

Türkiye'de klinik çalışmalar

Prof. Dr. Ahmet Özet



1960 yılında Eskişehir'de doğdu, 1983 yılında Hacettepe Tıp Fakültesinden mezun oldu. 1990'da, Gülhane Askeri Tıp Akademisinde iç hastalıkları; 1993'te, tıbbi onkoloji uzmanı oldu. 1994'te, ABD Boston Üniversitesinde bir yıl klinik araştırma görevlisi olarak görev yaptı. 1995'te doçent, 2001'de profesör oldu. 1995-2009 arası GATA Tıbbi Onkoloji BD başkanlığını yaptı. 2010'da Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD öğretim üyeliğine başladı, 2016 yılında TTOD başkanlığını yaptı. Halen TÜSEB Türkiye Kanser enstitüsü başkanlığı görevini sürdürmektedir.

Dünyada 10 bin yeni ilaç geliştirilme aşamasındadır. Bu kimyasal bileşiklerin ancak bir tanesi laboratuvar ve hayvan deneyi aşamalarını geçip hastanın klinik kullanımına sunulabilmektedir. İlaçta Ar-Ge harcamaları yıllar içinde büyük değişim göstermiştir. 1980'li yıllarda ürün geliştirme maliyeti 300-400 milyon dolar civarında iken günümüzde bu maliyetler 2,5-3 milyar dolar olarak bildirilmektedir.

Prospektif Klinik Araştırmalar

Faz I: Çoğunlukla sağlıklı gönüllülerde, sağlıklı gönüllülerde yapılamayacak istisnai durumlarda ise ilgili hasta grubu üzerinde yapılabilir. Genellikle 25-100 kişilik küçük gruplar üzerinde ilk ilaç uygulaması yapılır ve ilaç dozunun güvenlik profili saptanmaya çalışılır.

Faz II: Hedef hastalığı olan gönüllüler üzerinde ilacın terapötik doz sınırları, klinik etkililiği, güvenliliği, farmakokinetik özellikleri ve toksisitesi araştırılır.

Faz III: Daha çok sayıdaki gönüllü hasta grubunda araştırma ürününün etkililiği, güvenliliği, farklı dozları, yeni veriliş yolları veya yeni bir endikasyonun farklı bir hasta grubu üzerinde araştırıldığı randomize çalışmalardır.

Faz IV: Ruhsat almış ürünlerin onaylanmış endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekilleri, izinli ürünlerin ise önerilen kullanımlarına yönelik etkililiğinin ve güvenliliğinin daha fazla incelenmesi veya yerleşik diğer tedavi, ürün ve yöntemlerle karşılaştırılması için yüksek sayıda gönüllü hasta üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırmalardır. Türkiye'deki klinik çalışma sayıları 2014 verileriyle 1.700 civarındadır. Bunların büyük kısmı Faz III çalışma kapsamındadır. Özellikle Faz I-II çalışma sayısı sınırlıdır. Klinik Çalışma yapılması ile çalışmanın yürütüldüğü birime ve çalışmaya katılan araştırmacı hekimlerin donanımının artmasına katkıda bulunur. Hastalara yeni ve alternatif tedavi olanakları sunar. Üniversitelerin ve araştırmacı hekimlerin uluslararası alanda yer almalarını sağlayarak itibarlarını artırır.

Klinik Çalışmalarla İlgili Ülkemizde Yapılan Düzenlemeler

- İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13 Nisan 2013)

- Türkiye'de yasal düzenleme-İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu (15 Temmuz 2014)

- İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik (13 Eylül 2015)

Türkiye'de Yasal Düzenleme

Bu Yönetmelik, 7/5/1987 tarihli ve 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'nun ek-10'uncu maddesi ile 11/10/2011 tarihli ve 663 sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşların Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname'nin 27'inci ve 40'ıncı maddelerine dayanılarak ve Avrupa Birliği'nin ilaçlarla ilgili mevzuatının "İyi Klinik Uygulamaları" hakkındaki 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı direktiflerine paralel olarak hazırlanmıştır.

Türkiye'de Klinik Araştırmaların Pozitif Yönleri

Türkiye'de klinik araştırmaların pozitif yönleri arasında yasal düzenlemenin AB ile uyumlu olmasını gösterebiliriz. Ayrıca, araştırma yapmak isteyenler Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu web sitesi üzerinden başvuru yapabilmektedir. Etik kurul üyeleri ve TİTCK temsilcileri iletişime açıktır. Araştırmacılar katıldıkları çalışmalarda yüksek hasta hedeflerini tutturabilmektedir. Türkiye'de klinik araştırmalara yapılan yatırım her geçen gün artmaktadır.

Artan araştırmalar sayesinde uluslararası yayınlarda Türk hekimlerinin daha çok adı geçmeye başlamıştır. Yerel yayınların sayısı artış göstermiştir. İyi klinik uygulama sertifikası programları ile yüksek kaliteli araştırmacıların sayısı artmıştır. Araştırmacıların tecrübesi arttıkça, klinik çalışmaların sayısı ve kalitesi de yükselmektedir. Akademik ilerleme ve bilimsel destek puanı alınabilmektedir.

Türkiye'de Klinik Araştırmalarda Karşılaşılan Problemler

Klinik araştırmalarda karşılaşılan temel problemler, aşağıda kısaca aktarıldığı

üzere etik kurullar, mevzuat, araştırmacı ödemeleri ve hastalar ile ilgilidir.

Klinik Araştırmalar İçin Etik Onay Sürecinde Yaşanan Zorluklar

Araştırmacılar, etik onay için işleyiş hakkında yeterince bilgi sahibi değildir. Uzmanlık eğitimlerinde ve diğer lisansüstü eğitimlerde "klinik araştırma ya da gözlemsel araştırma tasarımı nasıl yapılır ve etik onay süreci nasıl yürütülür" hususlarında eğitim verilmemekte olup etik kurula başvuru sonrası ardışık düzeltmelerle giden bir silsile başlamaktadır. Bu nedenle araştırmaya istenen zamanda başlanamamaktadır. Çoğu kurumda, etik kurul başvuru sürecinde, kurum sekreteriyasında, çalışma tasarımı hakkında veya diğer konularda araştırmacılara yardımcı olabilecek yeterli bilgi birikimine sahip kişilerin olmaması bu süreci daha da zorlaştırmaktadır. Destekleyicisi olan çalışmalarda sözleşmeli araştırma kurumları gibi aracı kurumlar işleyiş takip etmekte ve gerekli evrak işlerini yürütmektedirler. Ancak bağımsız araştırmalar için yeterince bütçe olmadığı için bu işleri araştırmacının kendisi yapmak zorunda kalmakta; bu da araştırmacıyı yormaktadır. Türkiye'de klinik araştırmalar onay süreci aylar sürer. Kâğıt işi çok fazladır. Etik kurul üyelerinin hepsi klinik çalışmalar konusunda eğitilmiş olmayabilir. Etik kurul toplantıları sürekli ve düzenli olarak yapılmaz. Özellikle yaz döneminde toplantı sıklığı azalır.

Mevcut Yasal Düzenlemeye Dair Sorunlar

Bütçe ana problemidir. Çalışmaya katılan hastaların bütün masraflarının destekleyici tarafından karşılanması gerekmektedir. Hastaların sigorta zorunluluğu vardır. Tüm bu bütçesel sorunlar, araştırmacı hekimlerin destekleyici olmadan çalışma tasarımlarını aşamasında olumsuz bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Araştırma Başvurusu ve İzni

Etik kurul ile T.C.Sağlık Bakanlığı'na eş zamanlı başvuru yapılabilir. Çok merkezli klinik araştırmalarda tek etik kurul kararının bulunması yeterlidir. Araştırma başvurusu, gerçek veya tüzel kişilerden oluşacak destekleyici tarafından ya da destekleyicinin görevlendireceği

Türkiye’de ikamet eden sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından etik kurula ve Kuruma yapılır. Destekleyicinin, Türkiye’de yerleşik temsilcisi bulunmuyorsa araştırma başvurusunu Türkiye’de ikamet eden bir sözleşmeli araştırma kuruluşu aracılığı ile yapmak zorundadır.

Bilimsel Araştırmalara Destek

Ülkemizde akademik amaçlı (bağımsız) Faz 4 klinik araştırmalar yok denecek kadar az yürütülmektedir. Klinik araştırma kapsamına giren çalışmalarda “klinik araştırma hastası olan gönüllünün tüm masraflarının karşılanması şartı” mevcuttur. Bu durumda yüksek maliyet gerektiren bu çalışmalar bağımsız hekimler tarafından karşılanamadığından yürütülememektedir. Bu konudaki ödemelerin tamamen araştırmacıya yıkılması ve Sosyal Güvenlik Kurumu’nun desteklemeye araştırmacıyı çalışmadan vazgeçmeye itmektedir. Hâlbuki etki, yan etki ve maliyet açısından yansız yapılacak toplumun yararına olacak bu çalışmalar öncelikle araştırmacının kendi kliniğinde ve sonrasında ülkenin tümünde örnek teşkil edecektir. Ülkemizde geri ödeme kapsamında dahi faydası olacak bu bağımsız araştırmalara ihtiyacımız bulunmaktadır. Ülkemizde klinik araştırmalar hakkında son yönetmelik 13 Kasım 2015 tarihli 28617 sayılı olarak resmi gazetede yayınlanmıştır. Bu yönetmeliğe göre “Retrospektif çalışmalar yönetmeliğinin kapsamı dışındadır (madde 2-(2))” ibaresi yer almaktadır. Ülkemizde hali hazırda yönetmelik dışı kalan bu çalışmalar için bir mevzuat bulunmamaktadır. Retrospektif çalışmalar gibi hastaya herhangi bir müdahale olmadan tasarlanan çalışmalar üniversiteler, eğitim araştırma hastaneleri vb. kurumlarda “Girişimsel Olmayan Etik Kurul, Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu” gibi oluşturulan ayrı bir etik kurul veya “Klinik Araştırmalar Etik Kurulları” tarafından eş zamanlı olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmalar için oluşturulan etik kurullardaki başvuru işlemleri, genel olarak klinik araştırmalar etik kurullarına başvuru işlemleriyle paralellik göstermekte olup başvuru formu gibi bazı formlarda farklılıklar bulunmaktadır. Kurumlar kendince bu formları oluşturmuşlardır.

TÜBİTAK gibi devlet desteğine başvuran çalışmalarda ise sürecin sağlıklı işlemesi için gereken evrakların hazırlanması, raporlama vs. gibi zaman isteyen prosedürler, araştırmacının yeterince vakit ayıramaması gibi nedenlerden ötürü teşviklere yapılan başvurular azalabilmektedir. Bu aşamada çalıştığı kurumdaki ya da başvuru yaptığı kurumlardan sürecin yönetilmesi ile ilgili destek isteyebileceği bir yer olmaması ya da kurumun yoğunluğu nedeniyle tek başına kalmaktadır. Başvurunun tamamlanmasından sonra kurumlarda başlayan değerlendirme sürecinin uzun olması araştırmacının heyecanını törpülemekte ve daha sonraki başvurularından da vazgeçirmektedir.

Çalışma yapmak emek ve zaman gerektirmektedir. Bilhassa klinik araştırmaların süreci daha uzundur. Bu sürecin

yürütülmesinde yeterince destek eleman bulunmamakta olup yine her şeyi araştırmacı tek başına üstlenmek zorunda kalmaktadır. Uluslararası çapta bilimsel araştırmaları hızlandırmak adına biyobankalar kurulmuştur. Anonimleştirilmiş gönüllü örnekleri sayesinde insan biyolojik materyali toplama dönemi atlanarak daha hızlı bilgiye ulaşma avantajı sağlanmıştır. Ancak ülkemizde halen bir biyobanka yasağı bulunmamaktadır ve bu süreç yavaş işlemektedir.

Diğer taraftan günümüz teknolojilerini yakalayabilmek için ülkemizde bilgi yönetimi, bilgisayar teknolojileri, bilimsel istatistik gibi konularda araştırmacıların destek alabilecekleri profesyonel birimler yeterince bulunmamaktadır. Araştırmacının yürütülmesi sürecinde, çalışmada görev alan yetkili personelin işten ayrılması veya başka bir yere tayin olması gibi durumlarda yerine yetkilendirilebilecek başka personelin olmaması, çalışmanın tamamlanmamasına neden olmakta ya da yeni bir kişi yetkilendirilene kadar oldukça uzun bir zaman geçmektedir.

Klinik çalışmalara dair farkındalık artmakta birlikte halen istenen düzeye gelinememiştir. Öncelikle hekimlerin farkındalığının artırılması ve hastalarda var olan kaygı ve endişeleri giderici önlemlerin alınması gereklidir. Oran olarak baktığımızda Türkiye’de yapılan klinik araştırmaların sayısı global ortalamadan daha düşüktür. Etkin bilimsel politikalar yeterli değildir. Araştırmacılar, başlatmak istedikleri çalışmalarda bir destekleyici bulamazlarsa büyük finansal zorluklar ile karşılaşabilmektedirler. Çalışmayı gerçekleştiren laboratuvarların akreditasyon sertifikaları vaktinde tamamlanmadığı takdirde, kritik prosedürler yerine getirilemediğinden ötürü çalışma süresinde gecikme yaşanabilmektedir.

Araştırmacı ve Yardımcı Araştırmacı Ödemelerinde Problemler

Yeterli sayıda araştırmacı hekim olmaması, yeterli sayıda saha koordinatörü ve eczacı olmaması, araştırmacının kendi sorumluluklarına ek olarak aynı zamanda merkez koordinatörü ve eczacının görevlerini de üstlenmesi gerekliliği, araştırmacı ödeneğinin yaklaşık %70’inin kurum ve devlet tarafından kesintiye uğratılması gibi hususlar araştırmacılar için negatif bir algı oluşturmaktadır.

Hastaların Klinik Çalışmalara Katılmama Nedenleri

- Standart tedavilere ücretsiz ve kolay ulaşım olması
- Hastalarda kobay algısı olması
- Doktor firma yaklaşması şüphesiyle ilaç ve araştırmaya güvenmeme
- Gönüllünün yapacağı ziyaret sıklığının zahmetli olması
- Klinik araştırmanın getirdiği ekstra yükler (anket formları, sık sık kan verme, tetkikler)
- Araştırmacının iletişim yeteneğinin iyi olmaması

- Çalışmaların genellikle büyük şehirlerde yapılması

- Çalışmalar hakkında toplumun negatif algısı

- Hasta hakları üzerine çalışan derneklerin klinik çalışmalara negatif etkisi

- Hasta yakını olan sağlık mensuplarının gönüllü adayları negatif yönlendirmesi

- Hastaların hastalıklarını ve hastalık düzeyini yeterince bilmemesi

- Medyanın negatif etkisi

- Gönüllü formunun imzalanması aşamasında oluşan tedirginlik

Çalışmaya Katılan Hastalar Kobay Mıdır?

Ülkemizde ve dünyada klinik araştırmalarda kobay algısı vardır. Çalışmaya katılan sağlıklı veya hastalar kobay değil birer araştırma gönüllüsüdür. Bundan sonra araştırma gönüllüsü ifadesi kullanılmalıdır.

Çözüm Önerileri

Etik kurul üyelerinin iç eğitimlerinin yapılması, bilimsel içeriği değerlendirme sınırlarının belirlenmesi, itirazların değerlendirilmesi, on-line başvuru sisteminin kurulması, üniversite ve enstitülere yapılacak olan ödeme prosedürlerinin sadeleştirilmesi ve döner sermaye payının kurumlar arasında standardize edilmesi gerekmektedir. Araştırmacı payı artırılmalıdır. Klinik araştırma özellikli merkezlerin kurulması daha sağlıklı veriye ulaşılmasını sağlayabilir. Klinik araştırma özellikli merkezlerin sayısı olarak eksikliği sebebiyle zaman kısıtı olan hekimlerin yoğun programlarına ek olarak bir eczacı, asistan gibi ek rolleri de eş zamanlı yürütmek zorunda kalmaması için araştırma ekibi kurulmalıdır.

Faz IV çalışmaların diğer faz çalışmalarından ayrı bir mevzuat tarafından değerlendirilerek mevcut sınırlamaları kaldırılmalıdır. Faz IV çalışmaların da diğer tüm faz çalışmaları ile beraber Ar-Ge çalışması olarak değerlendirilmelidir. Türkiye’de ruhsat başvurusu yapılacak ilaçların en az bir faz çalışmasının ülke içerisinde de yapılmış olması koşulu aranmalıdır. Retrospektif çalışmalar için rehber oluşturulması ve yönetmelik kapsamına alınması gereklidir. Retrospektif çalışmalarda kullanılacak hastaya ait kişisel ve diğer hassas verilerin nasıl korunacağına ilişkin düzenlemeler yapılmalıdır. Retrospektif çalışmalarda kullanılacak olan biyolojik materyal (kan, idrar, doku) anonimleştirilmelidir. Biyobanka kurulması için çalışmalar yapılmalıdır.

Yakın Gelecek

2023 vizyon projesi kapsamı hedefleri arasında otomotiv endüstrisi ve ilaç sektörü de yer almaktadır. Dolayısıyla ilaç sektörüne yapılacak olan yatırımlar ile klinik araştırmaların da belirgin bir şekilde artacağı düşünülmektedir. TÜSEB desteği ile çalışmalar artabilecektir. Ülkemizde klinik çalışmaların artırılması ve geliştirilmesi bir devlet politikası olmalıdır.