken; randomize kontrollü çalışmalara göre birçok avantaj sağlayan tanımlayıcı verileri ve gözlemsel çalışmalarla ortaya çıkarılan gerçek yaşam verilerini sağlamaktadır. Gerçek yaşam verilerinin, henüz dünyada kayıt (*registry*) çalışmalarının standardize olmaması nedeni ile çeşitli kısıtlamaları vardır.

Gerçek yaşam verisi araştırmaları hastaların, hasta gruplarının veya popülasyonların gerçek hayattaki tedavileri ile ilgili bilgilerini ve hastaların bu tedavilere karşı yaklaşımlarını inceler. Hedef, hastaların tedavileri ve belirlenmiş tedavilerin etkinliği/güvenliliği ile ilgili gerçek hayat verilerini toplamaktır. Tıbbi tedaviler içerisinde insan faktörü olması sebebi ile insanların tedaviye ve hastalıklarına karşı yaklaşımlarını, yapılan girişimlere karşı hastaların tutumlarındaki değişikliklerini, dirençlerini ve tedavilerine uyumlarını sadece klinik veriler ile değil, aynı zamanda hastadan bilgi alınarak elde edilen çıktılarla da (*patient reported outcome*) değerlendirir.

Sağlık verilerini toplamak teknolojinin gelişimi sayesinde eskiye oranla çok kolaylaşmıştır. Gerçek yaşam verilerini elde etmek için teknolojiden de ya-



rarlanabilmektedir. Akıllı telefonlar ve ev tipi ölçüm cihazları kullanılarak hastaların gerçek hayatlarında, evlerinde veya işyerlerinde hangi etkilere maruz kaldıkları, ilaçlarını ne zaman aldıkları, yaşamsal fonksiyonlarının ne zaman ve nasıl değiştiği anlık veya günlük olarak izlenebilmektedir. Bu sayede, tedaviler daha iyi yönetilebilecek ve hastalıklar ile bilinmeyenler ortaya çıkabilecektir.

Sağlıklı insanların sağlığını muhafaza etmek ve risk grubundaki insanları sağlıklı davranışa yönlendirmek bu veriler sayesinde mümkün olabilecektir. Yaşam sürecinde sağlıklı insanlardan ve hastalardan elde edilip biriktirilen elektronik veriler kullanılarak yapılan çalışmalar gerçek hayat kanıtları sunacak, bu kanıtlar ise risklerin bilinmesi ve azaltılmasının yanında, hem hastalıkların teşhis ve tedavisinde önemli yararlar sağlayacak hem de sağlığa yapılan harcamaları daha etkin ve kapsamlı hale getirecektir. Böylelikle sağlık harcamalarına ayrılan bütçede kazanılan miktarlar, başka sağlık harcamalarına daha etkili biçimde aktarılabilir.

Gerçek yaşam verisi çalışmaları; araştırma amacıyla toplanan yüzeysel birincil veriler ve diğer amaçlar için toplanan ikincil veriler olarak iki kısma ayrılabilir. Birincil veriler genel olarak çalışmaya özel vaka rapor formlarından, elektronik sağlık kayıtlarından ve/veya klinik sonuç değerlendirmelerinden elde edilir. Bu veriler girişimsel Faz IV çalışmalarında ve girişimsel olmayan prospektif gözlemsel çalışmalarda, hasta kayıtlarından ve sağlık araştırmalarından toplanır. İkincil veriler ise sıklıkla klinikteki hasta takip çizelgeleri yorumlarından, kayıtlardan ve sigorta şirketlerinin veri tabanlarından elde edilir.

Gerçek yaşam verileri için kaynaklar, kesitsel ve uzun dönem izleme dayalı (*longitudinal*) veri tabanları (bunlar retrospektif veri sağlarlar ve prospektif olarak yaşam kalitesini arttırmaya fırsat tanır), epidemiyolojik bilgi sağlamaya yönelik hasta ve popülasyon anketleri, hasta dosyaları incelemeleri, gözlemsel kohort çalışmaları, günlük hayata uyarlanabilen klinik çalışmalar ve tedavideki tüm hastalara ait verileri belirli kurallara göre biriktirip analiz eden kayıtlardır.

Kanıt dayalı tıbbın önemi günümüzde artık çok iyi bilinmektedir. Kanıt dayalı tıp kavramında elde edilen kanıtın **gerçeğe yakınlığını** ve uygulanabilirliğini değerlendirmek ve kanıtla ilişkin değerlendirmeyi yaparken **hastaya özel** kararlara varmak çok önemlidir. Gerçek yaşam kanıtlarının kullanılması bu iki gerekliliği sağlamakta diğer kanıtlara göre belirgin bir şekilde avantaj sağlamaktadır.

Kanıtların hiyerarşisi, en güçlüden başlayarak meta analizler, sistematik derlemeler, randomize kontrollü araştırmalar, kohort çalışmaları, vaka-kontrol çalışmaları, vaka serileri, vaka sunumları ve uzman görüşleri şeklindedir. Kanıtların hiyerarşisi dikkate alındığında iyi planlanmış ve yürütülmüş randomize klinik çalışmalardan elde edilen sonuçların yüksek kanıt değeri taşıdığı bilinmektedir. Ancak bu çalışmaların da bazı kısıtlamaları vardır. Bunlardan bazıları; ürünlerin klinik araştırmalarda tanımlanamayan yararları/zararları (hasta uyumu vb.), klinik araştırmalardaki hastaların gerçek hayattaki hastalardan daha farklı davranıyor olabileceği, yeni tedavilerden daha az ya da çok yarar sağlayan hasta alt-gruplarının olabilmesi (daha yaşlı veya komorbiditesi olan alt gruplar gibi), klinik araştırmaya katılan hekimlerin davranışlarının pratikteki hekimlik tecrübesinden daha farklı olabilmesi olarak sıralanabilir. Ayrıca taraf tutma ya da ön yargı (*bias*) riskinin çalışma tasarımlarında dikkate alınması ve meta analizlerde olduğu gibi bias düzeltme metodları geliştirilmiş olmasına rağmen tam olarak önlenemediği söylenemez.

Gerçek yaşam verisi çalışmaları, bu kısıtlamalara çare olacak niteliktedir. Bu çalışmalar belirli hastaları, hasta gruplarını/alt gruplarını ya da tüm popülasyonu inceler. Hastaları, hasta gruplarını/alt gruplarını, gerçek hayat verilerine göre, gerçek hayattaki davranışlarına göre inceler, hasta veya hekim davranışına bağlı farklılıkları ve biası en az indirmeyi hedefler.

Gerçek yaşam verisi çalışması da bir çalışma protokolüne bağlı olarak yürütülür. Etik Kurul ve gerekirse T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan (TİTCK) izin alın-

arak yürütülmesi gerekir. STROBE Rehberi (*The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) gibi gözlemsel çalışma kılavuzlarına uygun olarak tasarlanır. Bu çalışmalar kayıt çalışmalarını ve retrospektif ve prospektif, tanımlayıcı veya karşılaştırmalı gözlemsel çalışmaları kapsamaktadır.

**Kayıt (registry) Çalışmaları:** Ülkemizde de çeşitli dallarda hasta temelli verilerin basılı materyalle toplandığı dönemden sonra, hasta temelli veri toplama süreci için elektronik alt yapılar geliştirilmiştir. Ancak, günümüzde teknik, idari ve ekonomik zorluklar nedeniyle elektronik ortamda bire bir hasta temelli veri toplama işlemi etkin bir şekilde hayata geçirilememiştir. Kayıt çalışmaları hastalıkların sıklığı, hastaların demografik, epidemiyolojik ve klinik özellikleri ve tedavi yöntemlerinde yaşanan değişimlerin izlenmesinde çok değerli temel veri kaynaklarıdır. Bu veri kaynakları aynı zamanda sistemin kullanıldığı diğer ülkelerle de karşılaştırmalı çalışmalar yapılabilmesine olanak vermektedir.

**Gözlemsel Çalışmalar:** Retrospektif ve prospektif, tanımlayıcı veya karşılaştırmalı gözlemsel çalışmaları kapsamaktadır. Gerçek yaşam verilerinin sistematik bir biçimde toplanması ve gerçek dünya kanıtları elde edilmesi çalışmaları öncesinde gözlemsel çalışmalar genellikle hastalıkların sebepleri, risk oluşturan nedenler, görülme sıklığı ve prognozu gibi özellikleri saptamak amacıyla kulla-

nılmaktaydı. Tanı ve tedavi ile çıkarımlara varmak için de deneysel ya da klinik çalışmalar yapılması tercih edilmekteydi. Kayıt çalışmalarının düzenli ve etkin yapılabilmesi halinde gerçek dünya kanıtları, bütün bu çıkarımlar için gerçek hayat verileri kullanılarak elde edilebilir.

Hastalıklara yol açan nedenleri, sağlıklı ve hasta insanların taşıdığı riskleri, hastalığın seyri ve tedavilerin etkinlik ve güvenliğini belirlemek amacıyla en uygun çalışmalar prospektif kohort çalışmalarıdır. Ancak yeterli örneklem sayısını ve yeterli süreyi içeren prospektif çalışmaların planlanması, takibi ve sonuçlandırılması oldukça zahmetli ve yüksek maliyetlidir. Özellikle nadir görülen hastalıklar için bu çalışmaları yapmak ve sonuçlandırmak neredeyse imkansızdır. Nadir görülen hastalıklar için en uygun çalışma tasarımı retrospektif çalışmalarıdır. Ancak bu çalışmalar için gerekli olan uygun ve yeterli veriye ulaşmak her zaman mümkün olamamaktadır. Toplanan gerçek hayat verileri arttıkça retrospektif ve prospektif, tanımlayıcı veya karşılaştırmalı gözlemsel çalışmaların yapılarak daha fazla gerçek dünya kanıtı oluşturulması mümkün olacaktır.

Gerçek yaşam verileri ile sağlanan kanıtlar, gelecekteki ürünlerin piyasada konumlandırılmalarında büyük rol oynamaktadır ve önümüzdeki zamanlarda daha da fazla rol oynayacaktır. İlaç şirketleri ve tıbbi cihaz firmaları, olabilecek en erken dönemde gerçek hayat araştırma stratejisi geliş-

tirmelidir. Gerçek yaşam verileri, ruhsatlamadan önce, epidemiyolojik veriler veya gözlemsel çalışmalar ile ruhsatlama/geri ödeme sonrasında ise karşılaştırmalı gözlemsel çalışmalar yapılmalıdır.

Gerçek yaşam hasta deneyimi verilerinin değerlendirilmesinin, günlük klinik uygulamalarda yeni tedavi ve teknoloji kullanımının en iyi şekilde ve kısa sürede bütünleştirilmesini sağlayarak kaliteli tıbbi bakımın yaygınlaştırılmasına katkısı büyük olacaktır. Bu veriler, klinik çalışmalar ve gerçek klinik uygulamalar arasındaki bilgi boşluğunu doldurmayı sağlayan verilerdir.

Ülkemizde gerçek hayat verileri ile ilgili olarak kayıt çalışmaları, dolayısı ile de gerçek hayat kanıtları elde edilmesine yönelik çalışmalar yeterli olmadığı için, bu türde yapılan diğer çalışmalar referans olarak kullanılmaktadır. Sağlık sistemimizde elektronik ortamda toplanmaya başlayan gerçek hayat verilerinin ivedilikle sistematik hale getirilmesi, alt yapı eksiklerinin tamamlanması, hastaları ve hastalıkları gerçek hayat verilerine göre, gerçek hayatta olduğu gibi inceleyen, hasta veya hekim davranışına bağlı farklılıkları en aza indiren gerçek hayat verisi çalışmalarına ulaşmayı sağlayan, protokole bağlı olarak ve gerekli izinler alınarak gerçekleştirilen çalışmalar kanıtların hiyerarşisinde randomize klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlardan daha üstte yer alacağından çok değerli ve önemlidir.

Gerçek yaşam verisi çalışmalarının bilinen tüm avantajlarına rağmen randomize kontrollü klinik araştırmalar halen ilaç onayı için altın standart olmaya devam etmektedir.

**Tablo 1. Gerçek yaşam verisi çalışmalarının özellikleri**

Hastalardan ve hasta gruplarından bilgi alınarak elde edilen çıktılar gerçek hayattaki durumlarına göre değerlendirilir.

Hasta ve hekim davranışlarına bağlı farklılıkları en aza indirger.

Belirli hasta grupları/alt grupları ya da tüm popülasyonu inceleme fırsatı sağlar.

Belirli bir çalışma protokolüne göre yürütülür.

Etik Kurul ve gerekirse TİTCK'dan izin alınarak yürütülmesi gerekir.

STROBE gibi gözlemsel çalışma kılavuzlarına uygun olarak tasarlanır.

**Tablo 2. Gerçek yaşam verisi çalışmalarından elde edilenler**

Epidemiyolojik Çalışma	Gözlemsel Çalışma	Karşılaştırmalı Gözlemsel
Prevalans/İnsidans	Mevcut tedavilerin yetersizliklerinin/eksikliklerinin belirlenmesi	Yeni ürünün, standart tedavi ile karşılaştırıldığında gerçek hayata katkısının belirlenmesi
Hasta alt gruplarının özelliklerinin belirlenmesi	Tedavi yetersizliklerinin sebeplerinin belirlenmesi	
Tedavi sürecinin tanımlanması ve anlaşılması, risk faktörlerinin belirlenmesi	Gerçek hayattaki tedavileri/tedavi sonuçlarının ve maliyetlerin belirlenmesi	

#### Kaynaklar

1. Annemans L, Aristides M, Kubin M. Real-Life Data: A growing need. ISPOR connections. <https://www.ispor.org/News/articles/Oct07/RLD.asp> (Son erişim tarihi: 27.05.2016).
2. Annemans L, Kubin M. RealLife Data: A Growing Need. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2016.
3. Cole A, Garrison L, Ferrandiz JM, Towse A. Data Governance Arrangements for Real World Evidence, Consulting Report. 2015, November.
4. Cziraky M, Pollock M. Real-World Evidence Studies. Applied Clinical Trials. 2015.
5. Hızal C. Genlerimiz, Biz ve Çevremiz Tıp Bilimi İçin Yeni Bir Şans; Öngörülse ve Bireye Özgü Tıp. İKU Dergisi. 2010; 24:7-18.
6. İskit AB. İlaçlarla Yapılan Gözlemsel (Farmakoepidemiolojik) Çalışmalar Kılavuzu. İKU Dergisi. 2008; 20:25-33.
7. Oktay Ş. Gözlemsel Araştırma Tasarımları ve Dünyadan Örnekler. İKU Dergisi. 2006; 15:15-17.
8. Özdemir B, Eren T. Klinik Çalışma Kayıtları Sitemlerinin ve Clinicaltrials.gov Türkiye Verilerinin Değerlendirilmesi. İKU Dergisi. 2012; 26:13-21.
9. Price D, Brusselle G, Roche N, Freeman D, Chisholm A. Real-world research and its importance in respiratory medicine. Breathe (Sheff). 2015 Mar;11(1):26-38.
10. Roche N, Reddel H, Martin R, Brusselle G, Papi A, Thomas M, Postma D, Thomas V, Rand C, Chisholm A, Price D. Quality Standards for Real-World Research: Focus on Observational Database Studies of Comparative Effectiveness. Annals ATS. 2014 Feb; 11(2):99-104.
11. Svensson J, Andersson E, Persson U, Edeklind T, Ovanfors A, Ahlgren G. Value of treatment in clinical trials versus the real world: the case of abiraterone acetate (Zytiga) for postchemotherapy metastatic castration-resistant prostate cancer patients in Sweden. Scand J Urol. 2016 Apr; 25:1-6 [Epub ahead of print].
12. Wilko T. Real-world study planning: a systematic approach. Ingress White Papers. No 1: 1- 10.
13. Yılmaz E, Çöl M. Evidence Based Medicine. J Clin Anal Med. 2014;5(6): 537-42.